

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 76 • Τεύχος 3
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2010

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	161	Μεταβολικό σύνδρομο στους ηλικιωμένους <i>Χ. Νικολαΐδης, Γ. Μπουντούρης</i>
	175	Επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα <i>Ε. Παρλαπάνη, Γ. Κρασσάς</i>
	184	Διεγερσιμοτοξικότητα, κυτταρικός θάνατος και νευροεκφυλιστικές καταστάσεις <i>Δ. Καπενάνιος, Α. Κριτής</i>
	195	Απόψεις σχετικά με την άνοια Alzheimer <i>Φ. Γραμματικός</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	202	Η επίδραση ενός εξειδικευμένου προγράμματος άσκησης σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού <i>Γ. Καραναστάσης, Κ. Βόλακλης, Χ. Ζώης, Α. Σπάσης, Ε. Δούδα, Σ. Τοκμακίδης, Μ. Κουκουράκης</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	210	Βρογχοπνευμονικό καρκινοειδές με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές περιφερικές εντοπίσεις <i>Δ. Καραγιάννη, Δ. Μπαλτζής, Ε. Τσιότσια, Β. Κουρκούμπας, Γ. Μηλιώνης, Ε. Κιντιράκη, Μ. Σιών</i>
	216	Νόσος Kikuchi-Fujimoto σε νεαρή γυναίκα με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια <i>Χ. Νικολαΐδου, Ε. Γουρίδου, Ε. Μανδαλά, Ι. Βενιζέλος, Γ. Ηλονίδης, Γ. Μπουντούρης</i>

Helliniki Iatriki

Volume 76 • No 3
July – September 2010

Contents

- | | | |
|-----------------------------|-----|---|
| <i>Brief reviews</i> | 161 | The metabolic syndrome in the elderly
<i>Nikolaidou Ch, Boudouri G.</i> |
| | 175 | Epidemiology and predisposing factors of adults' obesity in Greece
<i>Parlapani ES, Krassas G.</i> |
| | 184 | Excitotoxicity, cell death and neurodegenerative conditions
<i>Kapetanios D, Kritis A.</i> |
| | 195 | Views related to Alzheimer's type dementia
<i>Grammatikos Ph.C.</i> |
| <i>Investigative papers</i> | 202 | The effects of a specific exercise program for women who completed the treatment for breast cancer
<i>Karanastassis G, Volaklis K, Zois Ch, Spasis A, Douda E, Tokmakldis S, Koukourakis M.</i> |
| <i>Case reports</i> | 210 | Neuroendocrine carcinoid malignancy presented as bilateral peripheral pulmonary nodules
<i>Karagianni D, Baltzis D, Tsiotsia E, Kourkoumbas V, Milionis G, Kintiraki E, Sion M.</i> |
| | 216 | Kikuchi-Fujimoto disease in a young woman with cervical lymphadenopathy
<i>Nikolaidou C, Gouridou E, Ilonidis G, Boudouris G.</i> |

Μεταβολικό σύνδρομο στους ηλικιωμένους

Χ. Νικολαΐδου, Γ. Μπουντούρης

Δ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το μεταβολικό σύνδρομο τίθεται ολοένα σε μεγαλύτερη αμφισβήτηση ως αυτοτελής και ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα και πολλοί συγγραφείς κρίνουν ότι δε συνιστά τα χαρακτηριστικά ενός διακριτού συνδρόμου. Η κεντρική υποκειμένη παθοφυσιολογική του διαταραχή μπορεί να μην είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, σε αντίθεση με όσα πιστευόνταν κατά το παρελθόν μια και κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, όπως η κεντρικού τύπου, ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, τοποθετούνται ολοένα και περισσότερο προς την κατεύθυνση του αιτίου παρά του αιτιατού, με αντίστοιχη πρόταξη της σε ορισμούς όπως της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη. Παρόλ' αυτά, το μεταβολικό σύνδρομο - σαν σύνολο- φαίνεται ότι

συνεισφέρει ανεξάρτητα και επιπρόσθετα από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως καταδεικνύεται σε σειρά μελετών. Ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, εκτός από την αυξημένη του επίπτωση, χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά και συσχέτιση σε άλλοτε άλλο βαθμό με τα επιμέρους στοιχεία που το συναπαρτίζουν, οδηγώντας ανεξάρτητα ή όχι προς αυτά, σε αύξηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Παράλληλα, απαιτεί ιδιαίτερους χειρισμούς κυρίως λόγω των σωματικών και λειτουργικών μεταβολών προϊούσης της ηλικίας και κυρίως της αυξημένης συν-νοσηρότητας.
Ελλην Ιατρ 2010, 76: 161 - 174.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» (ΜΣ), περιγράφει τη συνύπαρξη πολλαπλών διαταραχών, που αποτελούν επιμέρους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και αθροίζονται σε κάποια άτομα, με συχνότητα μεγαλύτερη από όση θα ανέμενε κανείς με γνώμονα μόνον το τυχαίο^{1,2}. Το τελευταίο αυτό γεγονός, ίσως υποδεικνύει έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που ακόμη διερευνάται στα επιμέρους στοιχεία του. Παρότι η κεντρική διαταραχή φαίνεται να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, το γεγονός ότι επιμέρους συστατικά του συνδρόμου φαίνεται να κινούνται πλησιέστερα στον άξονα του αιτίου παρά του αιτιατού (για παράδειγμα, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία), οδήγησε τελικά στην αποδοχή ενός μάλλον «γενικόλογου» όρου, με την έννοια ότι μπορεί να εμπεριέχει τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσου-

λίνη», χρησιμοποιούμενο ακόμη από μερικούς συγγραφείς.

ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Τα βασικά στοιχεία του ΜΣ θα μπορούσαν να συνοψιστούν στα εξής³⁻⁵:

1. Αντίσταση στην ινσουλίνη, με ή χωρίς συνολικό υπερινσολιναϊμία [κλινική συσχέτιση: Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT), διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) ή ΣΔ τύπου 2].

2. Παχυσαρκία κεντρικού τύπου.

3. Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (μεταγευματική λιπαιμία, VLDL-υπερτριγλυκεριδαιμία, ελαττωμένη HDL, μικρά, πυκνά σωματίδια LDL-χοληστερόλης).

4. Αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης.

Στη συνέχεια, άρχισαν να προστίθενται και άλλες διαταραχές, δημιουργώντας μια τάση για

συνεχείς επεκτάσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται ήδη οι παρακάτω:

1. Υπερουριχαιμία.
 1. Μικρολευκωματινουρία.
 2. Διαταραχές πήξης - ινωδύλωσης (υπερινωδογοναμία, αύξηση PAI-1). Προπηκτική κατάσταση.
 3. Προφλεγμονώδης κατάσταση.
 4. Υπερλεπτιναιμία και αντίσταση στη λεπτίνη.
- Μια σειρά συνοδών παθολογικών καταστάσεων εμφανίζονται επίσης με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΜΣ:

1. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).
2. Σύνδρομο ύπνου-άπνοιας.
3. Μη αλκοολική στεατοηπατική νόσος.
4. Μεγαλύτερη συχνότητα κάποιων τύπων νεοπλασιών κ.τ.λ.

Πολλές διαδοχικές προσπάθειες θέσπισης κριτηρίων για το ΜΣ επιχειρήθηκαν —έως πολύ πρόσφατα— και πιθανότατα θα ακολουθήσουν και άλλες, με στόχο να συγκεραστούν επιμέρους διαφονίες. Τρεις ορισμοί είναι εκείνοι που συνηθέστερα χρησιμοποιούνται, με τις ανάλογες προσπάθειες ταξινόμησης από ομάδες ειδικών (Πίν. 1).

Η παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας, σχετίζεται περισσότερο με τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου από ότι η αύξηση του BMI. Γι' αυτό, η απλή μέτρηση της περιμέτρου της μέσης συνιστάται ως δείκτης, για τον επιπλέον λόγο ότι επισημαίνει τη σημασία της σωματικής κατανομής του λίπους. Πρέπει όμως να τονιστεί, ότι μεμονωμένοι ασθενείς μπορούν να έχουν το σύνδρομο με μι-

κρότερο βαθμό κοιλιακής παχυσαρκίας, εάν μάλιστα είναι παρόντα τα τρία υπόλοιπα συστατικά του συνδρόμου. Αυτά τα περιστατικά, είναι συχνά σε συγκεκριμένες εθνολογικές ομάδες (π.χ. ασθενείς από την Άπω Ανατολή). Ακόμα, σύμφωνα με μελέτες, υπάρχουν διαφορές μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων διάφορων εθνικοτήτων σε ότι αφορά τα επίπεδα της παχυσαρκίας στα οποία αυξάνει ο κίνδυνος νοσηρότητας⁶. Αποφασίστηκε λοιπόν, στον ορισμό του ΜΣ από την IDF, να γίνει η προσθήκη διαφορετικών τιμών περιμέτρου μέσης, για τα δύο φύλα ανάλογα με την εθνικότητα (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Χαρακτηρισμός της κεντρικής παχυσαρκίας με βάση την περίμετρο μέσης στις διάφορες εθνολογικές ομάδες. Σύμφωνα με τον WHO, τα άτομα με καταγωγή την Κεντρική και Νότια Αμερική κατατάσσονται προσωρινά (μέχρι συγκέντρωσης νεότερων δεδομένων) στην ομάδα των Νοτιο-Ασιατών. Άτομα με καταγωγή την Αφρική κάτωθεν της Σαχάρα, την ανατολική Μεσόγειο και τις Αραβικές χώρες κατατάσσονται προσωρινά στην ομάδα των Ευρωπαίων.

Εθνικότητα	Περίμετρος μέσης (cm)
• Ευρωπαίοι	άνδρες ≥ 94 γυναίκες ≥ 80
• Νοτιο-Ασιάτες	άνδρες ≥ 90 γυναίκες ≥ 80
• Κινέζοι	άνδρες ≥ 90 γυναίκες ≥ 80
• Ιάπωνες	άνδρες ≥ 85 γυναίκες ≥ 90

Πίνακας 1. Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO: World Health Organization), το NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III) και τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF: International Diabetes Federation). Επεξήγηση συντομογραφιών: IGT: Διαταραχή ανοχής γλυκόζης, IFG: Διαταραχή γλυκόζης νηστείας, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, W / H: Waist to Hip ratio

WHO (1998)	NCEP/ATP III (2001)	IDF (2005)
Αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζεται από: Ένα από: IGT / ΣΔII / IFG + 2 από τα παρακάτω: • Λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων και/ή Αρτηριακή Υπέρταση ($\geq 140/90$ mmHg) • Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl • HDL: άνδρες <35 mg/dl γυναίκες <39 mg/dl • BMI >30 kg/m ² και/ή W / H: άνδρες $>0,9$ γυναίκες $>0,85$ • Μικρολευκωματινουρία ≥ 20 μ g/min ή Alb/Cr ούρων ≥ 30 mg/g	≥ 3 από τα παρακάτω: • Κεντρική παχυσαρκία: Περίμετρος μέσης: άνδρες >102 cm γυναίκες >88 cm • Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl • HDL: άνδρες <40 mg/dl γυναίκες <50 mg/dl • Αρτηριακή Πίεση ($\geq 130/85$ mmHg) • Glu ≥ 110 mg/dl	Κεντρική παχυσαρκία: Περίμετρος μέσης: άνδρες ≥ 94 cm γυναίκες ≥ 80 cm +2 από τα παρακάτω: • Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl ή λήψη θεραπείας • HDL: άνδρες <40 mg/dl γυναίκες <50 mg/dl ή λήψη θεραπείας • Αρτηριακή Πίεση ($\geq 130/85$ mmHg) ή λήψη θεραπείας • Glu ≥ 100 mg/dl ή διαγνωσθείς ΣΔII

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Κατά την τελευταία δεκαετία, σημαντικές ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές της τροφής που καταναλώνεται στο σύνολο σχεδόν των αναπτυγμένων χωρών, σε σχέση με ελάττωση του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας, έχουν οδηγήσει σε αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας και του ΣΔ τύπου 2, ενώ η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 παραμένει σχετικά σταθερή. Σχεδόν ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι είναι σήμερα υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, ενώ στα παιδιά το ποσοστό εγγίζει το 10%⁷⁻⁹.

Η επίπτωση του ΜΣ, αυξάνει προοιούσης της ηλικίας, οπότε αναπτύσσονται ειδικές διαταραχές στην οξειδωση των λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα στο επίπεδο του μυϊκού κυττάρου. Η υψηλότερη επίπτωσή του παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα, μολονότι η συχνότητα ανέρχεται ταχέως στη μέση ηλικία και παράλληλα – με μία σχετική καθυστέρηση – σε σχέση με την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Η συχνότητα του συνδρόμου αυξάνεται από 6,7% στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 20-29 ετών, σε 43,5% σε αυτούς ηλικίας 60-69 ετών ενώ συνολικά αφορά 44% των ατόμων ηλικίας πάνω από τα 50 έτη¹⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά των ατόμων με ΜΣ στις διάφορες ηλικιακές ομάδες μεταβάλλονται ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται, με τη μεγαλύτερη επίπτωση με βάση τα κριτήρια της IDF¹¹. Μεταξύ των ασθενών με διαβήτη η συχνότητα του ΜΣ ανέρχεται σε 86%.

Η αύξηση της επίπτωσης του ΜΣ ξεκινά νωρίτερα στους άνδρες (ήδη από την τρίτη δεκαετία της ζωής), με μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ 40 και 49 ετών, ενώ στις γυναίκες καθυστερεί και γίνεται σημαντική μετά την ηλικία των 50 ετών, με κορυφαία εμφάνιση μεταξύ 50 και 59 ετών¹².

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών σε ποσοστό 40% πληρούν τα κριτήρια του ΜΣ¹³. Μάλιστα, ο βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη αυξάνει προοιούσης της ηλικίας¹⁴.

Μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, που συμπεριέλαβε 3051 άνδρες ηλικίας 60-79 ετών, έδειξε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΣ σε παχύσαρκους, καπνιστές, με ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα και δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες. Αντίστοιχα, η κατανάλωση οινοπνεύματος και η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, δε φάνηκε να έδειξε ανάλογη συσχέτιση¹⁵.

Δυο μελέτες, από την Ιταλία και την Κίνα, έδειξαν παρόμοια μεταξύ τους επίπτωση για ΜΣ (27,2 έναντι 30,5%), με σαφή επικράτηση των γυναικών έναντι των αντρών (33,3 και 39,2 έναντι

19,6 και 17,6% αντίστοιχα)^{16,17}.

Μελέτη από τη Β. Καρολίνα των ΗΠΑ σημειώνει την αυξημένη επίπτωση (~20-30%) καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΜΣ, με σημαντικότερη συσχέτιση –όσον αφορά τα επιμέρους συστατικά του συνδρόμου– την αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης¹⁸.

Μια σημαντική μελέτη από την Ιταλία (ILSA), που αφορούσε την ηλικιακή ομάδα που μελετούμε (65-84 έτη), έδειξε την αυξημένη επίπτωση ΜΣ στις γυναίκες και στους διαβητικούς (γυναίκες, μη διαβητικές: 55,2 % / διαβητικές: 87,1%, άνδρες, μη διαβητικοί: 25,9% / διαβητικοί: 64,9%)^{19, 20}.

Για τις ΗΠΑ, ήδη αναφέρθηκαν κάποια επιδημιολογικά δεδομένα. Σημειώνεται, πως σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ιδιαίτερα συχνή, σε ποσοστό που εγγίζει το 40%²¹.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι συχνότερο από το διαβήτη τύπου 2 και αποτελεί ένα σημαντικό, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό επεισόδιο, στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 50-81 ετών, ατόμων χωρίς προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου²².

Σε μελέτη από την Ελβετία, όπου επισημαίνεται χαμηλή επίπτωση ΜΣ σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς (<40%), επιχειρείται μια ερμηνεία που συμπεριλαμβάνει την υποθρεψία, την ελαττωμένη παραγωγή ινσουλίνης και τα ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης, διαταραχές που παρατηρούνται συχνότερα στην υπό εξέταση ηλικιακή ομάδα²³.

Η επίπτωση του ΜΣ αυξάνεται παγκοσμίως και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους οι οποίοι εξαιτίας πολλαπλών, εξαρτώμενων από την πάροδο της ηλικίας διαταραχών, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας μη αλκοολικής στεατοηπατικής νόσου²⁴ και άλλων καταστάσεων που αποτελούν συστατικά ή καταστάσεις του συνδρόμου.

Αυτό που πρέπει να έχουμε πάντοτε υπ' όψιν, είτε κατά το σχεδιασμό είτε κατά την ανάγνωση και αξιολόγηση των μελετών που αφορούν την επίπτωση του ΜΣ στους ηλικιωμένους, είναι η συχνή σ' αυτούς επίπτωση των νοσημάτων που αποτελούν μέρος του ΜΣ. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη διάγνωση και στον υπολογισμό της πραγματικής του επίπτωσης²⁵.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το NCEP-ATPIII, αναγνώρισε τρεις δυνητικούς αιτιολογικούς παράγοντες ΜΣ:

1. Παχυσαρκία και διαταραχές του λιπώδους ιστού,

2. Αντίσταση στην ινσουλίνη και

3. Συνύπαρξη ανεξάρτητων παραγόντων (μόρια ηπατικής, αγγειακής ή ανοσολογικής προέλευσης), που διαμεσολαβούν σε ειδικά συστατικά του συνδρόμου⁵.

Όπως ήδη τονίστηκε, η κεντρική διαταραχή του συνδρόμου φαίνεται πως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που περιγράφει την αντίσταση στην ινσουλινοεξααρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. Τα αίτια της αντίστασης διακρίνονται σε ενδογενή ή –κυρίως– επίκτητα, με σημαντικότερα από τα τελευταία την αύξηση της ηλικίας (μέσω της ελάττωσης του μυϊκού ιστού και αντικατάστασής του από λιπώδη, της εκφύλισης ενδοκυττάρων ενζυμικών συστημάτων, αποπτωτικών διαδικασιών και ειδικών διαταραχών στην οξειδωση των λιπαρών οξέων σε επίπεδο μυϊκού κυττάρου), την κεντρικού τύπου παχυσαρκία (μέσω δράσης κυτταροκινών, αυξημένης τάσης λιπόλυσης του ενδοκοιλιακού διαμερίσματος και προσφοράς –δια του πυλαίου συστήματος– μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων –NEFA– στο ήπαρ), τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα (αύξηση σωματικού βάρους, μείωση αναλογίας μυϊκού ιστού), τη χρόνια υπεργλυκαιμία (προς τα κάτω ρύθμιση του συστήματος μεταφοράς γλυκόζης, σε επίπεδο μετά τον υποδοχέα), και διάφορες άλλες καταστάσεις (εγκυμοσύνη, νηστεία), ή χορήγηση φαρμάκων (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιισταμινικά, αναστολείς πρωτεασών, κ.ά.).

Ο λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται πλέον ως τόπος παραγωγής αρκετών μορίων με δυνητική παθογόνο δράση: υπερπαραγωγή NEFA, κυτταροκίνες (TNF- α), ρεξιστίνη, λιπονεκτίνη, λεπτίνη, PAI-1 (αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1). Ο βασικός ρόλος της λεπτίνης, είναι η συμμετοχή της στη ρύθμιση της όρεξης και γενικότερα του ενεργειακού ισοζυγίου. Φυσιολογικά, η παραγόμενη από το λιπώδη ιστό λεπτίνη, δρα στους ειδικούς υποδοχείς της, που εντοπίζονται κυρίως σε περιοχές του τοξοειδούς και του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου και επηρεάζει πολύπλοκα νευροενδοκρινικά κυκλώματα που οδηγούν, μεταξύ άλλων, στη μείωση της όρεξης και την αύξηση κατανάλωσης ενέργειας (με τελικό στόχο τη διατήρηση του σωματικού βάρους εντός φυσιολογικών ορίων). Η αύξηση του λιπώδους ιστού οδηγεί σε αύξηση της λεπτίνης, η οποία φυσιολογικά

θα έλεγχε την υπερινσουλιναίμια, αν δεν αναπτύσσονταν αντίσταση στη λεπτίνη. Η κατάργηση αυτού του φυσιολογικού, παλίνδρομου μηχανισμού ανατροφοδότησης οδηγεί σε φαύλο κύκλο μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη – υπερινσουλιναίμιας και αντίστασης στη λεπτίνη – υπερλεπτιναίμιας, που μεγιστοποιεί την ανάπτυξη αυτών των διαταραχών^{14,26-30}.

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΜΣ εμφανίζουν τάση αυξημένων τιμών CRP και άλλων δεικτών φλεγμονής, όπως η IL-6 και το ινωδογόνο, αναδεικνύοντας το ΜΣ ως μια φλεγμονογόνο ή υποκλινική φλεγμονώδη κατάσταση. Επιμέρους χαρακτηριστικά του συνδρόμου έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένες τιμές CRP³¹⁻³³. Είναι γνωστή και αποδεδειγμένη η σχέση της CRP με την αθηροσκληρωτική νόσο και τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η αυξημένη επίπτωση του ΜΣ στους ηλικιωμένους μπορεί να αποδοθεί:

α) στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, λόγω σταδιακής ελάττωσης της μυϊκής μάζας και αύξησης του λιπώδους ιστού, στοιχεία που αποδίδονται σε ορμονικές μεταβολές λόγω της παρόδου της ηλικίας (ελάττωση τεστοστερόνης και αυξητικής ορμόνης, επηρεασμένη απάντηση στις θυρεοειδικές ορμόνες και τη λεπτίνη),

β) στη γήρανση των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα ελαττωμένη ικανότητα για αποθήκευση λιπιδίων,

γ) στη διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ενέργειας και την αύξηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και

δ) στην άθροιση λίπους μέσα στα μυϊκά κύτταρα, λόγω διαταραχών στην οξειδωτική φωσφορυλίωση των μιτοχονδρίων¹⁴.

Σε ηλικιωμένες γυναίκες με ΜΣ, βρέθηκε ελαττωμένη έκφραση του γονιδίου της λιπονεκτίνης, μιας λιποκυτοκίνης, που ασκεί «προστατευτική» δράση έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη³⁴. Σε ηλικιωμένους, τα επίπεδα λιπονεκτίνης και λεπτίνης, συσχετίζονται ανεξάρτητα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η λιπονεκτίνη συσχετίζεται ανεξάρτητα με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης, ενώ η λεπτίνη μέσω μεταβολών του BMI. Η λιπονεκτίνη και η λεπτίνη σχετίζονται με τα στεροειδή του φύλου (για παράδειγμα η τεστοστερόνη ασκεί ανασταλτική δράση στο γονίδιο της λιπονεκτίνης)³⁵. Ο σημαντικός ρόλος της λιπονεκτίνης στην παθοφυσιολογία του ΜΣ καταδεί-

χτηκε σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η λεπτίνη σχετίζεται με μερικά μόνο συστατικά του συνδρόμου και μόνο μετά την εμμηνόπαυση³⁶.

Σε ηλικιωμένους άνδρες, τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και της δεσμευτικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (sex hormone binding globulin, SHBG) σχετίζονται αρνητικά με την ανάπτυξη ΜΣ. Αντίστοιχα, θετική συσχέτιση αποδεικνύεται σε σχέση με τα επίπεδα της λεπτίνης³⁷.

Σε γυναίκες 60-89 ετών από την Κορέα, αυξημένη αντίδραση οξείας φάσης σχετίζεται με διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και ανάπτυξη ΜΣ³⁸.

Σε μελέτη από τη Δανία, που περιέλαβε ηλικιωμένες γυναίκες, φάνηκε ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζονταν με αυξημένη τάση αθηρωμάτωσης, ενώ η περιφερική άθροιση λίπους φάνηκε να ασκεί ανεξάρτητη αντιαθηρογόνο δράση³⁹. Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώθηκαν και σε νεαρότερα άτομα (30-60 ετών), και μάλιστα είναι ανεξάρτητα από την αντίσταση στην ινσουλίνη⁴⁰.

Ηλικιωμένοι άνδρες με ΜΣ, βρέθηκε ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δυσλειτουργίας του ΑΝΣ, με όλες τις συνεπακόλουθες αρνητικές δράσεις για το καρδιαγγειακό σύστημα⁴¹.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΜΣ, ελαττωμένα επίπεδα γκρελίνης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη τάση ανάπτυξης αθηρωμάτωσης των αρτηριδίων⁴². Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται από το στόμαχο και το λεπτό έντερο και του οποίου η απελευθέρωση προάγει την πρόσληψη τροφής. Επιπλέον, έχει πλειότροπες ορμονικές, μεταβολικές, ακόμα και καρδιαγγειακές δράσεις, με πιθανό προστατευτικό ρόλο στη στεφανιαία νόσο, τη βλάβη μετά ισχαιμία/επαναιμάτωση και την καρδιακή ανεπάρκεια^{43,44}. Τα επίπεδα της γκρελίνης είναι ελαττωμένα σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς με ΜΣ, παρόλο που είναι αυξημένα σε ασθενείς με παχυσαρκία⁴⁵⁻⁴⁷.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος εκφράζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2 και/ή καρδιαγγειακής νόσου και προκύπτει από συνδυασμό πολλών παραγόντων κινδύνου που είναι παρόντες στο ΜΣ.

Το πρώτο ερώτημα που απασχόλησε τους ασχολούμενους με το σύνδρομο ήταν, το κατά πό-

σον, τα συστατικά του ήταν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2. Σύμφωνα με τα δεδομένα αρκετών προοπτικών μελετών η αντίσταση στην ινσουλίνη προηγείται και είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2. Συνολικά, η παρουσία του ΜΣ σε ένα άτομο χωρίς ΣΔ, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ από 3 έως 30 φορές, ανάλογα με τα κριτήρια του υπό μελέτη πληθυσμού⁴⁸⁻⁵². Στη μελέτη Framingham σχεδόν ο μισός κίνδυνος για εκδήλωση νέων περιστατικών ΣΔ θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρουσία ΜΣ. Μη βασικά στοιχεία του συνδρόμου, όπως η υπερουριχαιμία ή η αυξημένη CRP, βρέθηκαν σε ορισμένες μελέτες να αποτελούν επίσης προγνωστικούς δείκτες ανάπτυξης ΣΔ⁵³.

Το δεύτερο, σπουδαιότερο ίσως ερώτημα, είναι το αν το ΜΣ, ανεξάρτητα από τις βασικές συνιστώσες του, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Η απάντηση δε φαίνεται να προκύπτει αβίαστα, όπως στο πρώτο ερώτημα, μιας και τα αποτελέσματα πολλών μετα-ανάλυσεων αλλά και προοπτικών μελετών είναι αντικρουόμενα. Σημαντικές πάντως μελέτες (Bruneck, IRAS, Verona Diabetes Complications Study, San Antonio Heart Study, Botnia, Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor)⁵⁴⁻⁵⁹, έδειξαν ότι η παρουσία ΜΣ –πιθανώς– αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Ειδικά στη μελέτη Kuopio, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση 13 μεταβλητών, βρέθηκε ότι η παρουσία του ΜΣ ευθύνεται ανεξάρτητα για το 18% της μεταβλητότητας σε ότι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, κάτι έμμεσα υποστηρικτικό της ανεξάρτητης σύνδεσης του συνδρόμου με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου δεν είναι ακόμα διευκρινισμένος, αφού σύμφωνα με νεότερες μελέτες, η αντίσταση αποτελεί ανεξάρτητο, αλλά όχι το κύριο αίτιο καρδιομεταβολικού κινδύνου^{60,61}. Άλλες μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη ($ISI_{0,120}$)⁶² ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα⁶³. Επίσης, τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών για τη σημασία του ΜΣ συνολικά, ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι αντικρουόμενα^{45,48,63,64}. Είναι μάλιστα πιθανό ότι ο σχετικός καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνδέεται με το ΜΣ εξαρτάται από τον κάθε φορά συνδυασμό των διαταραχών που συνθέτουν το σύνδρομο, με αύξηση του κινδύνου

όταν περισσότερες διαταραχές (πέντε ή έξι) είναι παρούσες σε έναν ασθενή⁶⁵⁻⁶⁸.

Οριστική απάντηση δοθεί ίσως με το πέρας της μελέτης RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease risk), στο πλαίσιο της EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance), που εξετάζει τη σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη, συνιστωσών του ΜΣ, αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρόλ' αυτά, τα άτομα με ΜΣ, ανεξαρτήτως ηλικίας, βρίσκονται σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τους συνομήλικούς τους, κάτι που είναι λογική συνέπεια του γεγονότος ότι οι διαταραχές που συνθέτουν το ΜΣ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου.

Σημαντικός αριθμός μελετών σχετίζει το ΜΣ με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικιωμένους, άντρες και γυναίκες^{69,70}, ενώ αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους άνδρες⁷¹. Σε ηλικιωμένους, το ΜΣ προδιαθέτει σε αθηροθρομβωτική έμφραξη. Από τα συστατικά του, ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, αποτελούν η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία, η υπέρταση και ο ΣΔ⁷².

Το μεταβολικό σύνδρομο, σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών, ισχυρά σχετίζεται με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια^{63,73}. Σημαντική είναι επίσης η συσχέτισή του με ήπιου βαθμού φλεγμονή, που υποσημαίνεται από αυξήσεις των επιπέδων της CRP και της ομοκυστεΐνης⁷³. Το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αγγειακού επεισοδίου και διαβήτη σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, καθώς και με χρόνια καρδιακή νόσο σε άνδρες. Στους τελευταίους αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας σε ποσοστό περίπου 12%¹⁹. Βρέθηκε επίσης ότι το ΜΣ σχετίζεται σημαντικά με σιωπηρή εγκεφαλική ισχαιμία, αυξάνοντας το σχετικό κίνδυνο κατά 2,18 φορές⁷⁴.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΜΣ, τα επίπεδα της IL-1β, IL-1ra και η βαρύτητα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι οι μόνοι προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης διαστολικής υπέρτασης. Για τη συστολική, αντίστοιχα, προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η αντίσταση στην ινσουλίνη, η IL-1β και ο βαθμός αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων⁷⁵.

Μελέτη από τη Φινλανδία, έδειξε αυξημένη επίπτωση νόσου Alzheimer σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, ακόμη και μετά από στάθμιση για ApoE4, μορφωτικό επίπεδο, ηλικία και επίπεδα ολικής χοληστερόλης (τα ποσοστά ήταν 7,2%,

έναντι 2,8% για ασθενείς με ή χωρίς το σύνδρομο αντίστοιχα)⁷⁶. Νεότερες μελέτες αποδεικνύουν το ρόλο του ΜΣ στην έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών. Πολυκεντρική μελέτη σε ηλικιωμένες γυναίκες (μέσος όρος 66,2 έτη) έδειξε αυξημένη συχνότητα έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών στις γυναίκες με ΜΣ, με αύξηση του σχετικού κινδύνου –προσαρμοσμένου για την ηλικία– κατά 23% με κάθε προσθήκη μιας επιπλέον διαταραχής που συγκροτεί το σύνδρομο⁷⁷.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας μη αλκοολικής στεατοηπατικής νόσου (NAFLD). Άντρες και γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια για ΜΣ είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, για μια περίοδο μεγαλύτερη του έτους, με ένα σταθμισμένο τετραπλάσιο (x4) σχετικό κίνδυνο⁷⁸. Η αυξημένη όμως επίπτωση NAFLD που παρατηρείται σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την 8^η δεκαετία της ζωής, αγγίζοντας το 46,2% σε μελέτη από το Ισραήλ, δε σχετίζεται ιδιαίτερα με την ύπαρξη ΜΣ, όπως πιστοποιείται σε νεότερους ασθενείς, ενώ δε σχετίζεται επίσης με σημαντικό βαθμό ηπατική δυσλειτουργία⁷⁹.

Η φλεγμονώδης κατάσταση καθαντή, όπως προσδιορίζεται από την αύξηση της hsCRP στον ορό, φαίνεται ότι είναι παρούσα σε άτομα με ΜΣ⁸⁰. Μελέτη από το Βέλγιο, έδειξε αύξηση της οξειδωμένης LDL σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, υποδεικνύοντας αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού stress. Παρότι η αύξηση αυτή δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο (σχετικός κίνδυνος 2,25 έναντι 1,6 στο γενικό πληθυσμό), αξίζει να σημειωθεί⁸¹. Και τα δυο, η παχυσαρκία και το ΜΣ, έχουν σχετιστεί ανεξάρτητα με αυξημένο οξειδωτικό stress σε ηλικιωμένους ασθενείς, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να συνεισφέρει σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και αγγειακή εγκεφαλική νόσο⁸².

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών⁸³. Όταν το ΜΣ συνοδεύονταν από υψηλή τιμή της CRP (≥ 3 mg/dl), παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτισή του με χρόνια νεφρική νόσο και σε ηλικιωμένους⁸⁴. Η συσχέτιση του ΜΣ με πρώιμη νεφρική δυσλειτουργία φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με την ανάπτυξη προδιαβήτη, σε άτομα ηλικίας $56,7 \pm 11,8$ ετών⁸⁵.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στους ηλικιωμένους παρατηρούνται διάφορες οργανικές και μεταβολικές διαταραχές, επέρχεται η έκπτωση της λειτουργίας οργάνων-συστημάτων και τα συνοδά νοσήματα πληθαίνουν. Αναφέρουμε επιπλέον ότι, προοιούσης της ηλικίας, η ελεύθερη από λίπος μάζα –κυρίως μυϊκός ιστός– ελαττώνεται και αυξάνεται ο λιπώδης ιστός, μέχρι την ηλικία των 70 περίπου ετών, ενώ στη συνέχεια ελαττώνεται η μάζα και των δύο. Ακόμα, στους ηλικιωμένους παρατηρείται μεγαλύτερη αύξηση του ενδοκοιλιακού, παρά του υποδόριου ή ολικού σωματικού λίπους⁸⁶. Έτσι, μερικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία υποστρέφουν στα υπερήλικα άτομα, ενώ άλλοι αλλάζουν χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα η αρτηριακή υπέρταση που γίνεται κυρίως συστολική. Ο κλινικός χειρισμός του ΜΣ στους ηλικιωμένους περιλαμβάνει περίπου τις ίδιες θεραπευτικές επιλογές –με κάποιες παραλλαγές– σε σχέση με ό,τι συστήνεται και στους νεότερους ασθενείς και πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνει:

A) Το χειρισμό των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου, όπως το υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία, τη διαταραχή στις διατροφικές συνήθειες και την ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα.

B) Το χειρισμό των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία, η προθρομβωτική και η φλεγμονογόνος κατάσταση.

Εξίσου σημαντική, όπως και σε νεότερους ασθενείς είναι η προσπάθεια για απώλεια σωματικού βάρους (5-10%, σε σχέση με το αρχικό). Η παχυσαρκία είναι συνδεδεμένη με αυξημένη θνητότητα και μεγαλύτερη επίπτωση διάφορων νοσημάτων, ενώ η απώλεια βάρους βελτιώνει τη φυσική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων^{14,86}. Είναι σημαντικό να μην τίθενται αυστηροί κανόνες και στόχοι στους ηλικιωμένους, παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι συμμορφώνονται ευκολότερα από νεότερα άτομα⁸⁷. Επιπλέον, καθώς η μυϊκή και η οστική μάζα ελαττώνονται προοιούσης της ηλικίας, είναι σημαντικό να προτιμώνται τροφές και διαιτητικά προγράμματα που μπορούν να διατηρήσουν τη μυϊκή ισχύ και την οστική πυκνότητα των ηλικιωμένων. Η μεσογειακή διαίτα συνδέεται με μειωμένη θνητότητα και ελάττωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και σε ηλικιωμένους

ασθενείς⁸⁸⁻⁹⁰.

Η συνήθης άσκηση, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει αρκετούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Γι' αυτόν το λόγο, η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα πρέπει να θεωρείται σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη ΜΣ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός της ελάττωσης του ΒΣ και αυξημένης φυσικής δραστηριότητας μπορεί να καθυστερήσει για αρκετά χρόνια την εξέλιξη προς νεοεμφανιζόμενο διαβήτη σε άτομα με προδιαβήτη, όπως καθορίζεται από την IFG ή την IGT^{60,61,86}. Σε ηλικιωμένους, η αεροβική άσκηση οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των μιτοχονδρίων, ενεργοποιεί τη βιοσυνθετική λειτουργία τους και αυξάνει την ικανότητα τους για οξειδωση¹⁴. Η φυσική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ανάστροφα και ανεξάρτητα με την ακαμψία του τοιχώματος των καρωτίδων⁹¹. Μπορεί να ελαττώσει επίσης τη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων και να καθυστερήσει την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης στα στεφανιαία καθώς και στα περιφερικά αγγεία⁹².

Η φαρμακευτική παρέμβαση περιλαμβάνει καταρχήν την υπολιπιδαιμική αγωγή. Οι στατίνες θα ελαττώσουν τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν Apo-B στο μόριό τους και συχνά επιτυγχάνουν τους στόχους για την LDL αλλά και την non-HDL χοληστερόλη. Οι φιβράτες βελτιώνουν όλες τις παραμέτρους της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και φαίνεται να ελαττώνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, οπότε η προσθήκη τους στη θεραπεία με στατίνη φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ελκυστικός. Παρά ταύτα ο αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας σε συγχορήγησή τους με στατίνες, δημιουργεί προβληματισμούς. Το νικοτινικό οξύ έχει παρόμοιες ιδιότητες με τις φιβράτες και ο συνδυασμός του με στατίνες είναι υποσχόμενος, ιδιαίτερα εφόσον φαίνεται αποτελεσματικός στην αύξηση των επιπέδων της HDL. Απαιτούνται όμως αρκετές μελέτες για τα οφέλη του νικοτινικού οξέος, έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών του, για να αναδειχθεί η χρησιμότητά του στο ΜΣ σε ηλικιωμένους και μη ασθενείς.

Αποτελέσματα σημαντικών μελετών αποδεικνύουν το όφελος της θεραπευτικής αντιμετώπισης με στατίνες ακόμα και σε ηλικιωμένους⁹³⁻⁹⁶. Μελέτη σε ασθενείς >65 ετών, από την Ατλάντα των ΗΠΑ, πιστοποίησε ότι η υπολιπιδαιμική θεραπευτική αγωγή προλαμβάνει ή επιβραδύνει την ανάπτυξη ΜΣ, νεφρικής νόσου, εγκεφαλικής αγγειακής νόσου και ΣΔ, υποσημαίνοντας παράλληλα

την πλειότερο, πέραν των λιπιδίων δράση (αντιοξειδωτική-αντιφλεγμονώδη) των στατινών⁹⁷. Μετα-ανάλυση προηγούμενων μελετών έδειξε ότι στους ηλικιωμένους η χορήγηση στατινών μειώνει τη θνητότητα από όλα τα αίτια, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁹⁸. Απαιτείται όμως ιδιαίτερη προσοχή, καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση στατινών, όπως η μυοσίτιδα και η ραβδομυόλυση. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ραβδομυόλυσης περιλαμβάνουν τον υποθυρεοειδισμό, τη μικρή μυϊκή μάζα των ηλικιωμένων, τη νεφρική ανεπάρκεια, και τη συχνή συγχορήγηση φαρμάκων τα οποία μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της στατίνης στο αίμα. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να σταθμίζει τα αναμενόμενα οφέλη της υπολιπιδαιμικής αγωγής με το προσδόκιμο επιβίωσης, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών, καθώς και τη σχέση κόστους/οφέλους.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την πιθανότητα οι φαρμακευτικοί παράγοντες που ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη να καθυστερούν την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 και να ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΜΣ. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανάλυση, η μετφορμίνη σε συνδυασμό με υγιεινοδιαητητικές παρεμβάσεις ελάττωσε την ανάπτυξη ΜΣ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου⁹⁹. Παρότι η μετφορμίνη έδειξε ότι προλαμβάνει ή καθυστερεί την εμφάνιση ΣΔ σε ασθενείς με προδιαβήτη, ούτε εκείνη, ούτε οι θειαζολινεδιόνες έδειξαν να ελαττώνουν την πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΜΣ, προδιαβήτη ή διαβήτη. Βέβαια, η πιογλιταζόνη φαίνεται να ασκεί ευεργετική δράση στο αθηρογόνο δυσλιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΜΣ. Η ροσιγλιταζόνη, κυρίως μέσω της PPAR-γ αγωνιστικής δράσης της και ανεξάρτητα από την επίδρασή της στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού, έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την ελάττωση των δεικτών φλεγμονής και των επιπέδων της ρεξιστίνης, ενώ αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της λιπονεκτίνης. Ίσως αυτό εξηγεί εν μέρει την πιθανή αντι-αθηρογενετική της δράση¹⁰⁰. Η χορήγηση πιογλιταζόνης, σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΣ που ήδη ελάμβαναν στατίνη, έδειξε σημαντική δράση στο λιπιδαιμικό προφίλ (τριγλυκερίδια, HDL, non-HDL)¹⁰¹. Προσοχή χρειάζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς,

αφού τα διγουανίδια (λιγότερο η μετφορμίνη έναντι της φαινορμίνης), σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, κυρίως λόγω των συχνών συνοδών νοσημάτων. Επιπλέον, η συχνή σε ηλικιωμένους χορήγηση φαρμάκων που εκτοπίζουν τις σουλφονουλιδίες από τις θέσεις δέσμευσής τους σε πρωτεΐνες (ΜΣΑΦ, κουμαρινικά αντιπηκτικά, σαλικυλικά), μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους ανάπτυξης υπογλυκαιμιών. Ακόμα, οι θειαζολινεδιόνες, μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω κατακράτησης υγρών, και να προκαλέσουν κατάγματα σε ηλικιωμένες γυναίκες.

Το ΜΣ εμπλέκει σχεδόν τους μισούς υπερτασικούς ασθενείς κατά ATP III, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά κατά IDF εγγίζουν το 61,7%. Είναι συχνότερο στις γυναίκες και σχετίζεται με ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Παρά ταύτα οι εν λόγω ασθενείς έχουν περισσότερο «ανθιστάμενη» αρτηριακή υπέρταση και απαιτούν πιο επιθετική αγωγή με συνδυασμούς περισσότερων φαρμάκων. Η μεμονωμένη διαστολική υπέρταση σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ΜΣ. Βέβαια, η μεγάλη συχνότητα της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό την κάνει το συχνότερο υπότυπο υπέρτασης σε ασθενείς με ΜΣ¹⁰³.

Δεν τίθεται συζήτηση για την ανάγκη θεραπείας σε τεκμηριωμένη υπέρταση ($\geq 140/90$ mmHg), ενώ σε ασθενείς με ΣΔ η αντιυπερτασική αγωγή ξεκινά σε χαμηλότερες τιμές ($\geq 130/80$ mmHg). Δε συνιστώνται συγκεκριμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών σε ασθενείς που εμπίπτουν στα κριτήρια ΜΣ. Εν τούτοις, διουρητικά και β-αποκλειστές σε μεγάλες δόσεις μπορούν να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία. Οι β-αποκλειστές ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και δεν αποτελούν πλέον αντένδειξη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2¹⁰⁴. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης όπως και αποκλειστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II ασκούν σημαντική νεφροπροστασία σε υπερτασικούς με ΣΔ, αλλά και καθυστερούν την εμφάνιση νέων περιπτώσεων ΣΔ. Η ευεργετική τους δράση είναι σημαντική και σε επίπεδο αντίστασης στην ινσουλίνη, αφού η αγγειοτενσίνη εμπλέκεται ποικιλοτρόπως στο μεταβολισμό της γλυκόζης (μέσω ελάττωσης ουδού μετάδοσης σήματος ινσουλίνης, αυξημένου οξειδωτικού stress, ελαττωμένης ιστι-

κής αιματικής ροής, αυξημένου τόνου συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ελάττωσης διαφοροποίησης λιποκυττάρων, ελάττωσης παγκρεατικής λειτουργίας)¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι β-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσουν την περιφερική αγγειοπάθεια, πράγμα που δεν ισχύει για τα νέα καρδιοεκλεκτικά μόρια, ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, που σπάνια προκαλούν σοβαρή υπόταση, μπορεί να επιδεινώσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (αν η ελάττωση είναι μεγαλύτερη του 25% πρέπει να συζητηθεί η διακοπή τους) και να προκαλέσουν υπερχαλιαιμία. Τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά δεν έχουν δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων.

Όσον αφορά την προθρομβωτική κατάσταση, οι τελευταίες συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν την προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης στους ασθενείς με ΜΣ, όταν ο προσδιορισμός του 10ετούς κινδύνου κατά Framingham είναι >10%. Σε ασθενείς με αυξημένη CRP, όταν ο 10ετής κίνδυνος για στεφανιαία νόσο είναι μεταξύ 10 και 20%, συστήνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής, τίθενται αυστηρότεροι στόχοι για την LDL και χρησιμοποιείται μικρή δόση ασπιρίνης¹⁰⁸.

ΑΛΥΤΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Κλείνοντας, χρειάζεται να αναφερθούμε μια ακόμη φορά στο γεγονός ότι, το τελευταίο διάστημα ολοένα και περισσότερο προβάλλουν στη βιβλιογραφία ερωτηματικά, για το εάν το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να αποτελεί «αυτοτελή» οντότητα, μια και δεν μπορεί να οριστεί με απόλυτη ακρίβεια, δεν έχει επαρκώς αποδειχθεί η κεντρική παθοφυσιολογική του βάση, ενώ υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενα δεδομένα για το εάν αποτελεί αυτοτελή και ανεξάρτητο, πέραν των συνιστωσών του, παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Κάποιοι θεωρούν ότι δεν υπάρχουν καν επαρκή κλινικά δεδομένα που να στοιχειοθετούν τη διάκρισή του ως «συνδρόμου». Άλλα στοιχεία που θέτουν το ΜΣ υπό αμφισβήτηση είναι τα θεωρούμενα ασαφή και ελλιπή κριτήρια ορισμού, οι διαφορές μεταξύ των ορισμών στις τιμές των επιμέρους συστατικών, οι μεταβλητές τιμές του ευρισκόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, ανάλογα με τους κάθε φορά παρόντες επι-

βαρυντικούς παράγοντες, και το γεγονός ότι δεν υπάρχει ειδική θεραπεία του συνδρόμου, αλλά αυτή συνίσταται στην αντιμετώπιση των παραγόντων που το συνθέτουν^{109, 110}. Αντιθέτως, κάποιοι συγγραφείς θεωρούν σημαντική την ύπαρξη του ΜΣ ως στοιχείου που συνιστά παρεμβάσεις σε ομάδες πληθυσμού, προσδίδοντάς του στοιχεία παρόμοια με εκείνα του αυξημένου υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου¹¹¹. Άλλοι τονίζουν ότι είναι ευκολότερο για τους ασθενείς να ακολουθήσουν συγκεκριμένες υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, όταν έχουν χαρακτηριστεί ότι πάσχουν από ένα συγκεκριμένο σύνδρομο, παρά όταν τους αναφέρεται ότι κινδυνεύουν από διάφορες νοσολογικές οντότητες¹¹². Σύμφωνα με την πρόσφατη ανακοίνωση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας¹¹³, πλεονεκτήματα χρησιμοποίησης του ΜΣ ως ορισμού αποτελούν: α) η παρουσία ενός πλαισίου έρευνας για κοινή παθοφυσιολογική βάση των παραγόντων κινδύνου που το απαρτίζουν, β) η ποσοτικοποίηση του κινδύνου χρόνιων νόσων και η δυνατότητα συγκρίσεών του με ταξύ πληθυσμών, γ) η καθοδήγηση λήψης κλινικών αποφάσεων με βάση τον υπολογιζόμενο σχετικό κίνδυνο, δ) η υπενθύμιση στους επαγγελματίες υγείας της διερεύνησης και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου πέραν της βασικής διαταραχής, και ε) η παροχή ενός κατανοητού μηνύματος στην προσπάθεια προφύλαξης της δημόσιας υγείας. Παρόλ' αυτά, οι συστάσεις του WHO συνοψίζονται ως εξής:

Το ΜΣ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως κλινική διάγνωση.

Το ΜΣ έχει περιορισμένη κλινική χρησιμότητα ως διαγνωστικό εργαλείο ή όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Καθόσον θεωρείται ως διαταραχή που μπορεί να αυξήσει τη νοσηρότητα, θα πρέπει να μην περιλαμβάνει ασθενείς με εγκατεστημένο διαβήτη ή γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Θεωρείται χρήσιμη η υιοθέτηση ενός «αυτούσιου» ΜΣ, το οποίο θα περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη νόσο, και θα ανιχνεύει τον πραγματικό κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου και/ή σακχαρώδους διαβήτη¹¹².

Κάθε χώρα ξεχωριστά χρειάζεται να αναπτύξει στρατηγικές για την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό, περισσότερο από την αναζήτηση του ΜΣ σε μεμονωμένους ασθενείς.

Η μελλοντική έρευνα χρειάζεται να επικε-

ντρωθεί στη διερεύνηση των κοινών υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που συνδέουν όλα τα επιμέρους συστατικά του συνδρόμου, και στην ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών, παρά στην αναζήτηση νέων ορισμών για το ΜΣ.

Καθώς η έρευνα συνεχίζεται, συντασσόμαστε υπέρ της παρουσίας ενός γενικότερου πλαισίου έκφρασης του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, με αναγκαίο «δίπολο» την κεντρική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στις μελλοντικές προκλήσεις-προτάσεις όσον αφορά το ΜΣ γενικότερα, και πιο συγκεκριμένα στους ηλικιωμένους, περιλαμβάνονται τα παρακάτω:

1. Διασαφήνιση του πιθανού κοινού υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού, που μπορεί να συνδέσει τις επιμέρους διαταραχές που απαρτίζουν του ΜΣ.

2. Καλύτερη κατανόηση των γενετικών και μεταβολικών καθοριστών της ανάπτυξης του ΜΣ σε ηλικιωμένους.

3. Αναζήτηση νέων στρατηγικών για την απώλεια του πλεονάζοντος σωματικού βάρους και τη διατήρηση του όποιου διαιτητικού αποτελέσματος (προληπτικές στρατηγικές).

4. Βελτιωμένη στάθμιση κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

5. Η υπολιπιδαιμική θεραπεία, πέρα από το στόχο της μείωσης της LDL.

6. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ελάττωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

7. Καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ προφλεγμονώδους κατάστασης και ΜΣ και το δυνητικό όφελος της αντιμετώπισής της στην πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔ.

8. Ασφάλεια φαρμάκων στους ηλικιωμένους και αξιολόγηση της σχέσης κόστους/οφέλους.

9. Πιθανή αναθεώρηση των κριτηρίων του ΜΣ, σταθμισμένων ανάλογα με τις μεταβολές στο μυϊκό σύστημα, λιπώδη ιστό και τις σωματικές παραμέτρους των ηλικιωμένων.

ABSTRACT

Nikolaidou Ch, Boudouris G. The metabolic syndrome in the elderly. Hell Iatr 2010, 76: 161-174.

The term "metabolic syndrome" is being widely disputed as a unique syndrome and a true pathophysiological entity which clusters together different metabolic abnormalities. Insulin resistance may not be the main underlying disorder, as it was consi-

dered, since other components, such as the visceral obesity, are now being regarded more as a cause rather than an effect of the syndrome. Nevertheless, according to many researches, the metabolic syndrome as a whole, and not only as a sum of its parts, seems to contribute independently to increased cardiovascular risk. In the elderly population, the metabolic syndrome has a higher prevalence and it is characterized by specific pathophysiological features and age-related changes of its components. Eventually, it can lead to an increase of the overall cardiovascular death in the elderly, independently or not of its metabolic abnormalities. According to the above, different management and therapeutic options are required, taking also into account the increased co-morbidity in this age group.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *World Health Organization*. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. *Reilly MP, Rader DJ*. The metabolic syndrome: more than a sum of its parts? *Circulation* 2003, 108: 1546-51.
3. *Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al*. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004, 109: 433-8.
4. *Zimmet P, Alberti G, Shaw J*. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diab Voice* 2005, 50: 31-3.
5. *Lavesque J, Lamarche B*. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigen Nutrigenomics* 2008, 1: 100-8.
6. *Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ*. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365: 1415-28.
7. *Smyth S, Heron A*. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Med* 2006, 12: 75-80.
8. *Yach D, Stuckler D, Brownell K*. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nature Med* 2006, 12: 62-6.
9. *American Diabetes Association*. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2000, 105: 671-80.
10. *Lobstein T, Baur L, Uauy R*. Obesity in children and young people: A crisis in public health. Report to the World Health Organization by the International Obesity TaskForce. *Obes Rev* 2004, 5: 4-85.
11. *Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al*. Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO, and NCEP definitions and associations with C-Reactive Protein. The KORA Survey 2000. *Diabetes Care* 2006, 29: 461.
12. *Kwon HS, Park YM, Lee HJ, et al*. Prevalence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in middle-aged

- Korean adults. *Korean J Intern Med* 2005, 20: 310-6.
13. *Grant RW, Meigs JB*. Should the insulin resistance syndrome be treated in the elderly? *Drugs Aging* 2004, 21: 141-51.
 14. *Lechleitner M*. Obesity and the Metabolic Syndrome in the Elderly - A Mini-Review. *Gerontology* 2008, 54: 253-9.
 15. *Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH*. Modifiable lifestyle factors and the metabolic syndrome in older men: Effects of lifestyle changes. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54: 1909-14.
 16. *Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al*. Metabolic Syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2006, 29: 2471-6.
 17. *He Y, Jiang B, Wang J, et al*. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 1588-94.
 18. *McNeil AM, et al*. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54: 1317-24.
 19. *Maggi S, Noale M, Gallina P, et al*. Metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, 61: 505-10.
 20. *Maggi S, Zamboni A, et al*. Validity of the ATP III diagnostic criteria for the metabolic syndrome in an elderly Italian Caucasian population. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Atherosclerosis* 2008, 197: 877-82.
 21. *Sowers JR*. Diabetes in the elderly and in women: cardiovascular risks. *Cardiol Clin* 2004, 22: 541-51.
 22. *Nayarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al*. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1418-9.
 23. *Bonin-Guillaume S, Herrmann FR, Boillat D, et al*. Insulinemia and leptinemia in geriatric patients: markers of the metabolic syndrome or of undernutrition? *Diabetes Metab* 2006, 32: 236-43.
 24. *Bechtold M, Palmer J, Valtos J, et al*. Metabolic syndrome in the elderly. *Curr Diab Rep* 2006, 6: 64-71.
 25. *Mario Bo, Alessandro Sona, Marco Astengo, et al*. Metabolic syndrome in older subjects: Coincidence or clustering? *Arch Gerontol Geriatr* 2009, 48: 146-50.
 26. *Handelsman Y*. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathology* 2009, 37: 18-20.
 27. *Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM*. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007, 17: 125-39.
 28. *Horvath TL, Bruning JC*. Developmental programming of the hypothalamus: a matter of fat. *Nature Med* 2006, 12: 52-3.
 29. *Seeley RJ, Tschöp M*. How diabetes went to our heads. *Nature Med* 2006, 12: 47-9.
 30. *Beltowski J*. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 189: 47-60.
 31. *Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al*. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000, 102: 42-7.
 32. *Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al*. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 972-8.
 33. *Conen D, Rexrode KM, Creager MA, et al*. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women. A Prospective Study. *Circulation* 2009, 120: 1041-7.
 34. *You T, Yang R, Lyles MF, et al*. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, 288: E741-7.
 35. *Gannage-Yared MH, Khalife S, Semaan M, et al*. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 167-76.
 36. *Sieminska L, Wojciechowska C, Foltyn W, et al*. The relation of serum adiponectin and leptin levels to metabolic syndrome in women before and after menopause [Abstract] *Endokrynol Pol* 2006, 57: 15-22.
 37. *Maggio M, Basaria S, Ble A, et al*. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54: 1832-8.
 38. *Choi KM, Lee J, Lee KW, et al*. Comparison of serum concentrations of CRP, TNF- α , and IL-6 between Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, 64: 99-106.
 39. *Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al*. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003, 107: 1626-31.
 40. *Boersma W, Snijder MB, Nijpels G, et al*. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity* 2008, 16: 2696-701.
 41. *Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al*. Low level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: the VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2006, 114: 1718-24.
 42. *Kotani K, Sakane N, Saiga K, et al*. Serum ghrelin and carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome. *Arch Med Res* 2006, 37: 903-6.
 43. *Ukkola O*. Ghrelin and metabolic disorders. *Curr Protein Peptide Sci* 2009, 10: 2-7.
 44. *Zhang G, Yin X, Qi Y, et al*. Ghrelin and Cardiovascular diseases. *Curr Cardiology Reviews* 2010, 6: 62-70(9).
 45. *Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, et al*. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6448-53.
 46. *Ingelsson E, Larson MG, Yin X, et al*. Circulating Ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-Based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3149-57.
 47. *Serra-Prat M, Rueda Alfaro S, Palomera E, et al*. Relationship between ghrelin and the metabolic syndrome in the elderly: a longitudinal population-based study. *Clin*

- Endocrinol 2009, 70: 227-32.
48. *Vlek ALM, van der Graaf Y, Spiering W, et al.* Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients. *J Human Hypertension* 2008, 22: 358-65.
 49. *Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al.* Components of the 'metabolic syndrome' and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51: 312-7.
 50. *Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al.* Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002, 156: 1070-7.
 51. *Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003, 26: 861-7.
 52. *Klein BE, Klein R, Lee KE.* Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002, 25: 1790-4.
 53. *Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2003, 108: 414-9.
 54. *Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al.* Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description: cross-sectional data from the Bruneck Study *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27: 1283-9.
 55. *Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al.* Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. *Circulation* 1996, 93: 1809-17.
 56. *Verlato G, Muggeo M, Bonora E, et al.* Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996, 19: 211-3.
 57. *Haffner SM.* Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Brit J Nutrition* 2000, 83: 67-70.
 58. *Pyykkonen AJ, Raikonen K, Tuomi T, et al.* Stressful life events and the metabolic syndrome. The Prevelence, prediction and prevention of diabetes (PPP)-Botnia study. *Diabetes Care* 2010, 33: 378-84.
 59. *Salonen JT, Seppanen K, Rauramaa R, et al.* Risk factors for carotid atherosclerosis: The kuopio ischemic heart disease risk factor study. *Ann Medicine* 1989, 21: 227-9.
 60. *Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T.* Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Rec Progr Horm Res* 2004, 59: 207-23.
 61. *Goldfarb B.* Insulin resistance one of many players in cardiometabolic risk. *Doc News* 2007, 4: 7.
 62. *Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al.* Validation of the insulin sensitivity index (ISI[0,120]): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000, 47: 177-84.
 63. *Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the framingham offspring study. *Diabetes* 2005, 54: 3252-7.
 64. *Bruno G, Merlett F, Biggeri A, et al.* Metabolic Syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004, 27: 2689-94.
 65. *Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al.* Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003, 52: 1210-4.
 66. *Ford ES.* The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004, 173: 309-14.
 67. *Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 2004, 110: 1245-50.
 68. *Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al.* Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 2002, 51: 3069-76.
 69. *Mc Neill AM, Katz R, Girman CJ, et al.* Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54: 1317-24.
 70. *Cabrera MA, Gebara OC, Diament J, et al.* Metabolic syndrome, abdominal obesity and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol* 2007, 114: 224-9.
 71. *Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, et al.* Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006, 92: 1409-13.
 72. *Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al.* Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intrern Med* 2005, 44: 922-7.
 73. *Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, et al.* Prevalence and correlates of metabolic syndrome in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2006, 42: 35-45.
 74. *Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, et al.* Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006, 37: 466-70.
 75. *Barbieri M, Ferrucci L, Corsi AM, et al.* Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly? *Am J Hypertens* 2003, 16: 537-43.
 76. *Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al.* Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006, 67: 843-7.
 77. *Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, et al.* The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* 2009, 66: 324-8.
 78. *Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005, 143: 722-8.
 79. *Kagansky N, Levy S, Keter D, et al.* NAFLD-a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int* 2004, 24: 588-94.
 80. *Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, et al.* Metabolic syndro-

- me and CRP in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J* 2007, 71: 26-31.
81. *Holvoet P, Kritechsky SB, Tracy RP, et al.* The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004, 53: 1068-73.
 82. *Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JL, et al.* Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity* 2006, 14: 2127-31.
 83. *Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006, 69: 369-74.
 84. *Fakhrzadeh H, Ghaderpanahi M, Farshad, et al.* Increased risk of chronic kidney disease in elderly with metabolic syndrome and high levels of C-Reactive Protein: Kahrizak Elderly Study. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 457-63.
 85. *Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, et al.* Early vascular lesions in subjects with metabolic syndrome and prediabetes. *Int Angiol* 2006, 25: 179-83.
 86. *Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al.* Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005, 82: 923-34.
 87. *Wing RR, Hamman RF, Bray GA, et al.* Achieving weight and activity goals among diabetes prevention program lifestyle participants. *Obes Res* 2004, 12: 1426-34.
 88. *Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, et al.* Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348: 2599-608.
 89. *Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al.* Mediterranean diet, life style factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004, 292: 1433-9.
 90. *Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, et al.* n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 319-25.
 91. *Dekker J, Walker, M, Balkau B.* Insulin resistance, cardiovascular risk and physical activity in a European population - the RISC study. Symposium. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes 2007.
 92. *Bassuk SS, Manson JE.* Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscl Rep* 2007, 5: 299-307.
 93. *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 7-22.
 94. *Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomized controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 1623-30.
 95. *La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1425-35.
 96. *Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al.* Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997, 96: 4211-8.
 97. *Pohlel K, Grow P, Helmy T, et al.* Treating dyslipidemia in the elderly. *Curr Opin Lipidol* 2006, 17: 54-7.
 98. *Afilalo J, Duque G, Steele R, et al.* Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51: 37-45.
 99. *Orchard TJ, Tempos M, Goldberg R.* The Effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005, 142: 611-9.
 100. *Samaha FF, Szapary PO, Iqbal N, et al.* Effects of rosiglitazone on lipids, adipokines and inflammatory markers in nondiabetic patients with low LDL and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26: 1413-4.
 101. *Murdock DK, Jansen D, Juza RM, et al.* Benefit of adding pioglitazone to statin therapy in non diabetic patients with the MS. *WMJ* 2006, 105: 22-5.
 102. *De Ka Sierra A, Romero R, Bonet J, et al.* Prevalence and general features of the metabolic syndrome in the Spanish hypertensive population. *Med Clin (Barc)* 2006, 126: 406-9.
 103. *Frankin SS, Barbosa M, Rio JR, et al.* Blood pressure categories, hypertensive subtypes and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2006, 24: 2009-16.
 104. *McGill JB.* Reexamining misconception about β -blockers in patients with diabetes. *Clin Diabetes* 2009, 27: 36-46.
 105. *Davis PA, Pagnin E, Semplicini A, et al.* Insulin signaling, glucose metabolism, and the angiotensin II signaling system. *Studies in Bartter's/Gitman's syndromes.* *Diabetes Care* 2006, 29: 469-71.
 106. *Barron JT, Sasse MF, Nair A.* Effect of angiotensin II on energetics, glucose metabolism and cytosolic NADH/NAD and NADPH/NADP redox in vascular smooth muscle. *Molec Cell Biochemistry* 2004, 262: 91-9.
 107. *Ayod A, Hashim S, Azdan Z, et al.* Angiotensin II receptor blocker Valsartan enhances glucose-insuced insulin secretion. *Med J Islam World Acad Sciences* 2006, 16: 11-7.
 108. *Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al.* Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conferences of Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004, 109: 551-6.
 109. *Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 2289-304.
 110. *Borch-Johnsen K, Wareham N.* The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010, 53: 597-9.
 111. *Ko GT.* Metabolic syndrome or "Gentran Obesity Syn-

drome"? Diabetes Care 2006, 29: 752.

112. *Giugliano D, Esposito K.* The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 2006, 29: 175-6.
113. *Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM, et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO expert consultation. Diabetologia 2010, 53: 600-5.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
Θεοφράστου Σακελλαρίδη 21
542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Bountouris
Theofrastou Sakellaridi 21
542 48 Thessaloniki
Greece

Επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα

Ελισάβετ Παρλαπάνη¹, Γεράσιμος Κρασσάς²

¹ Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας Α.Τ.Ε.Ι, Θεσσαλονίκη

² Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα τελευταία 30 χρόνια ο αριθμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων Ελλήνων έχει αυξηθεί σημαντικά τόσο μεταξύ των ανδρών όσο και μεταξύ των γυναικών. Στην Ελλάδα η παχυσαρκία αποτελεί ενδημικό πρόβλημα το οποίο μάλιστα φαίνεται να είναι σοβαρότερο απ' ό,τι στις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Οι αιτίες του προβλήματος δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένες. Ενοχοποιούνται κυρίως γενετικοί - περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και η καθυστερημένη αλλά απότομη οικονομική ανάπτυξη της χώρας, η απομάκρυνση από το παραδοσιακό Μεσογειακό τρόπο διατροφής και ο καθιστικός τρόπος διαβίωσης. Το ελαιόλαδο εξακολου-

θεί να αποτελεί την κύρια πηγή μαγειρικού λίπους στη διατροφή των Ελλήνων, ωστόσο, παρατηρείται μια τάση αύξησης της κατανάλωσης προϊόντων ζωικής προέλευσης. Ένα ενδιαφέρον υπό διερεύνηση στοιχείο είναι τα χαμηλά ποσοστά παχυσαρκίας που παρατηρούνται στις οικογένειες των οικονομικών μεταναστών τουλάχιστον στη πρώτη γενιά. Για την αντιμετώπιση της επιδημίας αυτής απαιτείται άμεση δράση σε ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο με συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων κρατικών φορέων.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 175 - 183.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 30 χρόνια τα ποσοστά υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σημαντικά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Ήδη από το 1997 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει αναγνωρίσει την παχυσαρκία ως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας^{1,2} το οποίο οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές και ασθένειες, όπως καρδιαγγειακά και αναπνευστικά προβλήματα καθώς και σε διαταραχές της κινητικότητας και αυξημένη θνητότητα³.

Σε χώρες στις οποίες έγιναν σωματομετρικές μετρήσεις αποδείχθηκε ότι ο επιπολασμός των υπέρβαρων ατόμων κυμαίνεται μεταξύ 32%-79% για τους άνδρες και μεταξύ 28%-78% για τις γυναίκες. Ο υψηλότερος επιπολασμός βρέθηκε στην Αλβανία (Τίρανα), στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη, το Η-

νωμένο Βασίλειο (Σκωτία), ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός βρέθηκε στο Τουρκεμιστάν και στο Ουζμπεκιστάν. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας κυμαίνεται από 5%-32% μεταξύ των ανδρών και 7%-36% μεταξύ των γυναικών³. Τα αποτελέσματα από την μελέτη MONICA του Π.Ο.Υ. έδειξαν ότι τα ποσοστά παχυσαρκίας για άνδρες και γυναίκες της Δυτικής Ευρώπης είναι αντίστοιχα 17% και 19%⁴. Αξιοσημείωτα είναι τα δεδομένα των Η.Π.Α. όπου η παχυσαρκία για πρώτη φορά δεν παρουσίασε καμία μεταβολή κατά τη διάρκεια των δυο τελευταίων εθνικών ερευνών (2003-2004 και 2005-2006)⁵, ενώ στην Ευρώπη τα ποσοστά της εξακολουθούν να αυξάνονται⁶. Υπολογίζεται ότι το 30-80% των ενηλίκων που ζουν στην Ευρώπη είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, με περίπου 150 εκατομμύρια παχύσαρκα άτομα³, εκ των οποίων 1 εκατομμύριο οδηγούνται σε θάνατο και 12 εκα-

τομμύρια υποφέρουν από σοβαρά προβλήματα υγείας⁷. Στην Ελλάδα 28% των ανδρών και 30% των γυναικών είναι παχύσαρκοι. Επίσης το 20% παιδιών ηλικίας 15 ετών είναι υπέρβαρα και περίπου 3% είναι παχύσαρκα. Αντίστοιχα, περίπου 8% των κοριτσιών στην Ελλάδα είναι υπέρβαρα και 1% παχύσαρκα².

Το γεγονός ότι στην Ελλάδα αναφέρονται τόσο υψηλά ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με τη συμβατική φιλοσοφία που υποστηρίζει ότι η Μεσογειακή Διατροφή είναι μια από τις πιο υγιεινές κουζίνες, φιλοσοφία που στηρίζεται τόσο στον τύπο ελαίων που χρησιμοποιούνται για το μαγείρεμα όσο και στη ποσότητα των φρούτων, των λαχανικών και των δημητριακών ολικής άλεσης που καταναλώνονται⁸.

Ο κύριος σκοπός του ενημερωτικού αυτού άρθρου είναι να αναδείξει την επιδημική τάση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας σε ενήλικες σε εθνικό επίπεδο στη χώρα μας, από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο μέχρι σήμερα. Δεύτερος στόχος της ανασκόπησης είναι η διερεύνηση προδιαθεσικών παραγόντων που σχετίζονται με τη συχνότητα της παχυσαρκίας προκειμένου να γίνει κατανοητή η επιδείνωση του προβλήματος στην Ελλάδα.

Επιπολασμός και συγκριτικά δεδομένα παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα

Γενικές τάσεις

Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη του 2003-2004 στις Η.Π.Α. έδειξε ότι σε ομάδα ατόμων ηλικίας 20-74 ετών, το 32,9% των συμμετεχόντων ήταν υπέρβαροι⁹. Αναφορά του Π.Ο.Υ. το 2002 αναφέρει ότι η Ευρώπη τη δεδομένη χρονική στιγμή είχε μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της τάξης του 26,5%¹⁰. Παρά την έλλειψη εθνικών αντιπροσωπευτικών δεδομένων σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας κυμαίνεται από 5% έως 20% για τους άνδρες και περισσότερο από 30% για τις γυναίκες¹⁰. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ηλικίες μεγαλύτερες των 30 ετών¹¹ σε όλες στις Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες, καθώς και σε Αυστραλία, Η.Π.Α. και Κίνα, ενώ κάποια τάση για μείωση του ΔΜΣ παρουσιάζεται στις Κεντρικές και Ανατολικές Ευρωπαϊκές χώρες¹².

Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε το 1997, η Ελλάδα εμφανίζεται να έχει

υψηλό γενικό ποσοστό υπέρβαρων (35%) και παχύσαρκων ατόμων (11%), καθώς επίσης και το υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας μεταξύ γυναικών¹³. Το 2002, ο IOTF (International Obesity Task Force) δημοσίευσε μία σημαντική αναφορά σχετικά με την παχυσαρκία στην Ελλάδα, σύμφωνα με την οποία ο επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων Ελληνίδων γυναικών αποτελεί έναν από τους υψηλότερους μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών (74%), ενώ αντίστοιχα οι Έλληνες άνδρες καταλαμβάνουν την δεύτερη θέση υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και παχυσαρκίας μεταξύ των Ευρωπαίων ανδρών (72%)¹⁴. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Ευρωπαίες γυναίκες ήταν πιο παχύσαρκες (μέση τιμή: 25,3%) από τους άνδρες (μέση τιμή: 20,0%) πράγμα που επιβεβαιώθηκε και από μια πολύ πρόσφατη μετά-ανάλυση 102 ερευνητικών άρθρων που αφορούσε 17 χώρες της Μεσογείου¹⁵.

Σε μια έρευνα η οποία παρουσιάζει τα βασικά ευρήματα της μελέτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer), τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας (>25%) και σπλαχνικής κατανομής λίπους παρατηρήθηκαν στην Ελλάδα, την Ισπανία και τη Νότια Ιταλία¹⁶. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία είναι συχνότερη στις χώρες της Μεσογείου, κυρίως στους άνδρες. Μια πολύ πρόσφατη σημαντική ανασκόπηση, υπολογίζει ότι στην Ευρώπη, ο επιπολασμός παχυσαρκίας στους άνδρες ποικίλει μεταξύ 4%-28,3% και στις γυναίκες από 6,2%-36,5%¹⁷. Για μια ακόμα φορά, τονίζεται η γεωγραφική διαφοροποίηση των ποσοστών παχυσαρκίας, τα οποία είναι μεγαλύτερα στην Κεντρική, Ανατολική και Νότια Ευρώπη σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά που παρατηρούνται στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη¹⁷. Γενικά, τα ποσοστά παχυσαρκίας τείνουν να αυξάνουν στη Δυτική Ευρώπη ενώ παραμένουν σταθερά στις περιοχές της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης. Μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών η Ελλάδα, παρουσιάζει ένα ανησυχητικά αυξανόμενο ποσοστό παχυσαρκίας¹⁸.

Τοπικού χαρακτήρα μελέτες παχυσαρκίας σε ενήλικες

Αττική: Η μελέτη ΑΤΤΙCΑ η οποία διεξήχθη μεταξύ 2001-2002, και συμμετείχαν 3.042 ενήλικες από την περιοχή της Αττικής έδειξε ότι συνολικά το 53% των ανδρών ήταν υπέρβαροι και 20% παχύσαρκοι ενώ τα ποσοστά αυτά για τις γυναίκες ήταν 31% και 15% αντίστοιχα¹⁹. Γενικά, οι άνδρες είχαν υψηλότερη τιμή ΔΜΣ¹⁹ αλλά και υψηλότερα

επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (53%) απ' ότι οι γυναίκες (48%)²⁰.

Τα μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας στους άνδρες παρατηρήθηκαν στις ηλικίες 40-59 ετών, ενώ στις γυναίκες στις ηλικίες 50-59 ετών. Κεντρική παχυσαρκία είχε το 36% των ανδρών και το 43% των γυναικών¹⁹.

Θεσσαλονίκη/Βόρεια Ελλάδα: Το 2000 μια τηλεφωνική μελέτη²¹ που διερεύνησε τα ποσοστά παχυσαρκίας και αφορούσε 20.329 ενήλικες που ζούσαν στην Ελλάδα (κεντρική Μακεδονία), τη Σερβία (κεντρική) και την Τουρκία (νότια) έδειξε ότι τα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στον Ελληνικό πληθυσμό ήταν αντίστοιχα 35,4 και 19,9%. Οι Τούρκοι συμμετέχοντες παρουσίασαν ποσοστά της τάξης του 31% και 12% αντιστοίχως, ενώ οι Σέρβοι εμφάνισαν ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων της τάξης του 29,2% και 8,2% αντίστοιχα. Ωστόσο, οι Ελληνίδες γυναίκες ήταν πιο παχύσαρκες σε σύγκριση με τους Έλληνες άνδρες, ενώ ακριβώς το αντίθετο παρατηρήθηκε στις δύο άλλες χώρες. Οι συγγραφείς τονίζουν ιδιαίτερα το γεγονός ότι ο ΔΜΣ τείνει να αυξάνει στις ηλικίες 50-59 ετών και επίσης ότι το ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στις Βαλκανικές χώρες δεν διαφέρει από τα αντίστοιχα ποσοστά που παρατηρούνται στις Ευρωπαϊκές χώρες²¹.

Κρήτη: Τα αποτελέσματα μιας μελέτης που διεξήχθη σε δυο χρονικά στιγμιότυπα (1960 και 1991) έδειξαν ότι με το πέρασμα αυτών των χρόνων ο ΔΜΣ αυξήθηκε σημαντικά και ότι όλες οι ηλικιακές ομάδες εμφάνισαν κεντρική παχυσαρκία. Η μέση τιμή βάρους σώματος (kg) ήταν $64,5 \pm 7,2$ το 1960 και αυξήθηκε το 1991 σε $69,4 \pm 9,03$ ²².

Εθνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα για την παχυσαρκία σε ενήλικες

Η πρώτη εθνική επιδημιολογική μελέτη η οποία διενεργήθηκε το 2003 και η οποία συμπεριέλαβε 17.431 συμμετέχοντες ηλικίας 20-70 ετών έδειξε ότι 26% των ανδρών και το 18,2% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι ενώ υπερβάλλον βάρος εμφάνιζε το 35,2% του συνόλου των ερευνηθέντων και συγκεκριμένα 41,1% οι άνδρες και 29,9% οι γυναίκες²³. Στην έρευνα αυτή, τα ποσοστά παχυσαρκίας και υπερβάλλοντος βάρους στους άνδρες ήταν παρόμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ στις γυναίκες τα ποσοστά αυτά αυξανόταν σε συνάρτηση με την ηλικία. Η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία ήταν πιο συχνή μεταξύ γυναικών απ' ότι μεταξύ ανδρών (35,8% έναντι 26,6%) ειδικά μετά την

ηλικία των 50 ετών²³.

Από το Μάιο μέχρι το Νοέμβριο του 2006, το ύψος και το βάρος σώματος μετρήθηκαν σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 2.568 Ελλήνων ηλικίας 19-26 ετών και βρέθηκε ότι το ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων ήταν της τάξης του 28,5% και 10,4% αντίστοιχα²⁴. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μελέτες επιπολασμού και οι διαχρονικές τάσεις παχυσαρκίας των ενηλίκων στην Ελλάδα.

Όσον αφορά τους Έλληνες του εξωτερικού, δεν υπάρχουν μελέτες επιπολασμού, όμως υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με το αν οι άνθρωποι οι οποίοι μεταναστεύουν από Μεσογειακές χώρες σε άλλες έχουν καλύτερο ή όχι επίπεδο υγείας σε σχέση με τους αυτόχθονες της χώρας υποδοχής^{25,26}. Τα δεδομένα αυτά όμως είναι αντικρουόμενα. Μελέτη του 1990 διαπίστωσε ότι οι Έλληνες που μετανάστευσαν σε χώρες όπως η Αυστραλία πρόσθεσαν στο διαιτολόγιο τους τρόφιμα μεσογειακής προέλευσης και για το λόγο αυτό απολάμβαναν ένα υγιεινότερο τρόπο ζωής με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με τους γηγενείς Αυστραλούς²⁷. Πιο πρόσφατη όμως έρευνα δείχνει ότι σήμερα οι Έλληνες μετανάστες της Αυστραλίας έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με τους αυτόχθονες Αυστραλούς²⁸.

Προδιαθεσικοί παράγοντες παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα

Το επιδημικό φαινόμενο της παχυσαρκίας στις περισσότερες χώρες αποδίδεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ωστόσο, στην Ελλάδα, όπως συμβαίνει και σε άλλες χώρες, η πλειοψηφία των μελετών για την παχυσαρκία προέρχεται από συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες και, για το λόγο αυτό, είναι δύσκολο να καθοριστεί η αιτιολογική σχέση μεταξύ επιπολασμού παχυσαρκίας και προδιαθεσικών παραγόντων²⁹.

Γενετικοί-Περιβαλλοντικοί παράγοντες εμφάνισης παχυσαρκίας

Από όσα γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που να ενοχοποιούν τα γονίδια για την εμφάνιση παχυσαρκίας στον Ελληνικό πληθυσμό. Υπάρχει, όμως, μια πληθώρα ερευνών αναφορικά με την επίδραση των ποσοστών γονεϊκής παχυσαρκίας στην εμφάνιση παχυσαρκίας των παιδιών. Παιδιά ηλικίας 10-12 ετών, είχαν 1,9 φορές μεγαλύτερο

Πίνακας 1. Μελέτες επιπολασμού (%) υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας που αφορούν ενήλικες

Αναφορά	Περιοχή	Δείγμα	Ετος Μελέτης	Ηλικία (χρ.)	Αποτελέσματα		
					ΥΒ	ΠΧ	ΔΜΣ
Kaifatos και συν. 1997 ²²	Κρήτη (Προοπτική Μελέτη 7 Χωρών)	177 άνδρες συμμετείχαν σε όλες τις μετρήσεις	1960 1965 1970 1991	40-59 45-64 50-69 70-89	Ανδρες Ανδρες Ανδρες Ανδρες	ΔΑ ΔΑ ΔΑ ΔΑ	24,0±2,4 24,7±4,0 25,3±3,5 35,7±3,5
Krassas και συν. 2003 ²¹	Κεντρική Μακεδονία	1296 άνδρες 2.736 γυναίκες	2000	20-70	Ανδρες Γυναίκες	50,0 28,1	11,6 23,9
Panagiotaκος και συν. 2004 ¹⁹	Αττική	1.514 άνδρες 1.528 γυναίκες	2001-2002	20-87 20-89	Ανδρες	53,0 31,0	20,0 15,0
Karapatis και συν. 2006 ²³	Ελλάδα	8.234 άνδρες 9.107 γυναίκες	2003	20-70	Ανδρες Γυναίκες	41,1 29,9	26 18,2
Papadimitriou και συν. 2008 ²⁴	Ελλάδα	2.568 άνδρες	2006	19-26	Ανδρες Γυναίκες	28,5	10,4

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m²), ΥΒ= Υπερβάλλον Βάρος, ΠΧ = Παχυσαρκία, ΔΑ = Δεν Αναφέρεται

λύτρη πιθανότητα να εμφανίσουν παχυσαρκία όταν ένας από τους δυο γονείς ήταν παχύσαρκος και ιδίως όταν επρόκειτο για κορίτσι. Αγόρια τα οποία είχαν υπέρβαρη ή παχύσαρκη μητέρα είχαν 1,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα, ενώ κορίτσια τα οποία είχαν υπέρβαρο ή παχύσαρκο πατέρα είχαν 2,56 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα³⁰. Η παρουσία υπέρβαρου πατέρα αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου ή παχύσαρκου παιδιού κατά 1,4-1,8 φορές και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται έως και 2,31 φορές εάν και οι δυο γονείς είναι υπέρβαροι³¹. Άλλοι ερευνητές πάλι, υποστηρίζουν ότι τα παχύσαρκα αγόρια και κορίτσια εμφανίζουν 3 και 8 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν παχύσαρκο πατέρα, και 3 και 9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν παχύσαρκη μητέρα³². Συμπερασματικά, το σωματικό βάρος των παιδιών επηρεάζεται από το σωματικό βάρος των γονέων, όχι μόνο μέσω γενετικών παραγόντων, αλλά και μέσω του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος. Φαίνεται ότι το οικογενειακό περιβάλλον (γονείς, αδέρφια) αποτελούν «πρότυπο» για τα παιδιά όσον αφορά στη διαμόρφωση των διατροφικών τους συνηθειών και τη δοκιμή νέων τροφίμων^{33,34}.

Διαιτητικοί παράγοντες

Η Ελλάδα έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές όσον αφορά στον παραδοσιακό τρόπο διατροφής με αποτέλεσμα μια «μετατόπιση» από τη Μεσογειακή σε μια δυτικού τύπου διατροφή. Στην Ελλάδα από τη δεκαετία του 1970 και έπειτα παρατηρήθηκε μια αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης κατά 450 kcal για κάθε άτομο την ημέρα³⁵. Το ελαιόλαδο εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια πηγή μαγειρικού λίπους στη διατροφή μας· έχει επίσης παρατηρηθεί και μια τάση αύξηση της κατανάλωσης προϊόντων ζωικής προέλευσης. Σήμερα, υπολογίζεται ότι το 40-45% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από την ομάδα λίπους³⁶. Σύμφωνα με εργασία των Pitsavos και συν. το 2003, μόνο 33% των Ελλήνων ανδρών και 43% των Ελλήνων γυναικών ακολουθούν τις αρχές της παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής³⁶. Στη δεκαετία του '60, και σύμφωνα με τη μελέτη των 7 χωρών (Seven Countries Study), αποδείχτηκε ότι για τους πληθυσμούς της Κρήτης και της Κέρκυρας το 42% και 31-34% της ενέργειας αντίστοιχα, προέρχεται από το λίπος με το κορεσμένο να αποτελεί το 6% και 9% της συνολικής ενεργειακής πρόσλη-

ψης³⁷. Μεταγενέστερη εργασία (2002) υποστηρίζει εντούτοις, ότι η συνολική ενεργειακή πρόσληψη λίπους είναι μάλλον χαμηλότερη από αυτή που είχε αναφερθεί στη μελέτη των 7 χωρών³⁸. Μια πρόσφατη έρευνα σε άνδρες και γυναίκες της Κρήτης δείχνει ότι για τους ενήλικες ηλικίας 18 έως 66 ετών, το συνολικό λίπος που καταναλώνεται υπολογίζεται σε 40,3% της ολικής ενέργειας με το κορεσμένο να αποτελεί το 11,8% αυτής³⁹. Επίσης, η έρευνα αυτή, αποδεικνύει ότι τα ελληνικά επίπεδα ΔΜΣ είναι πάνω από το ιδανικό και ότι η κατανάλωση λίπους θα ήταν καλό να μειωθεί περίπου κατά 10%. Η κατανάλωση κορεσμένου λίπους είναι υψηλότερη στις γυναίκες (μέση τιμή κατανάλωσης 12,9% της συνολικής ενέργειας στις γυναίκες και 10,1% αντίστοιχα στους άνδρες), ενώ η απόλυτη ενεργειακή πρόσληψη φυτικών ινών είναι συγκριτικά υψηλότερη στους άνδρες (μέση τιμή 19,1 γρ.) απ' ότι στις γυναίκες (μέση τιμή 14,1 γρ.).

Σύμφωνα με την μελέτη EPIC-elderly cohort, στην οποία συμμετείχαν 99.744 άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, από 10 χώρες Ευρώπης (Δανία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο) παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι προτιμούν τις δίαιτες με βάση τα λαχανικά (vegetable based) κυριαρχούμενες από γλυκά και λιπαρά τρόφιμα (sweet-and fat-dominated), ενώ υπάρχουν και διατροφικές γεωγραφικές διαφοροποιήσεις. Για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι από χώρες της νότιας Ευρώπης (Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα) τείνουν πιο συχνά να προτιμούν τη Μεσογειακή διατροφή με εξαίρεση τους Γάλλους που δεν έχουν τόσα πολλά λαχανικά στο διαιτολόγιό τους, ενώ αντίθετα ηλικιωμένοι που ζουν στη Βόρεια Ευρώπη (Ηνωμένο Βασίλειο, Σουηδία) προτιμούν τα γαλακτοκομικά προϊόντα στο διαιτολόγιό τους, τα γλυκά, τα σνακς και τη μαργαρίνη δεδομένου ότι περιορίζουν την κατανάλωση κρέατος, αυγών, αλκοόλ και ψωμιού⁴⁰. Υπάρχει μια τάση δηλαδή για κατανάλωση υψηλότερου ποσοστού μονοακόρεστων ελαίων και λιγότερο κορεσμένων στις χώρες της Νότιας Ευρώπης συγκριτικά με αυτές της Βόρειας Ευρώπης⁴¹.

Η Μελέτη ΑΡΓΩ που αφορούσε 383 άνδρες (52±18 ετών) και 417 γυναίκες (48±18 ετών), από τα νησιά Αγαθονήσι, Ανάφη, Θυμαίνα, Κάσος, Λειψοί, Νίσυρος, Πάτμος, Ρόδος, Τήλος, Φούρνοι και Χάλκη έδειξε ότι ποσοστό 33% από τους άνδρες και 41% από τις γυναίκες είχαν υπερχοληστερολαιμία γεγονός που αποδεικνύει ότι οι διατροφικές συνήθειες των ακριτών απέχουν πολύ

από τον υγιεινό πρότυπο διατροφής⁴².

Γενικά, λόγω του ότι οι περισσότερες έρευνες είναι συγχρονικές, ο ακριβής ρόλος των διατροφικών αλλαγών, στην εμφάνιση του επιδημικού φαινομένου της παχυσαρκίας στην Ελλάδα δεν μπορεί να οριοθετηθεί.

Σωματική δραστηριότητα

Πέρα από τη ισορροπημένη διατροφή, η σωματική δραστηριότητα παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους. Οι Έλληνες φαίνεται ότι ασκούνται σε μικρό βαθμό. Μόλις το 60% αυτών, (μελέτη Ευρωβαρόμετρο, 2002) ασκούνται στον ελάχιστο απαιτούμενο χρόνο, δηλαδή 10 λεπτά την ημέρα⁴³. Σύμφωνα με εργασία των Vaz de Almeida και συν.⁴⁴, οι Έλληνες ενήλικες έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά συμμετοχής σε προγράμματα σωματικής δραστηριότητας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Άλλες μελέτες στους ενήλικες Έλληνες έδειξαν μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη σωματική δραστηριότητα και το ΔΜΣ^{20,45}. Πιο συγκεκριμένα, ο ΔΜΣ ήταν υψηλότερος μεταξύ των ατόμων που δεν ασκούνταν (ή ασκούνταν λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα) και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο φύλων. Αντίθετα, για τα άτομα που ασκούνται τακτικά (2-7 φορές τη βδομάδα) ο ΔΜΣ ήταν υψηλότερος στους άνδρες⁴⁵.

Σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙCA, 20% των ανδρών και 15% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι ($p < 0,05$), ενώ οι άνδρες ήταν σωματικά περισσότερο δραστήριοι συγκριτικά με τις γυναίκες (42% έναντι 39%, $p < 0,05$). Επιπλέον, το 19% των ανδρών και το 38% των γυναικών παρουσίαζαν μετρίου μέχρι και σοβαρού βαθμού κατάθλιψη ($p < 0,01$)³⁶.

Πέντε χρόνια μετά την αρχική μέτρηση σε νέα μελέτη που αφορούσε τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ΑΤΤΙCA διαπιστώθηκε ότι το 69% των ανδρών και το 73% των γυναικών ήταν σωματικά μη δραστήρια άτομα, δηλαδή υπήρχε μια αύξηση της καθιστικής ζωής στους άνδρες κατά 13% και στις γυναίκες κατά 7% σε σχέση με την αρχική εκτίμηση του 2001-2002. Τα άτομα που ήταν σωματικά δραστήρια είχαν τα εξής χαρακτηριστικά: ήταν άνδρες, μη-καπνιστές, είχαν υγιεινό τρόπο διατροφής, δήλωσαν να έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής, χαμηλότερο επιπολασμό υπερχοληστερολαιμίας και καρδιαγγειακών νοσημάτων ενώ αντίθετα, το άγχος, η κατάθλιψη, το υπερβάλλον σωματικό βάρος, η χαμηλή ποιότητα ζωής ήταν τα χαρακτηριστικά αυτών που δεν ασκούνταν⁴⁶. Γενικά

αυτοί που αναφέρουν αυξημένη σωματική δραστηριότητα είναι πιο πιθανό να ζουν σε αγροτικές περιοχές, να είναι ανύπαντροι και γενικά να έχουν περισσότερες ασχολίες συγκριτικά με τα άτομα που κάνουν κυρίως καθιστική ζωή²⁰.

Μεταξύ των ερωτηθέντων σχετικά με το χρόνο που αφιερώνουν και στα οφέλη που προκύπτουν από την άσκηση διαπιστώθηκε ότι το 47% είναι ικανοποιημένο με το χρόνο που αφιερώνει στην άσκηση, το 78% αναφέρει ότι 13 kg επιπλέον στο σωματικό τους βάρος δε θα ήταν επιβλαβή για την υγεία τους και τέλος το 30% πιστεύει ότι το σημαντικότερο όφελος από την άσκηση είναι η ανακούφιση από το άγχος, γεγονός που αποδεικνύει ότι ένα μεγάλο ποσοστό από το κοινωνικό σύνολο δεν γνωρίζει τα ουσιαστικά οφέλη της άσκησης και τις αρνητικές συνέπειες του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους στην υγεία⁴¹.

Από τα αποτελέσματα των παραπάνω τελικά φαίνεται ότι περισσότερο ο καθιστικός τρόπος ζωής και λιγότερο η μειωμένη άσκηση, οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους.

Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Έχει προταθεί ότι στις ανεπτυγμένες χώρες, η παχυσαρκία σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τους δείκτες κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες²⁹. Στην Ελλάδα υπάρχουν λίγες έρευνες που έχουν μελετήσει αυτή τη σχέση. Στη μελέτη ΑΤΠΙΣΑ⁴⁷, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με χαμηλότερο δείκτη κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Πιο συγκεκριμένα, όσοι ανήκαν στις υψηλές ή στις μεσαίες κοινωνικές τάξεις είχαν μειωμένη πιθανότητα να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι κατά 33% και 23%, αντίστοιχα. Βρέθηκε επίσης, ότι οι άνδρες των χαμηλών κοινωνικών τάξεων είχαν αυξημένη πιθανότητα να είναι καπνιστές, ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες αυτών των τάξεων⁴⁷. Σε δείγμα ενηλίκων της βόρειας Ελλάδας παρατηρήθηκε μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ΔΜΣ και μορφωτικού επιπέδου στις γυναίκες, ενώ το αντίθετο αποδείχθηκε μεταξύ ανδρών⁴⁵.

Η σχέση κάπνισμα, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και φύλο δεν έχει εξετασθεί εκτεταμένα. Αν και οι άνδρες, και όχι οι γυναίκες, χαμηλής κοινωνικο-οικονομικής τάξης είναι πιο πιθανό να καπνίζουν και να είναι υπέρβαροι⁴⁷, παρόλα ταύτα, το κάπνισμα συσχετίστηκε αντίστροφα με τα επί-

πεδα υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες⁴⁵. Αντίθετα, σε ηλικιωμένους άνδρες καπνιστές δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του ολικού σωματικού λίπους, ενδοκοιλιακού λίπους και καπνίσματος⁴⁸. Στους εφήβους βρέθηκε μια θετική, ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες σχέση μεταξύ καπνίσματος, κατανάλωσης αλκοόλ και υπερβάλλοντος σωματικού βάρους, μόνο στα κορίτσια⁴⁹.

Γενικά, στην Ελλάδα τα μέλη οικογενειών χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης παχυσαρκίας.

Επιπρόσθετοι πολιτισμικοί και δημογραφικοί παράγοντες

Πιστεύουμε ότι ορισμένα ιστορικά ή πολιτιστικά δεδομένα πρέπει στη χώρα μας να ληφθούν υπόψη στη προσπάθεια ερμηνείας του επιδημικού φαινομένου της παχυσαρκίας. Έχει προταθεί ότι η πολιτιστική παράδοση ενός λαού έχει είτε ατομική είτε συλλογική κατεύθυνση⁵⁰. Σύμφωνα με τον Blue⁵¹, «Η ελληνική φιλοσοφία του εαυτού μας, μέρος της Μεσογειακής πολιτιστικής παράδοσης, αποκτά οντότητα μέσα από τις επαφές του με τους άλλους, πρωταρχικά με την οικογένεια και όχι ανεξάρτητα από αυτή». Τα λόγια αυτά δίνουν έμφαση στο γεγονός ότι η οικογένεια, σαν μονάδα αποτελεί μια θεμελιώδη διάσταση της ελληνικής κουλτούρας και ζωής. Η φροντίδα του παιδιού αποτελεί καθήκον ολόκληρης της οικογένειας, για παράδειγμα «το νεογνό από τις πρώτες ημέρες ζωής του, απολαμβάνει τη προσοχή και τη φροντίδα όλων των μελών της οικογένειας»⁵². Έχει προταθεί επίσης ότι «η ευθύνη για την παιδική παχυσαρκία, μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην υπερπροστασία και στην εξαναγκαστική υπερφαγία των παιδιών από τους Έλληνες γονείς»¹¹.

Ένα υπό μελέτη ενδιαφέρον γεγονός στην Ελλάδα είναι η μαζική είσοδος οικονομικών μεταναστών τις δυο τελευταίες δεκαετίες, και κυρίως μεταναστών από γειτονικές αναπτυσσόμενες χώρες (π.χ. Βαλκανικές και πρώην-Σοβιετικές). Το γεγονός αυτό έχει σίγουρα κοινωνικο-πολιτιστικές επιπτώσεις οι οποίες τώρα άρχισαν να διερευνώνται. Σε δυο επιδημιολογικές έρευνες^{49,53} συμπεριλήφθηκε και ένας σημαντικός αριθμός παιδιών οικογενειών μεταναστών. Διαπιστώθηκε ότι το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία αφορούσε περισσότερο στον ελληνικό ανδρικό πληθυσμό και λιγότερο στους αντίστοιχους μετανάστες. Παρόμοια αποτελέσματα

περιγράφηκαν και από τους Papadimitriou και συν.⁵⁴. Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με αυτά που αναφέρονται σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες^{55,56}. Όταν μελετήθηκαν οι προδιαθεσικοί παράγοντες αυτής της ασυμφωνίας διαπιστώθηκε ότι, αν και η ολική ενεργειακή πρόσληψη καθώς και η πρόσληψη υδατανθράκων ήταν μεγαλύτερη στους μετανάστες, εντούτοις το βάρος τους υπολειπόταν σε σχέση με τους γηγενείς, καθόσον είχαν υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας^{49,57}. Μια ενδιαφέρουσα ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η άποψη ότι επειδή πρόκειται για μετανάστες πρώτης γενιάς ίσως ακόμα να μην έχουν επηρεαστεί από το δυτικό τρόπο ζωής⁴⁹. Σε κάθε περίπτωση, ο τρόπος ζωής των οικογενειών αυτών θα μπορούσε να αποτελέσει ένα καλό μοντέλο για τους Έλληνες, σε ότι αφορά τουλάχιστον το βάρος τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία στην Ελλάδα αποτελεί ένα επιδημικό πρόβλημα, που φαίνεται να είναι σοβαρότερο σε σχέση με τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες. Υπάρχει μια τάση για αύξηση του βάρους του σώματος των Ελλήνων τα τελευταία 30 χρόνια. Φαίνεται μάλιστα ότι ο γυναικείος πληθυσμός είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στην ανάπτυξη ενδοκοιλιακής κυρίως παχυσαρκίας. Πιθανές αιτίες που συμβάλλουν στην αύξηση του φαινομένου, εκτός από τους γενετικούς-περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι η καθυστερημένη, αλλά απότομη οικονομική ανάπτυξη της χώρας η οποία συνδυάστηκε με την ταυτόχρονη εγκατάλειψη του παραδοσιακού Μεσογειακού τρόπου διατροφής και την υιοθέτηση καθιστικού τρόπου διαβίωσης. Οι διαφορές σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο μεταξύ του πληθυσμού παίζουν επίσης σπουδαίο ρόλο, καθώς άτομα που βρίσκονται σε χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας. Είναι ενδιαφέρον να επισημανθεί ότι τις τελευταίες δυο δεκαετίες στην Ελλάδα εισήλθαν μαζικά οικονομικοί μετανάστες γεγονός που έχει σίγουρα κοινωνικο-πολιτιστικές επιπτώσεις στον επιπολασμό της παχυσαρκίας, οι οποίες μόλις τώρα άρχισαν να μελετώνται. Επιβάλλεται να ληφθούν άμεσα μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε επίπεδο εθνικό, σε επίπεδο δήμου και σε επίπεδο οικογένειας.

ABSTRACT

Parlapani ES, Krassas G. Epidemiology and predisposing factors of adults' obesity in Greece. *Hell Iatr* 2010, 76: 175-183.

The last 30 years the number of overweight and obese Greek subjects has been increased tremendously. It seems that obesity, mainly in male adults and adolescents, is now an endemic problem. The causes of this phenomenon are not very well understood. Genetic and environmental factors have been implicated. Also, another serious problem is the recent economical growth of the Greek population, which resulted in a great endistancement from the classical Mediterranean diet. Life-style changes, like less exercise and many hours in front of the screen, are also involved in the pathogenesis of obesity. Emergency actions are urgently needed at all the appropriate levels, like family, school and local society.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008, 263: 336-52.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, WHO Technical Report Series 894. World Health Organization, Geneva, 2000.
3. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO Region and the strategies for response. Copenhagen 2007.
4. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 2001, 22: 355-75.
5. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008, 299: 2401-5.
6. Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes* 2006, 1: 33-41.
7. World Health Organization: Highlights on health in Greece, 2004. http://www.euro.who.int/document/chh/gre_HIGHLIGHTS.PDF
8. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relationship to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Am J Clin Nutr* 2005, 82: 935-40.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006, 295: 1549-55.
10. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO/13/05 Copenhagen, Bucharest, 12 September 2005. <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs1305e.pdf>
11. Mamalakis G, Kafatos A. Prevalence of obesity in Greece. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20: 488-92.

12. *Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, et al.* WHO MONICA Project. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28: 710-8.
13. *Martinez JA, Kearney JM, Kafatos A, et al.* Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr* 1999, 2: 125-33.
14. *International Obesity Taskforce (IOTF).* Obesity in Europe: The Case for Action: 2002. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/
15. *Papandreou C, Mourad Abu T, et al.* Obesity in Mediterranean region (1997-2007): a systematic review. *Obes Rev* 2008, 9: 389-99.
16. *Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al.* Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002, 5: 1147-62.
17. *Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, et al.* Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008, 8: 200.
18. *Tzotzas T, Krassas GE.* Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004, 1: 448-54.
19. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al.* Epidemiology of Overweight and Obesity in a Greek Adult Population: the ATTICA Study. *Obes Res* 2004, 12: 1914-20.
20. *Pitsavos C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C.* Epidemiology of leisure-time physical activity in socio-demographic, lifestyle and psychological characteristics of men and women in Greece: the ATTICA Study. *BMC Public Health* 2005, 18: 37-45.
21. *Krassas GE, Kelestimur F, Micic D, et al.* Balkan Group for the Study of Obesity. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones (Athens)* 2003, 2: 49-54.
22. *Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G, et al.* Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 y: the Seven Countries Study. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 1882-6.
23. *Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al.* First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab* 2006, 50: 330-8.
24. *Papadimitriou A, Fytanidis G, Papadimitriou DT, et al.* Prevalence of overweight and obesity in young Greek men. *Obes Rev* 2008, 9: 100-3.
25. *Faskunger J, Eriksson U, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J.* Risk of obesity in immigrants compared with Swedes in two deprived neighbourhoods. *BMC Public Health* 2009, 9: 304.
26. *Khlat M, Darmon N.* Is there a Mediterranean migrants mortality paradox in Europe? *Int J Epidemiol* 2003, 32: 1112-20.
27. *Powles J.* The best of both worlds: attempting to explain the persisting low mortality of Greek migrants to Australia. In: *Caldwell J, Findley S, Caldwell P, Santow G (eds).* What we know about health transition: the cultural, social and behavioural determinants of health. Canberra: Health Transition Centre, 1990, 584-94.
28. *Hodge MA, English DR, O'Dea K, Giles GG.* Increased diabetes incidence in Greek and Italian migrants to Australia. How much can be explained by known risk factors? *Diabetes Care* 2004, 27: 2330-4.
29. *Roditis M, Parlapani ES, Tzotzas T, Hassapidou M, Krassas GE.* Epidemiology and predisposing factors of obesity in Greece: From the Second World War until today. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009, 22: 389-405.
30. *Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, et al.* Breakfast cereal is associated with a lower prevalence of obesity among 10-12-year-old children: the PANACEA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008, 18: 606-12.
31. *Moschonis G, Grammatikaki E, Manios Y.* Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32: 39-47.
32. *Kosti RI, Panagiotakos DB, Tountas Y, et al.* Parental Body Mass Index in association with the prevalence of overweight/obesity among adolescents in Greece, dietary and lifestyle habits in the context of the family environment: The Vyronas study. *Appetite* 2008, 51: 218-22.
33. *Patrick H, Nicklas TA.* A Review of family and social determinants of children's eating patterns and diet quality. *J Am Coll Nutr* 2005, 24: 83-92.
34. *Benton D.* Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *Int J Obes* 2004, 28: 858-69.
35. *Codrington C, Sarri K, Kafatos A.* Stakeholder appraisal of policy options for tackling obesity in Greece. *Obes Rev* 2007, 8 (Suppl 2): 63-73.
36. *Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanidis C.* Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003, 3: 32.
37. *Keys A.* Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart diseases. *Ann Intern Med* 1980, 93: 786-7.
38. *Ferro-Luzzi A, James WP, Kafatos A.* The high-fat Greek diet: a recipe for all? *Eur J Clin Nutr* 2002, 56: 796-809.
39. *Moschandreas J, Kafatos A.* Food and nutrient intakes of Greek (Cretan) adults. Recent data for food-based dietary guidelines in Greece. *Br J Nutr* 1999, 81: S71-S76.
40. *Bamia C, Orfanos P, Ferrari P, et al.* Dietary patterns among older Europeans: the EPIC-Elderly study. *Br J Nutr* 2005, 94: 100-13.
41. *Gibney MJ.* Nutrition, physical activity and health status in Europe: an overview. *Public Health Nutr* 1999, 2: 329-33.
42. *Πούνης Γ, Παναγιωτάκος Δ, Δανιά Γ, Χασάπης Δ, Κοτιλέας Π, Τούτουζας Π.* Διατροφικές συνήθειες και υπερχοληστερολαιμία σε δείγμα κατοίκων αριζικών νησιών. Μελέτη «ΑΡΓΩ». Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής

- 2008, 25: 83-8.
43. *European Opinion Research Group EEIG*. Physical Activity. Special Eurobarometer 183-6/Wave 58.2. 2003. http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_183_6_en.pdf.
44. *Vaz de Almeida MD, Graça P, Afonso C, et al*. Physical activity levels and body weight in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999, 2: 105-13.
45. *Tzotzas T, Konstantinidis T, Bougoulia M, Krassas GE*. Factors associated with body mass index in adults from Northern Greece. *Hormones (Athens)* 2004, 3: 111-9.
46. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Lentzas Y, et al*. Determinants of physical inactivity among men and women from Greece: A 5-year follow-up of the ATTICA study. *Ann Epidemiol* 2008,18: 387-94.
47. *Manios Y, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al*. Implication of socio-economic status on the prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study. *Health Policy* 2005, 74: 224-32.
48. *Papadopoulou SK, Lapidis K, Hassapidou M*. Relation of smoking, physical activity and living residence to body fat and fat distribution in elderly men in Greece. *Int J Food Sci Nutr* 2005, 56: 561-66.
49. *Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, et al*. Epidemiological Survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16: 1718-22.
50. *Brewer MB, Gardner W*. "Who is this "we"?: levels of collective identity and self-representations". *J Pers Soc Psychol* 1996, 71: 83-93.
51. *Blue AV*. Greek psychiatry's transition from the hospital to the community. *Med Anthropol Q* 1993, 7: 301-18.
52. *Campbell JK*. *Honour, Family and Patronage: A Study of Institutions and Moral Values in a Greek Mountain Community*. USA: Oxford University Press, 1970: 1-393.
53. *Hassapidou M, Papadopoulou SK, Frossinis A, Kaklamanos I, Tzotzas T*. Sociodemographic, ethnic and dietary factors associated with childhood obesity in Thessaloniki, Northern Greece. *Hormones (Athens)* 2009, 8: 53-9.
54. *Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, et al*. Prevalence of Obesity in Elementary School children living in Northeast Attica, Greece. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14: 1113-7.
55. *Kirchengast S, Schober E*. To be an immigrant: a risk factor for developing overweight and obesity during childhood and adolescence? *J Biosoc Sci* 2006, 38: 695-705.
56. *Will B, Zeeb H, Baune BT*. Overweight and obesity at school entry among migrant and German children: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005, 5: 45.
57. *Hassapidou MN, Bairaktari M*. Dietary intake of pre-adolescent children in Greece. *Nutr and Food Sci* 2001, 31: 136-40.

Αλληλογραφία:

Γ.Ε. Κρασσάς
Ν. Πλαστήρα 22, Ν. Κρήνη
551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Γ.Ε. Krassas
N. Plastira 22, N. Krini
551 32 Thessalonikil
Greece

Διεγερσιμοτοξικότητα, κυτταρικός θάνατος και νευροεκφυλιστικές καταστάσεις

Δ. Καπετάνιος, Α. Κριτής

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περίληψη. “Διεγερσιμοτοξικότητα” είναι το φαινόμενο κατά το οποίο διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές υπερδιεγείρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς τους και οδηγούν σε νευρικό κυτταρικό θάνατο. Οι μηχανισμοί που ενέχονται αφορούν στους υποδοχείς, κυρίως του γλουταμινικού οξέως που μεταξύ των άλλων είναι υπεύθυνοι και για την πρόσληψη ιόντων ασβεστίου από το κύτταρο. Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο με απευθείας δράση πάνω στο μιτοχόνδριο και την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c ξεκινώντας τη διαδικασία της απόπτωσης. Εναλλακτικά, ενεργοποιείται μια ιδιαίτερη τάξη πρωτεολυτικών ενζύμων οι καλπαΐνες, δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ενεργοποιείται η νευρωνική συνθάση του οξειδίου του αζώτου (nNOs) και της πολυμεράσης της πόλυ-ADP-ριβόζης (PARP). Η ενεργοποίηση της PARP εξαπλώνει τα κυτταρικά αποθέματα NAD^+ και κατά συνέπεια ATP. Η πτώση των ενεργειακών αποθεμά-

των μαζί με την ενεργοποίηση των καλπαΐνων ενεργοποιούν τη διαδικασία της νέκρωσης. Πρόσφατα και η διαδικασία της αυτοφαγίας που ενεργοποιείται κάτω από συνθήκες έλλειψης ενέργειας για το κύτταρο αποδείχτηκε ότι και αυτή κατά περίπτωση μπορεί να είναι ένα είδος οργανωμένου κυτταρικού θανάτου. Σε πολλές νευροεκφυλιστικές καταστάσεις όπως νόσος Huntington (HD), νόσος Alzheimer (AD), νόσος Parkinson (PD), Γλαύκωμα, Αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (ALS), Επιληψία αλλά ακόμη και σε Τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TEB), Εγκεφαλικό επεισόδιο, Άνοια μέσω του (HIV) ενέχεται κυτταρικός θάνατος λόγω διεγερσιμοτοξικότητας. Θεραπευτικές προσεγγίσεις εστιάζονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του μιτοχονδρίου, την αναστολή πρόσληψης ασβεστίου από το κύτταρο ή ακόμη αναστολή της δράσης της PARP ή των καλπαΐνων.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 184 - 194.

ΔΙΕΓΕΡΣΙΜΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

“Διεγερσιμοτοξικότητα” είναι το φαινόμενο κατά το οποίο διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές υπερδιεγείρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς τους και οδηγούν σε νευρικό κυτταρικό θάνατο, είτε τάχιστα μέσω διαδικασίας της κυτταρικής νέκρωσης είτε βραδέως μέσω του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου δηλαδή της απόπτωσης. Διεγερσιμοτοξικότητα μπορεί να προκληθεί από όλους τους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές, αλλά καλύτερα μελετημένες είναι αυτές οι καταστάσεις που προκύπτουν μετά από διεγερσιμοτοξικότητα από γλουταμινικό ο-

ξύ. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να προκύψουν από: α) υπερβολική συγκέντρωση γλουταμινικού στον εξωκυττάριο χώρο με αποτέλεσμα την υπερδιέγερση των γλουταμινεργικών υποδοχέων και την έκλυση της διαδικασίας του κυτταρικού θανάτου, β) από έκθεση σε εξωγενείς αγωνιστές των ιονοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων και γ) από αυτοαντισώματα έναντι AMPA υποδοχέων^{1,2}.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Υποδοχείς

Οι υποδοχείς για το γλουταμινικό ανήκουν σε δύο

μεγάλες τάξεις: τους ιοντροπικούς που ουσιαστικά είναι κανάλια κατιόντων και κυρίως Ca^{2+} και τους μεταβοτροπικούς που είναι υποδοχείς συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες. Οι ιοντροπικοί υποδοχείς του γλουταμινικού ονομάζονται ανάλογα με τον αγωνιστή με τον οποίο έχουν ταυτοποιηθεί (NMDA methyl-D-aspartic acid, AMPA α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate, Kainate kainic acid). Στη διεγερσιμοτοξικότητα ενέχονται οι ιοντροπικοί υποδοχείς γλουταμινικού και κυρίως οι NMDA υποδοχείς. Οι NMDA υποδοχείς αποτελούνται από διαφορετικές υπομονάδες (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A και NR3B). Η σύσταση των NMDA υποδοχέων σε υπομονάδες NR2A και NR2B σχετίζεται με τον κυτταρικό θάνατο μέσω διεγερσιμοτοξικότητας. Σε συναπτικούς NMDA υποδοχείς υπερισχύουν οι NR2A υπομονάδες ενώ σε μη συναπτικούς NMDA οι NR2B. Αυτές οι διαφορετικές υπομονάδες έχουν διαφορετικές βιοφυσικές ιδιότητες και η είσοδος ασβεστίου μέσω NMDA με NR2A είναι ταχύτερη από ότι σε NMDA με NR2B. Στα ολιγοδενδριτικά κύτταρα η διέγερση AMPA και υποδοχέων του καϊνικού προκαλεί απόπτωση μέσω συσσώρευσης Ca^{2+} στα μιτοχόνδρια⁵. Στα κύτταρα μικρογλοίας η διέγερση των αντίστοιχων υποδοχέων οδηγεί σε έκκριση TNF- α που προκαλεί θάνατο ολιγοδενδριτικών κυττάρων.

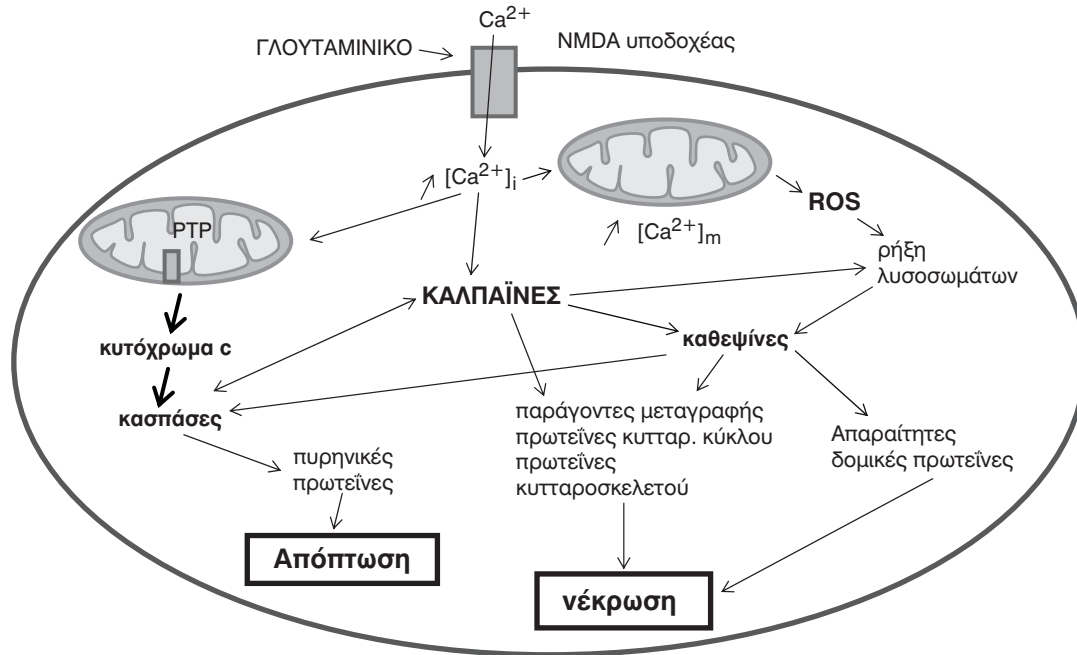
1) Υπόθεση ανομοιοστασίας του ενδοκυττάρου Ca^{2+}

Η υπερδιέγερση των υποδοχέων γλουταμινικού οδηγεί σε εισροή ιόντων Ca^{2+} στον ενδοκυττάρου χώρο, εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποίηση τασεοελεγχόμενων διαύλων ιόντων Ca^{2+} στην κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα την ακόμη μεγαλύτερη είσοδο ιόντων Ca^{2+} , μείωση της ικανότητας των διαύλων και μεταφορέων ασβεστίου να διατηρήσουν την ενδοκυττάρια ομοιόσταση ασβεστίου και τελικά κυτταρικό θάνατο. Φυσιολογικά, η αυξημένη κυτταροπλασματική συγκέντρωση Ca^{2+} οδηγεί σε πρόσληψη του από τα μιτοχόνδρια και σχηματισμό φωσφορικού ασβεστίου. Η συσσώρευση Ca^{2+} οδηγεί στην εκπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης, το φωσφορικό ασβέστιο διασπάται και τα ιόντα Ca^{2+} εξέρχονται από το μιτοχόνδριο μέσω του αντιμεταφορέα Na^+/Ca^{2+} . Σε υπερβολική ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} η τεράστια είσοδος Ca^{2+} στα μιτοχόνδρια ενεργοποιεί τον μιτοχονδριακό πόρο μετάπτωσης διαπερατότητας (Mitochondrial permeability transition pore, PTP). Το άνοιγμα του PTP συνδέεται με απελευ-

θέρωση του κυττοχρώματος c, με αποτέλεσμα υδρόλυση ATP, παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ρήξη εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης και έξοδος του συσσωρευμένου Ca^{2+} . Εναλλακτικά, η είσοδος ιόντων ασβεστίου μέσω NMDA υποδοχέων προκαλεί μερική εκπόλωση της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, πτώση δηλαδή της $\Delta\psi_m$ και πρόσληψη ιόντων Ca^{2+} από μιτοχόνδρια καθυστερώντας έτσι την εκδήλωση του φαινομένου της διεγερσιμοτοξικότητας. Η μιτοχονδριακή πρόσληψη ιόντων Ca^{2+} ευθύνεται για απώλεια της κυτταροπλασματικής ομοιόστασης ασβεστίου και έχει σαν αποτέλεσμα υστερημένη αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης των ιόντων, όσο οι NMDA διάλυλοι παραμένουν ανοιχτοί. Το φαινόμενο που ονομάζεται υστερημένη απορύθμιση της συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} (delayed calcium deregulation, DCD). Η παραγωγή ROS από τα γεμάτα Ca^{2+} μιτοχόνδρια είναι αποτέλεσμα του φαινομένου DCD, ενώ αιτία του είναι η ανεπάρκεια και η ελαττωμένη λειτουργία μεμβρανικών ιοντικών διαύλων. Με το φαινόμενο DCD σχετίζονται οι TRPM (transient receptor potential Melastatin) διάλυλοι και συγκεκριμένα οι TRPM2 και TRPM7. Οι TRPM διάλυλοι ανήκουν σε μια οικογένεια διαμεμβρανικών διαύλων που αριθμεί μέχρι τώρα οκτώ μέλη. Οι διάλυλοι αυτοί ενεργοποιούνται με ετερόκλητα ερεθίσματα κάποιοι όμως απ' αυτούς συμμετέχουν στην ομοιόσταση του ασβεστίου και μαγνησίου και έχουν λειτουργικά διαφορετικές αποστολές, όπως μεταφορά της αίσθησης του κρύου και της γεύσης. Ο TRPM2 ενεργοποιείται από αραχιδονικό οξύ, H_2O_2 , ROS, RNS ενδοκυττάρου Ca^{2+} . Ο TRPM7 λειτουργεί ως «αισθητήρας» των νευρώνων για την εξωκυττάρια συγκέντρωση δισθενών κατιόντων και σχετίζεται με την μη επιλεκτική είσοδο κατιόντων εξαιτίας αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} . Η κυτταροπλασματική αύξηση των ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί επιπρόσθετα και μία τάξη πρωτεασών τις καλπαΐνες. Αυτές είναι ασπαρτύλ πρωτεάσες των οποίων η δράση εξαρτάται από το ασβέστιο, και είναι κεντρικοί εκτελεστές της διαδικασίας της νέκρωσης που και αυτή πλέον φαίνεται να είναι μια καλά οργανωμένη κυτταρική διεργασία (Εικ. 1).

Υπόθεση της πολυμεράσης της πολύ-ADP-οιβόξης (Poly ADP ribose polymerase PARP)

Εισροή Ca^{2+} μέσω NMDA υποδοχέων οδηγεί σε ενεργοποίηση της νευρωνικής συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (neuronal nitric oxide synthase

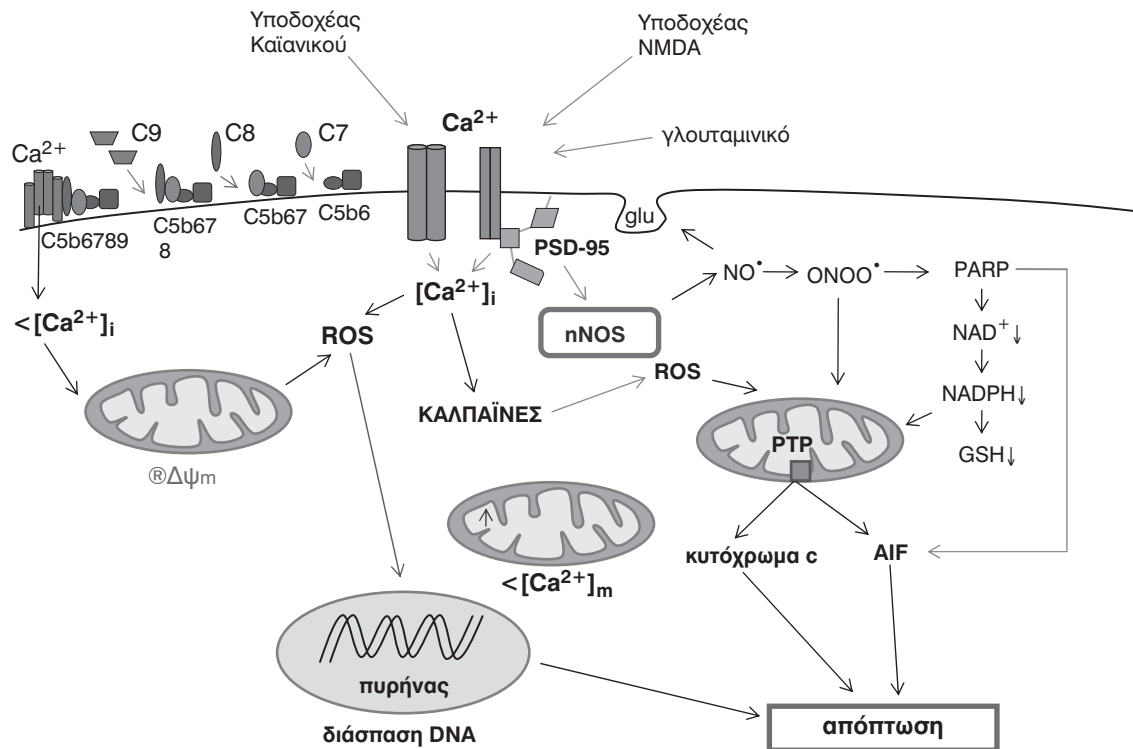


Εικ. 1. Η διέγερση NMDA υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της κυτταροπλασματικής $[Ca^{2+}]_i$ με αποτέλεσμα: αύξηση της μιτοχondριακής $[Ca^{2+}]_m$, αυξημένη παραγωγή ROS, άνοιγμα του PTP, έξοδο του κυτοχρώματος c και ενεργοποίηση της απόπτωσης. Η ενεργοποίηση των καλπαϊνών οδηγεί στη λύση των λυσοσωμάτων και ενεργοποίηση καθεψινών, αδρανολοποίηση παραγόντων μεταγραφής πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου και κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη νέκρωση. (Τροποποιημένο σχήμα από Ταβερναράκη, 2006).

nNOS) και υπερβολική παραγωγή NO, καθώς και ενεργοποίηση των καλπαϊνών, την μετατροπή της αφυδρογονάσης της ξανθίνης (xanthine dehydrogenase XDH) σε οξειδάση (XO) με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species ROS) και $ONOO^-$ (από O_2^- και NO) που ενεργοποιεί την PARP-1. Η ενεργοποίηση της PARP-1 εξαντλεί τα ενδοκυττάρια αποθέματα NAD^+ και ATP και οδηγεί το κύτταρο σε ανικανότητα παραγωγής ενέργειας και θάνατο. Ταυτόχρονα συμβάλλει στην απελευθέρωση του κυτοχρώματος c και του παράγοντα που επάγει την απόπτωση (apoptosis-inducing factor, AIF). Το NO αυξάνει την συναπτική απελευθέρωση γλουταμινικού και συνεισφέρει στην επέκταση της διεγερσιμοτοξικότητας σε γειτονικό κύτταρο. Μείωση του $NADP^+$ οδηγεί σε μείωση του παραγόμενου NADPH που χρειάζεται για την αναγωγή του γλουταθειού από GSSG σε GSH, με αποτέλεσμα το άνοιγμα του μιτοχondριακού πόρου μετάπτωσης διαπερατότητας (Mitochondrial permeability transition pore PTP), αλλά και στην ελάττωση της μιτοχondριακής παραγωγής ATP (Εικ. 1, 2).

Πρωτεΐνες μετασυναπτικής πυκνότητας (post synaptic density PSD proteins) και ο ρόλος τους στη διεγερσιμοτοξικότητα

Πρωτεΐνες μετασυναπτικής πυκνότητας είναι πρωτεϊνικά συμπλέγματα που βρίσκονται κάτω από την μετασυναπτική μεμβράνη και συνδέονται με τους NMDA υποδοχείς. Διεγερτικές συνάψεις του ΚΝΣ είναι πλούσιες σε PSDs τύπου I, ενώ GABA-ανασταλτικές συνάψεις σε PSDs τύπου II. Τα συμπλέγματα PSD αποτελούνται από μεμβρανοσύνδετες πρωτεΐνες, πρωτεΐνες κυτταροσκελετού, δομικές πρωτεΐνες και ένζυμα. Στις PSDs πρωτεΐνες υπάρχουν δομικά μοτίβα PDZ από τα αρχικά των PSD-95, DLG και ZO-1 που είναι περιοχές αλληλεπίδρασης μεταξύ πρωτεϊνών και βοηθούν στην αγκυροβόληση των πρωτεϊνών στον κυτταροσκελετό και την κυτταρική μεμβράνη και η ρύθμιση των οποίων γίνεται με φωσφορυλιώσεις από κινάσες (caMkII, PKC). Άλλο ένζυμο που επηρεάζει την οδό σηματοδότησης μέσω υποδοχέων του γλουταμινικού και αλληλεπιδρά με τις PSDs είναι η νευρωνική συνθάση του NO (nNOS). Η PSD-95 περιέχει 3 PDZ περιοχές από τις οποίες οι δύο πρώτες (PDZ-1, PDZ-2) συνδέουν τις NR2 υπομο-



Εικ. 2. Η είσοδος Ca^{2+} διαμέσου NMDA υποδοχέα οδηγεί σε αύξηση της κυτταροπλασματικής $[Ca^{2+}]_i$ η οποία ενεργοποιεί την nNOS, παράγεται NO και διεγείρεται η περαιτέρω απελευθέρωση γλουταμινικού. Ενεργοποιείται η PARP και ξεκινά η απόπτωση, σε αυτό συμβάλλουν και οι καλπαΐνες. Αυξάνεται η μιτοχονδριακή $[Ca^{2+}]_m$ που συμβάλλει στην παραγωγή ROS. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων του καϊνικού προκαλεί αύξηση της ενδοκυτταρικής $[Ca^{2+}]_i$, η οποία παρουσία των κλασμάτων $C5b$, $C7$, $C8$, $C9$ του συμπληρώματος πυροδοτεί τη διαδικασία της απόπτωσης. (Τροποποιημένο σχήμα των P. Brookes 2004, C. Matute 2007).

νάδες των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού την nNOS. Σχετιζόμενες με τη μεμβράνη γουανυλικές κυκλάσες (MAGUks) όπως PSD-95, PSD-93, SAP97, SAP102 δρουν ως σκαλωσιές με το να συνδέουν ένζυμα σημαντικά για σηματοδότηση κοντά σε υποδοχείς γλουταμινικού (Εικ. 2).

Κυτταρικός θάνατος (απόπτωση νέκρωση αυτοφαγία)

Η έκθεση στο γλουταμινικό οδηγεί σε αναστολή της κινητικότητας των μιτοχονδρίων στους δενδρίτες, καθώς και σε αλλαγή του σχήματος τους από επίμηκες σε σφαιρικό διάστημα. Οι μορφολογικές μεταβολές οφείλονται στην είσοδο Ca^{2+} μέσω NMDA υποδοχέων ή στην είσοδο νερού λόγω συσσώρευσης Na^+ . Τα διογκωμένα μιτοχόνδρια μπορεί να υποστούν ρήξη της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο, είτε λόγω απελευθέρωσης αποπτωτικών πρωτεϊνών όπως το κυτόχρωμα c (μέσω απόπτωσης) είτε λόγω

ελαττωμένης σύνθεσης ATP (μέσω νέκρωσης). Έκθεση νευρώνων σε γλουταμινικό μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση των δενδριτών τους η οποία παρατηρείται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και νευροεκφυλιστικές ασθένειες (επιληψία, ισχαιμία, εγκεφαλικός όγκος, νόσος Parkinson, νόσος Alzheimer). Η διόγκωση των δενδριτών μπορεί να οφείλεται είτε στη διάσπαση της σπεκτρίνης από καλπαΐνη που ενεργοποιείται από την εισροή Ca^{2+} είτε από τοπικό ωσμωτικό οίδημα, κυρίως λόγω εισόδου Na^+ και Cl^- , αλλά και λόγω εισόδου Ca^{2+} μέσω NMDA υποδοχέα. Η διόγκωση των δενδριτών μπορεί να σχετίζεται με πτώση των επιπέδων ATP του κυττάρου¹⁸. Οι μεταβολές στη μορφολογία των δενδριτών συμβαίνουν παράλληλα αλλά ανεξάρτητα με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Τα μιτοχόνδρια μπορούν να καταναλώσουν ATP εφόσον το δυναμικό της μεμβράνης τους έχει εκπολωθεί. Ωστόσο, η μείωση του νευρωνικού ATP οφείλεται στην προσπάθεια του κυττάρου να αποβάλλει την μεγάλη ποσότητα του ει-

σερχόμενου Na^+ μέσω της δράσης της αντλίας Na^+-K^+ . Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να διαπιστωθεί γιατί οι νευρώνες υφίστανται αλλαγές στη μορφή και λειτουργία τους μετά από έκθεση σε διεγερσιμοτοξικές ουσίες, και, κατά πόσο η διόγκωση των δενδριτών τους συμβάλλει στον κυτταρικό θάνατο (Εικ. 2). Το γλουταμινικό μπορεί να προκαλέσει έμμεσα τον θάνατο νευρογλοιακών κυττάρων μέσω απελευθέρωσης τοξικών παραγόντων. Ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων στα μικρογλοιακά κύτταρα οδηγεί σε απελευθέρωση TNF- α που συμβάλλει στον θάνατο ολιγοδενδριτικών κυττάρων. Η απελευθέρωση κυτταροκινών (όπως IL-1 β) από μικρογλοιακά κύτταρα σε φλεγμονώδεις καταστάσεις αυξάνει τον κυτταρικό θάνατο μέσω διεγερσιμοτοξικότητας. Η έκθεση ολιγοδενδριτικών κυττάρων σε γλουταμινικό και στο συμπλήρωμα (c) μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων του καϊνικού από μη τοξικές συγκεντρώσεις γλουταμινικού οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και παραγωγή μέτρων ποσοτήτων ROS που προκαλούν μεμβρανικό stress. Αν αυτό συμβεί παρουσία των κλασμάτων C_{5b6} , C_7 , C_8 , C_9 σχηματίζεται το μεμβρανικό σύμπλεγμα επίθεσης του συμπληρώματος και η ακολουθούμενη είσοδος Ca^{2+} μέσω πόρων της κυτταρικής μεμβράνης προάγει το οξειδωτικό stress και πυροδοτεί τον κατακερματισμό του DNA και τελικά τον κυτταρικό θάνατο (Εικ. 2).

Αυτοφαγία και νευροεκφύλιση

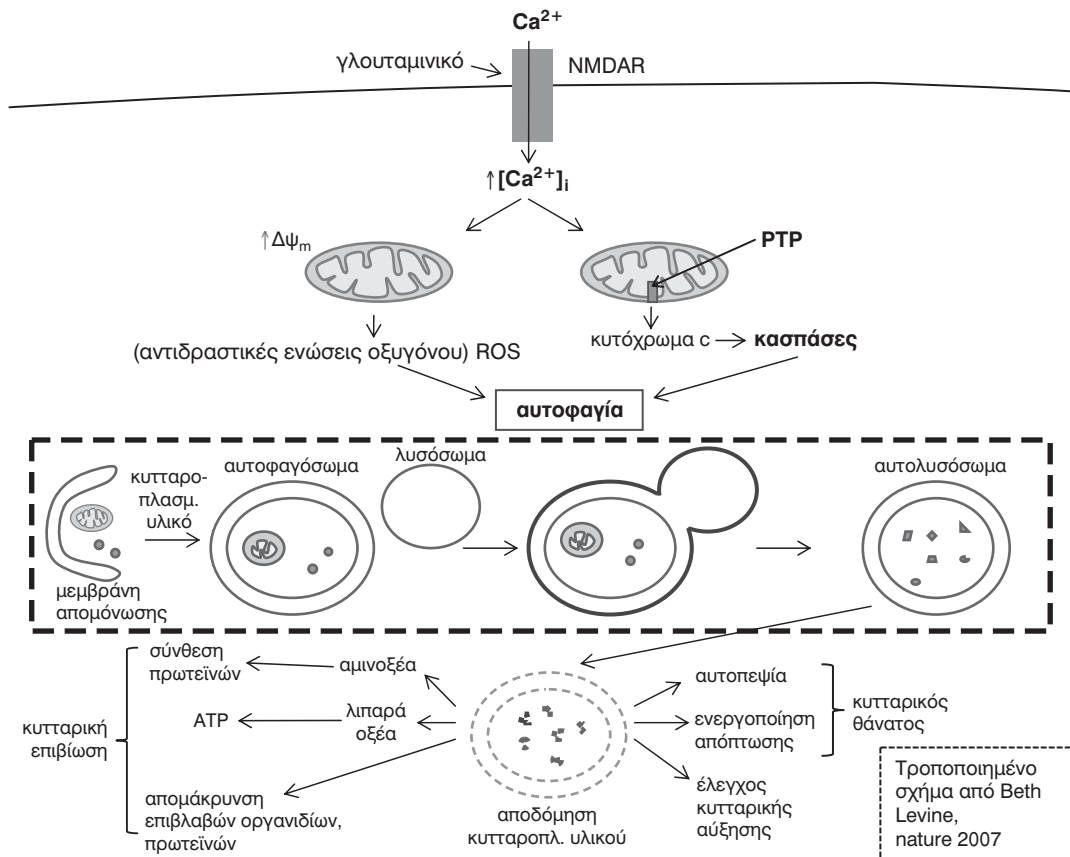
Η απώλεια της ισορροπίας μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης πρωτεϊνών οδηγεί σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις μεταξύ των οποίων και νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Η αποδόμηση πρωτεϊνών γίνεται μέσω του συστήματος ουβικουιτίνης - πρωτεοσώματος ή μέσω αυτοφαγίας. Με αυτοφαγία μπορεί να αποδομηθούν συσσωματώματα πρωτεϊνών και οργανίδια. Διακρίνονται τρεις τύποι αυτοφαγίας η μακροαυτοφαγία, η μικροαυτοφαγία και η αυτοφαγία μεσολαβούμενη από σαπερόνια (AMΣ) που διαφέρουν ως προς τον τρόπο απόδοσης του αποδομούμενου υλικού στα λυσοσώματα. Στην AMΣ η πρωτεΐνη που θα αποδομηθεί αναγνωρίζεται από ένα σύμπλεγμα σαπερονίων και αποδίδεται στα λυσοσώματα. Στη μικροαυτοφαγία το φορτίο εγκολπώνεται απευθείας από τη μεμβράνη του λυσοσώματος (ενδοκυττάρωση) και στη μακροαυτοφαγία το φορτίο απομονώνεται σε μια δομή διπλής μεμβράνης (αυτοφαγόσωμα) πριν α-

ποδοθεί στο λυσόσωμα. Η μακροαυτοφαγία είναι ο κύριος τύπος αυτοφαγίας και ρυθμίζεται αυστηρά, ενώ διεγείρεται από ποικίλα ερεθίσματα όπως stress, κυτταροκίνες, λανθασμένη αναδίπλωση πρωτεϊνών στο χώρο ή συσσωματώματα πρωτεϊνών, οργανίδια που έχουν υποστεί βλάβη και τις κασπάσες. Η διαδικασία της αυτοφαγίας ξεκινά με στόχο την προστασία του κυττάρου, δηλαδή έχει νευροπροστατευτικό ρόλο, όπως στις περιπτώσεις κατά τις οποίες συνεισφέρει στην κάθαρση συσσωματωμάτων και ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών συναθροίσεων που είναι κοινό στοιχείο σε πολυάριθμες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, π.χ. συσσωματώματα χαντινκίνης και α-συνουκλεινης. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις αυτοφαγικού κυτταρικού θανάτου σε νευρώνες ασθενών με νόσους Huntington, Parkinson, Alzheimer²³⁻²⁵, πιθανώς λόγω ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης της αυτοφαγίας που προκαλείται από την αποδόμηση ενδοκυτταρικών οργανιδίων. Δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία αν η αυτοφαγία στους νευρώνες είναι από μόνη της μια ανεξάρτητη οδός προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή αποτέλεσμα μιας περισσότερο πολύπλοκης διαδικασίας. Σε πειραματικό μοντέλο PC12 κυττάρων φαιοχρωμοκυττώματος επίμυ, εκτεθειμένων σε υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμινικού παρατηρείται η συμμετοχή των λυσοσωματικών πρωτεολυτικών ενζύμων (καθεψινών D και E) στον κυτταρικό θάνατο, που επάγεται έμμεσα παρατήρηση για την πρόκληση της διεργασίας της αυτοφαγίας (Εικ. 3).

Ασθένειες που σχετίζονται με διεγερσιμοτοξικότητα γλουταμινικού

1. Νόσος Huntington (HD)

Οφείλεται σε επιλεκτική και σταδιακή απώλεια νευρώνων του ραβδωτού σώματος (medium-spiny projection neurons, MSN neurons). Στην HD παράγεται μια ανώμαλη πρωτεΐνη, η huntingtin (ht) που έχει μια πολύ-γλουταμινική προσθήκη στο αμινο-τελικό της άκρο. Η μεταλλαγμένη Ht διαταράσσει την ομοιόσταση του Ca^{2+} στα μιτοχόνδρια και αυξάνει την ευαισθησία του υποδοχέα για την τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3)²⁷ διαταράσσοντας την αποθήκευση Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο, γεγονός σημαντικό γιατί οι MSN νευρώνες εκφράζουν αρκετούς μεταβολοτροπικούς υποδοχείς γλουταμινικού (mGluRS) που δρουν με τη μεσολαβούμενη από IP3 απελευθέρωση Ca^{2+} . Η μεταλλαγμένη Ht επίσης σχετίζεται με κυτταρικό θάνατο των



Εικ. 3. Η αυτοφαγία διεγείρεται από ποικίλα ερεθίσματα: οξειδωτικό stress, συσσωματώματα πρωτεϊνών, οργανίδια που έχουν υποστεί βλάβη και κασπάσες. Υπάρχουν ενδείξεις αυτοφαγικού κυτταρικού θανάτου σε νευρώνες ασθενών με νόσο Huntington, Parkinson και Alzheimer, λόγω ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης της αυτοφαγίας και της απόπτωσης. (Τροποποιημένο σχήμα από Beth Levine, 2007).

MSN νευρώνων από διεγερσιμοτοξικότητα μέσω NMDA υποδοχέων πλούσιων σε NR2b υπομονάδες. Η ht παρεμβαίνει στην αλληλεπίδραση της NR2b και της PSD πρωτεΐνης SAP-102 προκαλώντας αύξηση των NMDA υποδοχέων στην μετασυναπτική μεμβράνη. Επίσης αλληλεπιδρά και με την PSD πρωτεΐνη PSD-95 και το σύμπλοκο NR2B-PSD-95-ht αυξάνει την διεγερσιμοτοξικότητα μέσω της ενεργοποίησης της nNOS.

2. Νόσος Alzheimer (AD)

Χαρακτηρίζεται από εκφύλιση και θάνατο νευρώνων στο πρόσθιο εγκεφαλικό κυστίδιο και συγκεκοιμένα στον ιππόκαμπο και σχετίζεται με μεταλλάξεις στην APP πρωτεΐνη ή στις presenilin πρωτεΐνες (PS1, PS2) με αποτέλεσμα την παραγωγή του νευροτοξικού πεπτιδίου A_β (amyloid beta peptide A_β). Στις προσβεβλημένες εγκεφαλικές περιοχές υπάρχουν αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} και αυξημένη ενεργοποίηση ενζύμων εξαρτώμενων από

Ca^{2+} . Η αυξημένη ενδοκυττάρια $[Ca^{2+}]$ έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή του A_β που αυξάνει ακόμη περισσότερο την κυτταροπλασματική $[Ca^{2+}]$ καθώς ολιγομερή A_β σχηματίζουν πόρους Ca^{2+} στην κυτταρική μεμβράνη και αυξάνουν την παραγωγή ROS προκαλώντας οξειδωτικό stress. Μέσα στους νευρώνες το οξειδωτικό stress που προκαλεί το A_β αυξάνει τις βλάβες των μιτοχονδρίων. Οι μεταλλαγμένες PS1 και PS2 πρωτεΐνες αυξάνουν την απελευθέρωση Ca^{2+} από τις αποθήκες του ενδοπλασματικού δικτύου επηρεάζοντας την συναπτική σηματοδότηση στους νευρώνες του ιππόκαμπου³⁰.

3. Νόσος Parkinson (PD)

Οφείλεται σε επιλεκτική εκφύλιση και απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου. Η διαταραχή της ομοιόστασης του Ca^{2+} είναι ο πρωταρχικός παράγοντας αυτής της εκφύλισης. Η ενδοκυτταρική αύξηση $[Ca^{2+}]$ στην PD μπορεί να σχετίζεται με διεγερσιμοτοξικότητα

από γλουταμινικό. Η επιλεκτική ευαισθησία των ντοπαμινεργικών νευρώνων της φαιάς ουσίας σχετίζεται με τους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} (L-τύπου VOCCS). Η παρατεταμένη διάνοιξη των L-τύπου VOCCS σε γηρασμένους νευρώνες προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας $[Ca^{2+}]_i$. Αυτό δεν επαρκεί για την εμφάνιση PD αλλά απαιτούνται και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως βαρέα μέταλλα, παράσιτα, νευροτοξίνες ή φλεγμονή. Η γενετική προδιάθεση της ασθένειας σχετίζεται με μεταλλαγμένες μιτοχονδριακές πρωτεΐνες που συμβάλλουν στο οξειδωτικό stress και stress μιτοχονδρίων και ενδοπλασματικού δικτύου αυξάνοντας την διαταραχή της ομοιόστασης του Ca^{2+} .

4. Γλαύκωμα

Είναι μια ομάδα νευροεκφυλιστικών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από δομική βλάβη στο οπτικό νεύρο και αργό προοδευτικό θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Η παθογένεια πρέπει να σχετίζεται με μειωμένη αιματική ροή στον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο και την επακόλουθη εμφάνιση υπογλυκαιμίας, υποξίας ή ισχαιμικής βλάβης. Η αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση γλουταμινικού, η υπερβολική διέγερση NMDA, AMPA, και υποδοχέων του καϊνικού θεωρούνται οι κύριοι λόγοι απώλειας των γαγγλιακών κυττάρων. Ο μηχανισμός ισχαιμικής βλάβης στο οπτικό νεύρο σχετίζεται με την αναστροφή λειτουργία ανταλλάκτη Na^+/Ca^{2+} και είσοδο ασβεστίου μέσα στο αξονόπλασμα.

5. Αμνοτροφική πλάγια σκλήρυνση

Νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική και υψηλής εκλεκτικότητας απώλεια κορτικοτρόπων νωτιαίων κινητικών νευρώνων και κινητικών νευρώνων εγκεφαλικού στελέχους και συνοδεύεται από προοδευτική απώλεια μυϊκής δύναμης, αναπνευστικής ικανότητας, δυσκολίας κατάποσης και σπαστικότητα των άκρων. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε εκφύλιση των κινητικών νευρώνων περιλαμβάνουν διαταραχή ομοιόστασης ενδοκυττάριας ασβεστίου (όπως διεγερσιμότητας από γλουταμινικό, σχηματισμό πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων εξαρτώμενων από Ca^{2+} και διαταραχή λειτουργίας μιτοχονδρίων προκαλούμενη από αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+}).

6. Επιληψία

Είναι μια κοινή νευρολογική κατάσταση που χαρα-

κτηρίζεται από ανεξέλεγκτη εκτεταμένη ηλεκτρική εκφόρτωση νευρώνων με αποτέλεσμα αδικαιολόγητες κρίσεις. Η πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε νευρολογική προσβολή και ονομάζεται επίκτητη επιληψία (E.E.). Το εγκεφαλικό και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση E.E. Η E.E. που προκαλείται από εγκεφαλική βλάβη σχετίζεται με διαταραχές στην ομοιόσταση Ca^{2+} . Η αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση γλουταμινικού προκαλεί αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση $[Ca^{2+}]_i$ οδηγώντας σε βλάβη και/ή σε νέκρωση, ενώ όσοι επιζούν εμφανίζουν μακροπρόθεσμη διαταραχή στην ομοιόσταση Ca^{2+} . Αλλοιώσεις σε συγκεκριμένους τύπους τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου (είναι σημαντικές στην ιδιοπαθή επιληψία (T-type, P/Q-type) και σχετίζεται με την εμφάνιση κρίσεων. Η ενεργοποίηση ιονοτροπικών και μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων μπορεί να προάγει την εμφάνιση επιληψίας. Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται στις μεμβράνες των δενδριτών των γλουταμινικών νευρώνων και η ενεργοποίησή τους προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο εσωτερικό των δενδριτών. Αυτό μπορεί να ενεργοποιήσει ρυθμιζόμενα από Ca^{2+} ένζυμα που ενέχονται στην πρόκληση επιληψίας όπως CaMKII, καλσινευρίνη, πρωτεϊνικές τυροσινικές κινάσες Src και Fyn.

8. Τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TEB)

Οι κύριοι μηχανισμοί εγκεφαλικής βλάβης μετά από τραυματισμό κεφαλής οφείλονται είτε σε βλάβη επαφής είτε σε τραυματισμό σχετιζόμενου με επιτάχυνση ή επιβράδυνση, και οδηγούν σε εγκεφαλική ισχαιμία και διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα. Η παθοφυσιολογία της TEB αποτελείται από 2 κύριες φάσεις, μια πρωταρχική μηχανική φάση που εμφανίζεται αμέσως μετά τον τραυματισμό και μια δευτερεύουσα μεταγενέστερη βλάβη που είναι ανιχνεύσιμη ώρες ή μέρες μετά τον τραυματισμό. Η ισχαιμία έχει προταθεί ως ένας από τους κύριους μηχανισμούς της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης στην (TEB). Η ισχαιμία προκαλεί διαταραχές στην νευροδιαβίβαση και σε διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια. Τα εξωκυττάρια επίπεδα γλουταμινικού αυξάνονται δραματικά μετά από (TEB) με αποτέλεσμα την υπερδιέγερση υποδοχέων και υπερβολική είσοδο Ca^{2+} μέσα στους νευρώνες, που οδηγεί σε σοβαρές διαταραχές της ομοιόστασης Ca^{2+} και που τελικά έχει ως αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη και τον θάνατο. Η τραυματική απώλεια νευραξόνων προκαλεί μια μη φυσιο-

λογική είσοδο ιόντων Na^+ , η οποία ακολούθως πυροδοτεί μια αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στο νευράξονα μέσω ανοίγματος τασεοεξαρθημένων διαύλων ασβεστίου και αντιστροφή του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

9. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μπορεί να είναι ισχαιμικό ή αιμορραγικό (και στις 2 περιπτώσεις διαταράσσεται η εγκεφαλική αιματική ροή). Η προκαλούμενη από την ισχαιμία απελευθέρωση γλουταμινικού ενεργοποιεί προ- και μετασυναπτικούς υποδοχείς γλουταμινικού με αποτέλεσμα την πυροδότηση της διεγερσιμότητας. Η υπερβολική ενεργοποίηση των διαπερατών από Ca^{2+} NMDA υποδοχέων και μια αύξηση στον αριθμό των AMPARs αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} . Η ενεργειακή έλλειψη που προκαλείται από την αιματική ροή προκαλεί συσσώρευση ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca^{2+} , ενισχύοντας την είσοδό του, την απελευθέρωσή του από ενδοκυττάρια αποθήκες αλλά και παρεμβαίνοντας στην εξαρτώμενη από το ATP αποβολή ιόντων Ca^{2+} . Η παρατεταμένη αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} οδηγεί στην ενεργοποίηση ενζύμων εξαρτώμενων από ασβέστιο, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων και ενεργοποίηση οξειδωτικών οδών. Το αποτέλεσμα της εγκεφαλικής ισχαιμίας είναι η νέκρωση ή η απόπτωση.

10. Άνοια μέσω του (HIV)

Η HIV άνοια είναι αποτέλεσμα μόλυνσης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου τύπου 1 (HIV-1). Στον εγκέφαλο ο HIV-1 μολύνει κυρίως περιαγγειακά μακροφάγα, τοπική μικρογλοία και μερικά αστροκύτταρα. Οι νευρώνες σπάνια μολύνονται και η απώλεια των συνάψεων και ο κυτταρικός θάνατος μάλλον είναι αποτέλεσμα των έμμεσων δράσεων των ιικών πρωτεϊνών gp120 και Tat που μπορεί να δρουν ως νευροτοξίνες. Οι NMDA υποδοχείς παίζουν σημαντικό ρόλο στην νευροτοξικότητα από αυτές τις πρωτεΐνες, αλλά αυτή τους η δράση πιστεύεται ότι είναι συνέπεια της απελευθέρωσης γλουταμινικού από κύτταρα της νευρογλοίας παρά άμεση συνέπεια. Μια από τις ιδιότητες της gp120 είναι να τροποποιεί την κινητική των NMDA υποδοχέων με αποτέλεσμα την νευρωνική υπερφόρτωση Ca^{2+} και κυτταρική βλάβη ή θάνατο μέσω μηχανισμών πυροδοτούμενων από Ca^{2+} ⁴². Η Tat μπορεί να προκαλεί διεγερσιμότητα μέσω φωσφορύλωσης των υπομονάδων NR2A και NR2B των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού.

11. Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση εδώ και καιρό θεωρείται απομυελινωτική φλεγμονώδης νόσος που επάγεται ανοσολογικά. Γενικώς, θεωρούνταν ότι η απομυελίνωση που συνέβαινε εξ' αιτίας των φλεγμονωδών διεργασιών ήταν υπεύθυνη όχι μόνο για τα οξέα νευρολογικά ελλείμματα αλλά και για την πρόοδο των αναπηριών. Υπάρχουν στοιχεία και παρουσιάζονται καινούργια που ενοχοποιούν για την πρόοδο και εξέλιξη της νόσου τόσο διεργασίες στις οποίες ενέχεται το οξειδωτικό στρες, όσο και η διεγερσιμότητα. Έτσι έχει μέχρι σήμερα δείχτει το ευεργετικό αποτέλεσμα της αναστολής των NMDA διαύλων, αλλά και αυτών του καινικού ⁴⁴.

Έχει επίσης δείχτει ότι η απώλεια μεταφορέων διεγερτικών αμινοξέων σε φλοιϊκές βλάβες σχετίζονται με την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, απομυελίνωση και συναπτική βλάβη ⁴⁵.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ορισμένες θεραπευτικές στρατηγικές στρέφονται κατά της αύξησης του μιτοχονδριακού Ca^{2+} που προκαλείται από τη διεγερσιμότητα όπως η “ισχαιμική εξοικείωση” (ischemic preconditioning, IPC), που είναι μια σειρά μικρών ισχαιμικών επεισοδίων που προστατεύει από βλάβη από ένα σοβαρό ισχαιμικό επεισόδιο. Τα σουλφουλορικά φάρμακα (diazoxide) λειτουργούν μιμούμενα τις επιδράσεις της IPC, ανοίγοντας μια μιτοχονδριακή αντλία K^+ ευαίσθητη στο ATP, αναστέλλοντας έτσι την αύξηση $[\text{Ca}^{2+}]_m$ και το άνοιγμα του PTP. Αρκετές στρατηγικές στοχεύουν στην αναστολή του ανοίγματος του PTP όπως η κυκλοσπορίνη A που είναι αναστολέας του PTP. Μερικά φάρμακα στοχεύουν το $\Delta\psi_m$ του μιτοχονδρίου, πρόκειται για θετικά φορτισμένες ενώσεις που διαπερνούν την μιτοχονδριακή μεμβράνη και συσσωρεύονται στη μήτρα (στοιχεία βασισμένα στο triphenylphosphonium, TPP). Το 4-Iodobutyltriphenylphosphonium είναι παράγοντας που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αλλαγών των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών οφειλόμενων σε οξειδοαναγωγή ⁴⁹. Για την προστασία των μιτοχονδριακών από τις παθολογικές επιδράσεις των ROS έχουν παρασκευαστεί αντιοξειδωτικά που στοχεύουν τα μιτοχόνδρια όπως η δέσμευση με TPP⁺ βιταμίνη E και TROLOX. Ένα ανάλογο ουβικινόνης συνδεδεμένο με TPP προστατεύει τα κύτταρα από απόπτωση προκαλούμενη από H_2O_2 . Ο αναστολέας της PARP-1 3,4-dihydro-5-[4-(1-piperidinyl)butoxy]-1(2H)-isoquinolinone (DPQ) μπορεί

να ελαττώσει τον κυτταρικό θάνατο προκαλούμενο από διεγερσιμοτοξικότητα γλουταμινικού.

Συντομογραφίες

NMDA: N-methyl-D-aspartic acid,
 AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate
 Kainic acid: καϊνικό οξύ
 PTP: permeability transition pore (πόρος μετάπτωσης διαπερατότητας)
 ROS: Reactive oxygen species
 DCD: Delayed calcium deregulation καθυστέρηση απορρύθμισης ασβεστίου
 TRPM: transient receptor potential M
 PARP: poly adenylate ribose polymerase
 nNOS: neuronal Nitric oxide synthase
 AIF: Apoptosis inducing factor
 PSDs: post synaptic density proteins
 SAPs: synapse associated proteins
 HD: Hantigton's disease
 mGluRs: metavotropic glutamate receptors
 AD: Alzheimer's disease
 PS-1, PS-2: Presenilin 1 και 2
 L-VOCCS: L-type voltage operated calcium channels
 PD: Parkison's disease
 Diazoxide: 7-chloro-3-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide
 TPP: triphenylphosphonium
 DPQ: 3,4-dihydro-5-[4-(1-piperidinyl)butoxy]-1(2H)-isoquinolinone
 TROLOX: antioxidant derivative of vitamin E

ABSTRACT

Kapetanios D, Kritis A. Excitotoxicity, cell death and neurodegenerative conditions. *Hell Iatr* 2010, 76: 184-194.

“Excitotoxicity” is the phenomenon in which neurotransmitters overexcite their receptors leading to nerve-cell death. The involved mechanisms relate to glutamate receptors, which inter alia are responsible for the recruitment of calcium ions from the cell. Increased intracellular calcium concentration can lead to cell death, by direct action on the mitochondrion and the release of cytochrom c, thus triggering the process of apoptosis. Alternatively, excitotoxicity, activates a special class of proteolytic enzymes the calpains, the neuronal nitrogen oxide synthase (nNOS), the poly-ADP-ribose polymerase (PARP), and creates reactive oxygen species (ROS). The activation of PARP depletes cellular NAD⁺ supplies and therefore ATP. The decline of energy stocks together with the activa-

tion of calpains triggers the process of necrosis. Recently, the process of autophagy, which is activated under conditions of lack of energy for the cell, has proved in some cases to act as a kind organized cell death. In many neurodegenerative conditions such as Huntington disease (HD), Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD), Glaucoma, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Epilepsy, as well as in traumatic brain injury (TBI), stroke, or dementia through (HIV) neuronal cell death is involved due to excitotoxicity. Therapeutic approaches focus on maintaining the integrity of the mitochondrion, the hindrance of recruitment of calcium from the cell, or even suspend the action of PARP or calpains.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Levite M, Fleidervish IA, Schwarz A, Pelled D, Futerman AH.* Autoantibodies to the glutamate receptor kill neurons via activation of the receptor ion channel. *J Autoimmun* 1999, 13: 61-72.
2. *Zho, M, Baudry M.* Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors. *J Neurosci* 2006, 26: 2956-63.
3. *Tovar KR, Westbrook GL.* The incorporation of NMDA receptors with a distinct subunit composition at nascent hippocampal synapses in vitro. *J Neurosci* 1999, 19: 4180-8.
4. *Sobczyk A, Scheuss V, Svoboda J.* NMDA receptor subunit-dependent [Ca²⁺] signaling in individual hippocampal dendritic spines. *J Neurosci* 2005, 25: 6037-46.
5. *Sanchez-Gomez M.V, Alberdi E, Ibarretxe G, Torre I, Maturate C.* Caspase-dependent and caspase-independent oligodendrocyte death mediated by AMPA and kainate receptors. *J Neurosci* 2003, 23: 9519-28.
6. *Merrill JE, Benveniste EN.* Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends in Neurosciences* 1996, 19: 331-8.
7. *Bernardi P, Petronilli V.* The permeability transition pore as a mitochondrial calcium release channel: a critical appraisal. *J Bioenerg Biomembr* 1996, 28: 131-8.
8. *Vesce S, Kirk L, Nicholls DG.* Relationship between superoxide levels and delayed calcium deregulation in cultured cerebellar granule cells exposed continuously to glutamate. *J Neurochem* 2004, 90: 683-93.
9. *Aarts MM, Tymianski M.* TRPMs and neuronal cell death. *Pflugers Arch* 2005, 451: 243-249.
10. *Artal-Sanz M, Tavernarakis N.* Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. *FEBS Lett* 2005, 579: 3287-96.
11. *Virag L, Salzman AL, Szabo C.* Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell. *J Immunol* 1998, 161: 3753-9.
12. *Alano CC, Ying W, Swanson RA.* Poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires

- NAD⁺ depletion and mitochondrial permeability transition. *Biol Chem* 2004, 279: 18895-902.
13. *Sheng M, Hoogenraad CC*. The postsynaptic architecture of excitatory synapses. *Annu Rev Biochem* 2007, 76: 823-47.
 14. *Bredt DS*. NO NMDA receptor activity. *Nat Biotechnol* 1996, 14: 944.
 15. *Shalbuyeva N, Brustovetsky T, Bolshakov A, Brustovetsky N*. Calcium-dependent spontaneously reversible remodeling of brain mitochondria. *J Biol Chem* 2006, 281: 37547-58.
 16. *Siman R, Noszek JC, Kegerise C*. Calpain I activation is specifically related to excitatory amino acid induction of hippocampal damage. *J Neurosci* 1989, 9: 1579-90.
 17. *Beck J, Lenart B, Kintner DB, Sun D*. Na-K-Cl cotransporter contributes to glutamate-mediated excitotoxicity. *J Neurosci* 2003, 23: 5061-8.
 18. *Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, Wang J, et al*. Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondrial respiration and axonal transport. *J Biol Chem* 2005, 280: 10444-54.
 19. *Takahashi JL, Giuliani F, Power C, Imai Y, Yong VW*. Interleukin-1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. *Ann Neurol* 2003, 53: 588-95.
 20. *Mature C*. Interaction between glutamate signalling and immune attack in damaging oligodendrocytes. *Neurol Glia Biol* 2007, 3: 281-5.
 21. *Xiao G*. Autophagy and NF-kappaB: fight for fate. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007, 18: 233-43.
 22. *Yoshimori T*. Autophagy: a regulated bulk degradation process inside cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 313: 453-8.
 23. *Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, et al*. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 1997, 12: 25-31.
 24. *Cataldo AM, Hamilton DJ, Nixon RA*. Lysosomal abnormalities in degenerating neurons link neuronal compromise to senile plaque development in Alzheimer disease. *Brain Res* 1994, 640: 68-80.
 25. *Roizin L, Stellar S, Willson N, Whittier J, Liu JC*. Electron microscope and enzyme studies in cerebral biopsies of Huntington's chorea. *Trans Am Neurol Assoc* 1974, 99: 240-3.
 26. *Pourzitaki C, Kanellos G, Klagas I, Kritis A*. Combined treatment of aspartyl protease inhibitor and NMDA antagonist in Pc12 cells after glutamate excitotoxicity. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition* 2008, 22: 304-7.
 27. *Tang TS, Tu H, Chan EY, et al*. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neurology* 2003, 39: 227-39.
 28. *Fan MM, Raymond LA*. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2007, 81: 272-93.
 29. *Fan J, Cowan CM, Zhang LY, Hayden MR, Ramond LA*. Interaction of postsynaptic density protein-95 with NMDA receptors influences excitotoxicity in the yeast artificial chromosome mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2009, 29: 10928-38.
 30. *Priller C, Dewachter I, Vassallo N, et al*. Mutant presenilin 1 alters synaptic transmission in cultured hippocampal neurons. *J Biol Chem* 2007, 282: 1119-27.
 31. *Sumeier DJ*. Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007, 6: 933-8.
 32. *Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW*. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006, 7: 207-19.
 33. *Stys PK*. White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med* 2004, 4: 113-30.
 34. *Van Den Bosch L, Van DP, Bogaert E, Robberecht W*. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1762: 1068-82.
 35. *Khosravani H, Zamponi GW*. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 2006, 86: 941-66.
 36. *McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS*. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE* 2006, 2006: 356.
 37. *Weber JT*. Calcium homeostasis following traumatic neuronal injury. *Curr Neurovasc Res* 2004, 1: 151-71.
 38. *Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH*. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 2001, 21: 1923-30.
 39. *Salinska E, Danysz W, Lazarewicz JW*. The role of excitotoxicity in neurodegeneration. *Folia Neuropathol* 2005, 43: 322-39.
 40. *Won SJ, Kim DY, Gwag BJ*. Cellular nad molecular pathways of ischemic neuronal death. *J Biochem Mol Biol* 2002, 35: 67-86.
 41. *Mattson MP, Haughey NJ, Nath A*. Cell death in HIV dementia. *Cell Death Differ* 2005, 12: 893-904.
 42. *Haughey NJ, Holder CP, Nath A, Geiger JD*. Involvement of inositol 1,4,5-trisphosphate-regulated stores of intracellular calcium in calcium dysregulation and neuron cell death caused by HIV-1 protein tat. *J Neurochem* 1999, 73: 1363-74.
 43. *Haughey NJ, Nath A, Mattson MP, Slevin JT, Geiger JD*. HIV-1 Tat through phosphorylation of NMDA receptors potentiates glutamate excitotoxicity. *J Neurochem* 2001, 78: 457-67.
 44. *Wallstrom E, Diener P, Ljungdahl A, Khademi M, Nilsson CG, Olsson T*. Memantine abrogates neurological deficits, but not CNS inflammation, in Lewis rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1996, 137: 89-96.
 45. *Vercellino M, Merola A, Piacentino C, et al*. Altered glutamate reuptake in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis cortex: correlation with microglia infiltration, demyelination, and neuronal and synaptic damage. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007, 66: 732-9.
 46. *Yellon DM, Downey JM*. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev cellular* 2003, 83: 1113-51.

47. *Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS.* Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 287: 817-33.
48. *Weissing V.* Mitochondrial-targeted drug and DNA delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2003, 20: 1-62.
49. *Lin TK, Hughes G, Muratovska A, et al.* Specific modification of mitochondrial protein thiols in response to oxidative stress: a proteomics approach. *J Biol Chem* 2002, 277: 17048-56.
50. *Smith RA, Porteous CM, Coulter CV, Murphy MP.* Selective targeting of an antioxidant to mitochondria. *Eur J Biochem* 1999, 263: 709-16.

Αλληλογραφία:

Α. Κριτής
Εργαστήριο Φυσιολογίας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
541 24 Θεσσαλονίκη
E-mail: kritis@med.auth.gr

Corresponding author:

Α. Kritis
Laboratory of Physiology
Faculty of Medicine
Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Απόψεις σχετικά με την άνοια Alzheimer

Φίλιππος Κ. Γραμματικός

Ομότιμος Καθηγητής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Αναφέρονται και συζητούνται μερικές χαρακτηριστικές και σύγχρονες απόψεις σχετικά με την πιθανή αιτιολογία, την πρόληψη τη διάγνωση και τις θεραπευτικές δυνατότητες της άνοιας Alzheimer. Ως προς την πιθανή αιτιολογία αναφέρεται το αλληλόμορφο γονίδιο APOEε-4 και άλλες ερευνητικές εργασίες. Ως προς την πρόληψη και την κατά το δυνατό συντήρηση της παθολογικής κατάστασης των πασχόντων αναφέρονται οι αντιαμυλοειδικοί παράγοντες, η χορήγηση υδατανθράκων, αντιοξειδωτικών ουσιών, η υγιεινή διατροφή, οι καλές συνήθειες απασχόλησης, άσκησης και ύπνου, οι ορμονικές δραστηριότητες, η ήρεμη συμπεριφορά

κ.ά. Ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες, σήμερα τέτοιες δυνατότητες δεν υφίστανται. Οι ως άνω παράγοντες, η συμπτωματική φαρμακευτική αγωγή με αντικαταθλιπτικά και όχι αντιψυχωσικά φάρμακα εφαρμόζονται συμπτωματικά ή ενδεχόμενα προληπτικά, στην άνοια Alzheimer. Γίνονται θεραπευτικές προσπάθειες για την ανοσοποίηση και τη σταθεροποίηση της παραγωγής του β-αμυλοειδούς. Φαίνεται ότι η μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο κατά τι, και η κακή κινητικότητα είναι σαφείς επιβαρυντικοί παράγοντες για κάθε μορφή άνοιας.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 195 - 201.

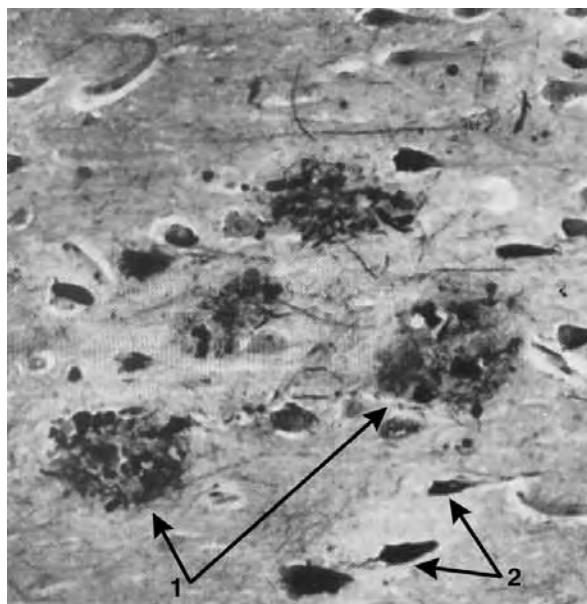
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άνοια Alzheimer (αΑ) όπως είναι γνωστό αποτελεί ένα πολύ σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα σε άτομα άνω των 65 ετών. Η συνεχιζόμενη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης που αναμένεται σύντομα να ξεπεράσει τα 85 χρόνια καθιστά το πρόβλημα αυτό ακόμα πιο σημαντικό. Μέχρι σήμερα δεν παρουσιάζεται η δυνατότητα αποτελεσματικής πρόληψης, ούτε αποτελεσματικής θεραπείας. Δεν υφίστανται εργαστηριακές εξετάσεις που να μπορούν να διαγνώσουν την αΑ¹. Επίσης, η κατάταξη των πασχόντων από αΑ σε συγκεκριμένα στάδια της πάθησης βασίζεται στην κλινική διάγνωση που δεν είναι πάντα ακριβής¹. Οι παρακάτω απόψεις αναφέρονται σχετικά με την πρόληψη, τη θεραπεία, τη σταθεροποίηση της πάθησης με ιδιαίτερη έμφαση στα ερευνητικά δεδομένα.

ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Είναι γνωστό ότι η ύπαρξη του αλληλόμορφου γονιδίου APOEε-4 οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, το οποίο στη συνέχεια προκαλεί το σχηματισμό τόσο των αμυλοειδικών πλακών από Αβ πεπτίδια (amyloid plaques), όσο και των νευροϊνιδιακών τολυπίων (neurofibrillary tangles) ιδιαίτερα όταν υπάρχουν πολλαπλοί επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης της άνοιας (Εικ. 1)^{2,3}. Αναφέρεται όμως και η άποψη ότι οι νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις προηγούνται των αμυλοειδικών πλακών⁴.

Ο συνδυασμός περισσότερων επιβαρυντικών παραγόντων, όπως αναφέρονται αυτοί παρακάτω αυξάνει αθροιστικά τον κίνδυνο εμφάνισης β-αμυλοειδούς (Αβ). Συγκεκριμένα, η χορήγηση υδατανθράκων μπορεί να μειώσει το ρυθμό παραγωγής του Αβ, εφόσον επιφέρει αύξηση της ινσουλίνης και των ενζύμων που το διασπούν³. Ο



Εικ. 1. Φαίνονται οι αμυλοειδικές πλάκες από Αβ πεπτιδίο (1) και οι νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις (2) στον εγκεφαλικό φλοιό σε αΑ (βιβλιογραφία Νο. 5).

σακχαρώδης διαβήτη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης Αβ⁵. Για την πρόληψη της αΑ χρησιμοποιούνται φάρμακα τα οποία μειώνουν το σχηματισμό ή την οξειδωση του Αβ. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιοξειδωτικά όπως οι βιταμίνες C και E και τα αντιφλεγμονώδη^{3,5,6}. Τα αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα-non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) θεωρείται ότι ρυθμίζουν την παραγωγή των Αβ πεπτιδίων μέσω της γ-σεκρετάσης^{5,7}.

Συμφώνα με εργασία του 2008, ιδιαίτερη προληπτική σημασία δίνεται στα αντιυπερτασικά φάρμακα αφού οι αγγειακοί παράγοντες που επιβαρύνονται ως γνωστό από την υπέρταση, θεωρούνται σημαντικοί προδιαθετικοί παράγοντες για την αΑ^{5,8}.

Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο εγκεφαλος διαθέτει σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης το οποίο ρυθμίζει τη λειτουργία του, άρα τα αντιυπερτασικά φάρμακα που επεμβαίνουν στο σύστημα αυτό, συμβάλλουν προφανώς στην πρόληψη και τη σταθεροποίηση πολλών περιπτώσεων αΑ⁹.

Επειδή η χοληστερόλη συμμετέχει στη γένεση του Αβ, δίνονται ερευνητικά στατίνες για να περιορίσουν το σχηματισμό του Αβ χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα^{3,5}.

Για να προληφθεί ή να μειωθεί η παραγωγή του Αβ χρησιμοποιούνται επίσης διάφοροι αντι-

μυλοειδικοί παράγοντες μερικοί των οποίων περιορίζουν και τη φωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης. Οι περισσότερες εργασίες για την τ-πρωτεΐνη έχουν γίνει σε ποντίκια. Γενικώς η τ-πρωτεΐνη θεωρείται ότι δεν έχει ιδιαίτερη σημασία στη διαταραχή του γνωστικού στην αΑ^{5,10}.

Στην Ινδία όπου οι περιπτώσεις αΑ είναι πολύ λίγες σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο διαπιστώθηκε αιτία αυτής της σπανιότητας δεν είναι το μπαχαρικό «κάρυ» που συνηθίζουν να χρησιμοποιούν οι Ινδοί στα φαγητά τους, αλλά πιθανολογείται ότι είναι ένα μίγμα από συνήθη μπαχαρικά στο οποίο προστίθενται ειδικές ουσίες που οι Ινδοί τις ονομάζουν: Rasayanas και οδηγούν στη βελτίωση των χρόνιων διαταραχών της γήρανσης, όπως είναι η κατάθλιψη και οι διαταραχές του ύπνου¹¹. Ο γράφων έχει γνωρίσει δεκάδες Ινδών συναδέλφων και διαπίστωσε ότι έχουν έναν ιδιαίτερο χαρακτήρα για να ξεπερνούν τα καθημερινά τους προβλήματα με αισιοδοξία και επιμονή. Ο χαρακτήρας αυτός δεν συνάδει με το χαρακτήρα ενός ηλικιωμένου ατόμου που θα ήταν ίσως επιρρεπές στην αΑ σύμφωνα με τα δικά μας πρότυπα.

Άλλοι γενικώς προληπτικοί παράγοντες υγιεινής για την αΑ και για κάθε άνοια είναι η αποφυγή καπνίσματος και η λήψη ω-3 λιπαρών. Ειδικότερα οι καπνιστές μεταξύ άλλων βρέθηκε ότι είχαν μειωμένη ένταση λειτουργικότητας ή απεικόνιση πολλών περιοχών του εγκεφάλου στη στατιστική παραμετρική T1 εικόνα του μαγνητικού συντονισμού -magnetic resonance imaging (MRI)¹². Τα ωμεγα -3 λιπαρά οξέα που περιέχονται μεταξύ άλλων στα ψάρια του βυθού και στα καρύδια θεωρείται ότι προλαμβάνουν την όψιμη εμφάνιση αΑ^{5,13}.

Τα οιστρογόνα του ορού παρόλο που παλιότερα χρησιμοποιήθηκαν για να βελτιώσουν την αΑ, σήμερα θεωρούνται αναποτελεσματικά^{3,5}.

Η λήψη μικρών ποσοτήτων αλκοολούχων ποτών, ένα ποτήρι κρασί για τις γυναίκες και μέχρι δυο για τους άνδρες, είναι σήμερα γενικά αποδεκτή, ως ηρεμιστικό βοηθητικό του ύπνου, ενώ μεγάλες ποσότητες αλκοόλ διαταράσσουν τον ύπνο^{5,14}.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΑ

Οι μέχρι σήμερα προσπάθειες για τη θεραπεία της αΑ δεν έφεραν σαφές αποτέλεσμα. Ενδεικτι-

κά αναφέρουμε τις εξής ερευνητικές θεραπευτικές προσπάθειες: α) Το 2002 χρησιμοποιήθηκε με περιορισμένα αποτελέσματα η ανοσοποίηση έναντι του Αβ που προκάλεσε την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του Αβ¹⁵. Η εργασία αυτή όμως διεκόπη διότι το 6% των ασθενών που συμμετείχαν παρουσίασε μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, διότι προφανώς ο οργανισμός τους θεώρησε το αντιγόνο Αβ ως αυτοαντιγόνο και αντέδρασε προκαλώντας μεταξύ άλλων φλεγμονώδη αντίδραση των μηνίγγων¹⁴. Η προσπάθεια αυτή να παραχθεί εμβόλιο έναντι της αΑ απέτυχε. β) Σημαντική είναι η προοπτική να χρησιμοποιηθεί ο παράγων ανάπτυξης των νεύρων-nerve growth factor (NGF), για τη σταθεροποίηση της παράγωγης της Αβ. Ο παράγων αυτός, έχει κλωνοποιηθεί πρόσφατα¹⁶. Προϋπόθεση για να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικώς ο NGF είναι να εκλύεται ενδοεγκεφαλικά επί μακρό χρονικό διάστημα, πράγμα που έχει επιτευχθεί με την παραγωγή NGF από πρωτογενείς αυτόλογους ινοβλάστες. Τα αποτελέσματα στις μελέτες αυτές ήταν σαφώς θετικά για τους πάσχοντες από αΑ και προκαλούσαν ήπια θεραπευτικά αποτελέσματα. Επίσης, η NGF παρήχθη από κωδικοποιημένους αδενοϊούς που και αυτοί ενέθησαν ενδοεγκεφαλικά στη βάση του μετωπιαίου λοβού^{14,16,17}. γ) Τον Ιανουάριο του 2007 ερευνητές τοποθέτησαν μικροσίπ από σιλκόνη στον ιπλόκαμπο σε επίμυς και με καλώδια που έφταναν εκεί διέγειραν τη μνήμη η οποία είχε προηγουμένως καταστραφεί τραυματικά¹⁸. Οι έρευνες για τον σχηματισμό της μνήμης ιδιαίτερα στην αΑ συνεχίζονται¹⁹. Ένα καινούριο φάρμακο, το ένζυμο σεμαγακεστάτη παρεμποδίζει τη δράση της γ-σεκρετάσης, μειώνει τα επίπεδα της Αβ και αποτελεί μια ελπίδα για τη θεραπευτική μείωση του ρυθμού ανάπτυξης της άνοιας στην αΑ²⁰.

Η ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ως προς τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συμπτωματικώς ή για τη σταθεροποίηση της συμπεριφοράς των πασχόντων από αΑ αναφέρουμε τα εξής: «Η συμπτωματική θεραπεία της αΑ αφορά: α) Τους αναστολείς της χολινεστεράσης ώστε να είναι διαθέσιμη περισσότερη ακετυλοχολίνη ως προσυναπτικός νευροδιαβιβαστής.

Εξ αυτών η δονεπεξίλη και η γαλανταμίνη μεταβολίζονται στο ήπαρ από διάφορα ένζυμα ώστε τα ένζυμα αυτά αν αλληλεπιδράσουν με ορισμένες ουσίες που εμποδίζουν τη δράση τους όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη προκαλούνται ανεπιθύμητες χολινεργικές αντιδράσεις, ενώ η εξ αυτών των φαρμάκων ριβασιτιμίνη δε μεταβολίζεται στο ήπαρ^{3,5}. Γενικώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών περιορίζονται εν γένει σε γαστρεντερικά συμπτώματα. Η ημιδιάρκειά ζωής τους κυμαίνεται από 1-70 ώρες και για το λόγο αυτό η χορηγούμενη δόση πρέπει να εξατομικεύεται όπως και να λαμβάνεται υπ' όψη αν τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται μαζί ή χωρίς τροφή⁵. Τα φάρμακα αυτά δίνονται σε ήπια μέχρι μέτριας βαρύτητας αΑ^{3,5}. β) *Τη μεμαντίνη*. Η μεμαντίνη ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της Ν-μεθυλο D-ασπαρτάτης (NMDA) θεωρείται ότι σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η αΑ προστατεύει τους νευρώνες από την «τοξικότητα» της αυξημένης γλουταμάτης (glutamate). Το φάρμακο έχει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες^{3,5}. Το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών και η Αμερικανική Ακαδημία Οικογενειακών Ιατρών δημοσίευσαν οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες τα παραπάνω φάρμακα που εμποδίζουν την δράση της χολινεστεράσης και δίδονται πολύ συχνά για τη θεραπεία της αΑ, παρόλο που ορισμένες μελέτες ισχυρίζονται ότι δρουν και στο γνωστικό της αΑ, θεωρείται ότι πρέπει να αξιολογηθούν περισσότερο με κλινικές μελέτες²¹⁻²³. Επίσης, για τη μεμαντίνη συστήνεται να γίνουν επιπλέον μελέτες σύγκρισης με άλλα σχετικά φάρμακα^{22,24}. γ) *Φάρμακα που δίνονται για ψυχωσική, ή διεγερτική συμπεριφορά* δηλαδή για παραισθησίες ή για ανησυχία, και ψυχοκινητική δραστηριότητα των πασχόντων από αΑ σε προχωρημένα στάδια. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα όπως η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη, τα αντισπασμωδικά όπως η διβαλπροάτη και η καρβαμαζεπίνη και οι βραχείας δράσης βενζοδιαζεπίνες όπως η λοραζεπάμη η αλπραζολάμη και η οξαζεπάμη^{3,5}.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα θεωρείται ότι βλάπτουν το γνωστικό του πάσχοντος και εκτός από εξωπυραμδικά συμπτώματα είναι δυνατό να προκαλέσουν αγγειακά επεισόδια σε ηλικιωμένους²⁴. Το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών και η Α-

μερικανική Ακαδημία Οικογενειακών Ιατρών συστήνουν να μη χρησιμοποιούνται οι βενζοδιαζεπίνες όπως η αλπραζολάμη αδιακρίτως σε κάθε περίπτωση αΑ, αλλά να λαμβάνεται υπ' όψη η τυχόν αθροιστική τους ενέργεια η βαρύτητα της κατάστασης κ.ά.^{21,22}.

Μερικά νεότερα φάρμακα, σχετικά με την αντιμετώπιση ήπιων ή μέσης βαρύτητας μορφών της αΑ είναι τα εξής: α) Τον Ιούλιο του 2007 στις ΗΠΑ δόθηκε η άδεια κυκλοφορίας του πρώτου επιδερμικού αυτοκόλλητου με διαδερμική μουσκαρινική δράση σκευάσματος, που περιέχει ριβοσιγμίνη της εταιρείας Novartis. Το επίθεμα αυτό τοποθετείται μια φορά κάθε μέρα και αντιστοιχεί σε μεγάλη δόση του φαρμάκου²⁵. β) Τον ίδιο χρόνο στις ΗΠΑ αλλά και παρ' ημίν κυκλοφόρησε το πρώτο γενετικά παρασκευασμένο φάρμακο που είναι αντίστοιχο του ηρεμιστικού-υπνωτικού ambien ονομάζεται τρυγική ζολπιδέμη όμως μπορεί να προκαλέσει, όπως και οι βενζοδιαζεπίνες όταν χορηγούνται επί μακρό χρονικό διάστημα, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις μέχρι αγγειακό οίδημα και ανώμαλη συμπεριφορά κατά τον ύπνο²⁶. Το φάρμακο αυτό, σύμφωνα με το Εθνικό Συνταγολόγιο του ΕΟΦ του 2007 δεν πρέπει να δίνεται για περισσότερες από 4 εβδομάδες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Για την καλύτερη συμπεριφορά και συνεργασία με το περιβάλλον των πασχόντων από αΑ χρησιμοποιούνται διάφοροι εξωγενείς παράγοντες ή συστάσεις συμπεριφοράς και απασχόλησης όπως είναι: α) Η ακρόαση μουσικής επί μια ώρα τουλάχιστο. Προτιμάται η μουσική του Mozart όπως εφαρμόστηκε το 2006 στη Ρώμη, με σταθεροποιητικά αποτελέσματα στους πάσχοντες από αΑ²⁷. Ο γνωστός μουσικός Ravel που νοσηλεύτηκε για άνοια, συνέθεσε μέσα στο νοσηλεύτηριό το περίφημο «Μπολερό» που όπως γνωρίζουμε είναι επαναλαμβανόμενοι αρμονικοί ήχοι με μικρές διαφορές στην αλληλουχία τους κάθε φορά. Ως προς το τραγούδι φαίνεται να είναι χρήσιμο ακόμα και όταν οι πάσχοντες από αΑ συμμετέχουν κρατώντας μόνο το ρυθμό του τραγουδιού^{27,28}. β) Η άσκηση και η απασχόληση βοηθούν στην καλύτερη συμπεριφορά των ηλικιωμένων και των πασχόντων από αΑ. Σε εργασία που έγινε από την Εται-

ρεία Ερευνητριών νοσηλευτριών χρησιμοποιήθηκε η κίνηση των πασχόντων από αΑ σε ανακινούμενη πολυθρόνα-rocking chair επί μερικές ώρες κάθε μέρα με αποτέλεσμα να βελτιωθεί το άγχος και η συμπεριφορά των πασχόντων²⁹. γ) Στην αΑ η μνήμη που διατηρείται περισσότερο και μάλιστα στα αρχικά στάδια είναι η διαδικασιακή μνήμη-procedural³⁰. Παραβλάπτονται: επεισοδιακή, η σημασιολογική (semantic) και η μνήμη της εργασίας³⁰. Έτσι διατηρείται η ικανότητα να καλούν οι ασθενείς κάποιους γνωστούς τηλεφωνικούς αριθμούς, ή να εκτελούν ορισμένες εργασίες στον ηλεκτρονικό υπολογιστή^{30,31}. δ) Οι διεργασίες του φλοιού που αφορούν σύνθετες εργασίες και οι διεργασίες του libido, παραβλάπτονται, αλλά παραμένουν ως διεργασίες στο επίπεδο του υποσυνείδητου, αφού και στην προχωρημένη μορφή της αΑ παραμένουν ακόμη ενεργά τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα^{30,31}.

Στην περίπτωση των ασθενών με αΑ ο ύπνος και τα όνειρα είναι απαραίτητα γιατί εκτονώνουν τις έντονες εμπειρίες που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι οποίες βρίσκονται στο υποσυνείδητο^{32,33}. Είναι γνωστό, πως η ελάττωση των ωρών του ύπνου ακόμα και αν ο ύπνος ελαττώνεται λίγες μόνο ώρες κάθε μέρα, προκαλεί αύξηση των γλυκοκορτικοειδών και εμποδίζει το σχηματισμό καινούριων νευρώνων³⁴. Η μελατονίνη ευνοεί σαφώς την εμφάνιση και διάρκεια του ύπνου στην αΑ³⁵.

ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Η εν γένει αδιάφορη συμπεριφορά των πασχόντων από αΑ, ίσως έχει σχέση και με την αδιάφορη στάση τους προς το sex. Το θέμα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Είναι γνωστό, ότι τα άτομα ηλικίας 75 ως 85 ετών έχουν μικρή σχέση με τις σεξουαλικές δραστηριότητες. Σε μια γενικότερη μελέτη 3005 ανδρών και γυναικών στις ΗΠΑ, ηλικίας 57 ως 85 ετών που το 75,5% εξ αυτών συμμετείχε στην έρευνα, βρέθηκε ότι στην ηλικία των 75 ως 85 ετών μόνο 26% κατά μέσο όρο παρουσίαζαν κάποια ενεργή σεξουαλική δραστηριότητα 1-4 φορές κάθε μήνα³⁶. Οι γυναίκες συμμετείχαν στο μισό ποσοστό σε σχέση με τους άντρες³⁶. Οι περισσότερες πρόσφατες εργασίες καταλήγουν όπως προαναφέρθηκε, στο ότι τα οιστρογό-

να δεν έχουν ρόλο στην αΑ³⁷ αλλά έχει η τεστοστερόνη³⁸⁻⁴⁰ και ότι η αυξημένη τεστοστερόνη εννοεί την ανάπτυξη του αμυλοειδούς⁴¹. Η σεξουαλική συμπεριφορά των ηλικιωμένων και ιδιαίτερα των πασχόντων από αΑ, είναι δύσκολο να μελετηθεί διότι υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες όπως τα επίπεδα των ορμονών, οι παλαιότερες σχετικές συνήθειες, οι ανάγκες στον τρόπο διαβίωσης, κ.ά.^{38,42}

Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΑΝΟΙΑ

Ως προς την εν γένει επιβίωση των πασχόντων από άνοια γενικότερα, σε εργασία που δημοσιεύτηκε στο ιατρικό περιοδικό British Medical Journal και σε σχετικό άρθρο σύνταξης στο ίδιο περιοδικό που αφορούσε 13.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών στην Αγγλία και Ουαλία και μελετήθηκαν επί 14 χρόνια ο μέσος όρος επιβίωσης των ατόμων που εμφάνισαν άνοια ήταν περίπου 4,5 χρόνια⁴³. Κατά την εργασία αυτή η προηγούμενη εκπαίδευση των ανοϊκών ή τα επίπεδα του δείκτη Mini-Mental Scale δεν επηρέαζαν σημαντικά την επιβίωση, ενώ αντίθετα το φύλο, η μεγάλη ηλικία, ο έγγαμος βίος, η εκπαίδευση και η βαρύτητα της άνοιας ήταν σαφείς επιβλαβείς παράγοντες^{43,44}.

Για την αΑ μπορούμε σήμερα να πούμε ότι είπαμε με το τέλος του Β' Παγκόσμιου Πολέμου ο Ουίνστον Τσόρτσιλ για τους Ρώσους: «Είναι ένας γρίφος, τυλιγμένος σ' ένα αίνιγμα, τυλιγμένος σ' ένα μυστήριο».

Συμπερασματικά, για τη θεραπεία της αΑ δεν έχουμε σήμερα ικανά φάρμακα. Εφαρμόζεται η προληπτική και η συμπτωματική φαρμακευτική ή με άλλα μέσα αντιμετώπιση. Η άσκηση, η απασχόληση, ο ύπνος, η φυσιολογική ζωή βοηθούν. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ανοϊκών ασθενών είναι περιορισμένο ενώ η ηλικία, το φύλο, και γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση της πάθησης.

ABSTRACT

Grammaticos PC. Views related to Alzheimer's type dementia. Hell Iatr 2010, 76: 195-201.

Some recent views related to aetiology, prevention, diagnosis and possible treatment of Alzhei-

mer's type dementia are mentioned. As to aetiology the gene APOEε-4 is implicated, and other research works are mentioned. As to prevention and possible stability of the clinical course of Alzheimer's dementia, we mention anti-amyloid factors, carbohydrates, anti-oxidative agents, exercise, sleep, hormone factors, calm behavior, etc. Strict therapeutic measures are not available today. The above factors and also symptomatic drug treatment with anti-depressive but only seldom with antipsychotic drugs are applied in Alzheimer's dementia. Therapeutic attempts for immunization and a stabilization of amyloid β production are in progress. It seems that old age, gender and exercise are principal factors characterizing the gravity of Alzheimer's dementia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Urbanelli L, Margini A, Ciccarone V, et al. New perspectives for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2009, 4: 160-81.
2. Caselli RJ, Dueck AC, Osborne D, et al. Longitudinal modelling of age-related memory decline and the APOE ε4 effect. *N Engl J Med* 2009, 361: 255-63.
3. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004, 351: 56-67.
4. Shonheit B, Zarski R, Ohm T. Spacial and temporal relationship between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. *Neurobiol Aging* 2004, 25: 697-711.
5. Blennow K, Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2006, 368: 387-403.
6. Klatt ET, Schazze DW, Nagazaja ITN, et al. Combination therapy of donepezil and vitamin E in Alzheimer's disease. *Alzh Dis Assoc Disord* 2003, 17: 113-6.
7. Kukar T, Golde TE. Possible mechanisms of action of NSAIDs and related compounds that modulate gamma-secretase cleavage. *Curr Alzheimer Res* 2007, 4: 522-36.
8. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2008, 46: 22-5.
9. Takeda S, Sato N, Ogihara R, et al. The renin-angiotensin system, hypertension and dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Eur J Neurosci* 2007, 26: 2458-68.
10. Ashe KH. A tale about tau. *N Engl J Med* 2007, 357: 933-5.
11. Sharma H, Chandola HM, Singh G, et al. Utilization of Ayurveda in healthcare: an approach for prevention, health promotion, and treatment of disease. Part 2 - Ayurveda in primary health care. *J Altern Compl Med* 2007, 13: 1135-50.

12. Almeida OP, Garrido GJ, Lautenschlager NT, et al. Smoking is associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. *J Neurosci* 2007, 27: 14299-307.
13. Ma QL, Teter B, Ubeda OJ, et al. Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): relevance to AD prevention. *Int Rev Psychiatry* 2007, 19: 693-706.
14. Mauer K, McKeith I, Cummings J, et al. Has the management of Alzheimer's disease changed over the past 100 years? *The Lancet* 2008, 368: 1619-22.
15. Lemere CA, Maier M, Jiang L, et al. Amyloid-beta immunotherapy for the prevention and treatment of Alzheimer disease: lessons from mice, monkeys, and humans. *Rejuvenation Res* 2006, 9: 77-84.
16. Tusjynski MH, Blesch A. Nerve growth factor: from animal models of cholinergic neuronal degeneration to gene therapy in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 2004, 146: 441-9.
17. Capitanio JP, Emborg ME. Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* 2008, 371: 1126-35.
18. Griffith A. Chipping in: brain chip for memory repair closes in on live test. *Scient Amer* 2007, 39: 10-1.
19. Shepherd R. Neurological insights: biologists devise a memory on a chip and ways to tackle Alzheimer's. *Scient Amer* 2008, 50: 32-3.
20. Imbimbo BP, Peretto I. Semagacestat, a gamma-secretase inhibitor for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Curr Opin Investing Drugs* 2009, 10: 721-30.
21. Qaseem A, Snow S, Cross T, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Int Med* 2008, 148: 370-8.
22. Raina P, Santaquida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for clinical practice guideline. *Ann Int Med* 2008, 148: 379-37.
23. Καραγεωργίου Χ. Νόσος Alzheimer το 2000. Σύγχρονες απόψεις για τη φυσιοπαθολογία και τις σύγχρονες προσεγγίσεις της νόσου. *Επιθεώρ Κλιν Φαρμακολ και Φαρμακοκιν* 1999, 17: 53-96.
24. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 349: 1056-63.
25. Alzheimer Disease Patch Approved (Manufacturer's press release) <http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/full/2007/709/3>
26. First Generics of Ambien (zolpidem) Approved (FDA press release) <http://firstwatch.jwatch.org/cgi/content/full/2007/709/3>
27. Guetin S, Portet F, Picot MC, et al. Impact of music therapy on anxiety and depression for patients with Alzheimer's disease and on the burden felt by the main caregiver (feasibility study). *Encephale* 2009, 35: 57-65.
28. Δουρουμά Α. Μουσική παρέμβαση σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Πρακτικά 1ου Πανελληνίου Συνεδρίου Νόσου Alzheimer Θεσσαλονίκης. Εκδ. Πανελλήνια Εταιρεία νόσου Alzheimer 2003.
29. Word Health Organisation, Eastern Nursing Research Society. Rock on: Nursing home patients suffering from dementia can benefit from spending a couple of hours a day in a rocking chair. Their anxiety and depression can be lifted and balance improved. *Time Magazine* 1998, 14.
30. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Engl J Med* 2005, 352: 692-9.
31. O'Neil D, Neubauer K, Boyle M, et al. Dementia and driving. *J Roy Soc Med* 1992, 85: 199-202.
32. Γραμματικός Φ, Σιάμκουρη Α. Περί του φυσιολογικού ύπνου, των διαταραχών του ύπνου στην άνοια Alzheimer και συστάσεις για την αντιμετώπιση αυτών. *Ελλ. Ιατρική* 2006, 12: 109-13.
33. Grammaticos P, Daskalopoulou E, Zilidou E, et al. Inspiration during sleep stages without and after preceding exercise, as a factor supporting circulation of blood and the resting procedure. *Hell J Nucl Med* 2005, 8: 113-8.
34. Mirescu C, Peters JD, Noiman L, et al. Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006, 103: 19170-5.
35. Asayama K, Yamadera H, Ito T, et al. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003, 70: 334-41.
36. Lindsay ST, Schumm P, Laumann E, et al. A study of sexuality and health among older adults in the U.S. *N Engl J Med* 2007, 357: 762-74.
37. Κόγκας Β, Κίτσος Γ, Τσολάκη Μ. Δομικές και μοριακές μεταβολές στη νόσο Alzheimer. Στόχοι φαρμακολογικών παρεμβάσεων σε μοριακό επίπεδο. *Επιστ Επετηρ Τμήμ Ιατρ ΑΠΘ* 2003, 30: 209-20.
38. John HJ. Sex and aging. *N Engl J Med* 2007, 357, 8: 820-1.
39. Pennanen C, Laasko MP, Kivipelto M, et al. Serum testosterone levels in males with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinology* 2004, 16: 93-4.
40. Okun MS, Delong MR, Hanjelt J, et al. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson's disease. *Neurology* 2004, 61: 411-3.
41. Pike CJ. Testosterone attenuates beta amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons. *Brain Res* 2001, 160-5.

42. Medical Essay: Sexuality and aging. What means of being sixty, seventy or eighty in the '90s. Mayo Clinic Health Letter Suppl 1993, 1-7.
43. Xie J, Brayne C, Matthews FE, et al. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow up. Brit Med J 2008, 336: 258-62.
44. Hernandez S, McClendon MJ, Zhou XH, et al. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: effect of race and demographic variables. J Alzheimer's Dis 2009.

Αλληλογραφία:

Φ.Κ. Γραμματικός
Ερμού 51
546 23 Θεσσαλονίκη
e-mail: fgr_nucl@otenet.gr

Corresponding author:

F.K. Grammatikos
51 Ermou Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Η επίδραση ενός εξειδικευμένου προγράμματος άσκησης σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Γ. Καραναστάσης¹, Κ. Βόλακλης¹, Χ. Ζώης², Α. Σπάσης¹,
Ε. Δούδα¹, Σ. Τοκμακίδης¹, Μ. Κουκουράκης²

¹ Τ.Ε.Φ.Α.Α., Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Κομοτηνή

² Τμήμα Ακτινοθεραπείας-Ογκολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Περίληψη. Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να μελετήσει την επίδραση της συνδυασμένης άσκησης (άσκηση με αντιστάσεις και αερόβια άσκηση) στο μεταβολισμό ηρεμίας (MH), σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και στη μυϊκή δύναμη γυναικών που ολοκλήρωσαν την θεραπεία καρκίνου του μαστού. Το δείγμα αποτέλεσαν 10 γυναίκες (ηλικία: $44,0 \pm 5,2$ έτη), οι οποίες πραγματοποίησαν συνδυασμένη άσκηση για 4 μήνες (συχνότητα 3 φορές εβδομαδιαίως) και στη συνέχεια διέκοψαν την άσκηση για 2 μήνες. Στην έναρξη, μετά από 5 εβδομάδες, 4 και 6 μήνες πραγματοποιήθηκαν σωματομετρικές μετρήσεις, MH, υπομέγιστης δοκιμασίας και μυϊκής δύναμης των κάτω άκρων. Οι γυναίκες που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα άσκησης παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στις εκτάσεις (+53,1%, $p < 0,05$) και στις πιέσεις ποδιών (+59,9%, $p < 0,05$). Στους 4 μήνες ο MH παρουσίασε σημαντική αύξη-

ση (+9,7%, $p < 0,05$), ενώ το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά 6,2% ($p < 0,05$) και η περιφέρεια μέσης κατά 5,2% ($p > 0,05$). Παρατηρήθηκαν επίσης μικρές, μη σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους στην ηρεμία και στη διάρκεια της άσκησης. Η διακοπή της άσκησης για διάστημα 2 μηνών είχε ως συνέπεια την επιδείνωση των φυσιολογικών παραμέτρων (συστολική πίεση του 6 λεπτού: +9,1%, $p < 0,0$, δύναμη στις πιέσεις ποδιών: -20,4%, ($p < 0,05$), δύναμη στις εκτάσεις τετρακέφαλων: -15,3% ($p < 0,05$) και στην περιφέρεια μέσης: +3,8% ($p > 0,05$). Συνεπώς η συνδυασμένη άσκηση είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό μέσο για τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, της μυϊκής δύναμης και του MH σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού ενώ η διακοπή της άσκησης επιδρά αρνητικά και θα πρέπει να αποφεύγεται. *Ελλην Ιατρ 2010, 76: 202 - 209.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άσκηση τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται ευρέως ως μέσο αποκατάστασης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού προκαλώντας πολλαπλά φυσιολογικά και ψυχολογικά οφέλη¹⁻¹³. Οι υπάρχουσες μελέτες επικεντρώθηκαν στην επίδραση της άσκησης στη φυσική λειτουργία των καρκινοπαθών και στα συμπτώματα όπως η ναυτία, η κατάθλιψη, το άγχος, οι διαταραχές ύπνου, η κόπωση και το αίσθημα κινδύνου.

Μέχρι σήμερα οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποίησαν ως μέθοδο αερόβιας άσκησης το περπάτημα ή το ποδήλατο^{1-4,6-12,16,17,28}, η συχνότητα ήταν 3 φορές την εβδομάδα και η χρονική διάρκεια 10-15 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνών αναφέρθηκαν λιγότερα συμπτώματα, όπως ναυτία και δυσφορία, αύξηση της VO_{2peak} , μείωση της λιπώδους μάζας και αύξηση της μυϊκής μάζας στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού^{1,6,7,9,16,17}.

Συνδυαστικά με την αερόβια άσκηση, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την εφαρμογή προγραμμάτων δύναμης εξαιτίας των ειδικών προσαρμογών που προκαλεί αυτό το είδος άσκησης. Βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν ότι η άσκηση με αντιστάσεις παρέχει επιπλέον οφέλη από αυτά της αερόβιας άσκησης^{31,36,41} (αύξηση της μυϊκής δύναμης, της αντοχής και της μυϊκής μάζας)²⁴. Σκοπός της εφαρμογής πρωτοκόλλων με αντιστάσεις είναι και η πρόληψη της μυϊκής ατροφίας έτσι ώστε να μειωθούν οι μυοσκελετικοί τραυματισμοί, ο κίνδυνος πτώσεων, η εύκολη κόπωση και η μυϊκή αδυναμία που χαρακτηρίζουν την πλειονότητα των ασθενών³².

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες στις οποίες συνδυάστηκε η αερόβια άσκηση και η άσκηση με αντιστάσεις^{14,15,25-27} και δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην ποιότητα ζωής, τη φυσική κατάσταση, το ανοσοποιητικό σύστημα και σε ορισμένες μελετήθηκε η έκβαση του λεμφοειδήματος με πολύ καλά αποτελέσματα^{18,19,21-23,29,30}. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός των δύο προγραμμάτων παρέχει καλύτερη φυσική κατάσταση και αύξηση της λειτουργικής ικανότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ωστόσο, δεν έχει εξεταστεί η επίδραση της άσκησης στο μεταβολισμό ηρεμίας όπως και ο βαθμός απώλειας των προσαρμογών που λαμβάνουν χώρα μετά από μία σύντομη διακοπή της. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να μελετηθούν οι επιδράσεις ενός εξατομικευμένου προγράμματος άσκησης, στη φυσική κατάσταση, στη δύναμη και στο μεταβολισμό ηρεμίας, καθώς και οι αρνητικές συνέπειες που επιφέρει η διακοπή της άσκησης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Δείγμα

Το δείγμα αποτελούνταν από 10 γυναίκες ηλικίας $40,0 \pm 5,2$ ετών οι οποίες επιλέχθηκαν με βάση τα εξής κριτήρια: είχαν ολοκληρώσει την εγχείρηση, την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία μέσα τους τελευταίους 12 μήνες. Οι ασκούμενες συμμετείχαν στην έρευνα εθελοντικά και αφού πρώτα ενημερώθηκαν για τις λεπτομέρειες, συμπλήρωσαν δελτίο υγείας ασκούμενου όπως και ιστορικό ασθένειας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη του προγράμματος άσκησης θεωρήθηκε η έγγραφη συναίνεση συμμετοχής με την παρουσία ενός μάρτυρα. Πριν την έναρξη των συνεδριών άσκησης όλες οι συμμετέχουσες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης. Επιπρόσθετα, ζητήθηκε από τις συμμετέχουσες να μην μεταβάλλουν τις διατροφικές τους συνήθειες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης όπως και να μην πραγματοποιήσουν

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δείγματος

Ηλικία	44,0 ± 5,2
Βάρος (kg)	84,4 ± 23,5
Ύψος (cm)	165,2 ± 6,6
Δ.Μ.Σ.	31,2 ± 2,1
Περιφέρεια μέσης (cm)	98,7 ± 19,4
Περιφέρεια Αρ. Βραχίονα (cm)	33,6 ± 5,5
Περιφέρεια Δεξ. Βραχίονα (cm)	33,1 ± 5,5
Μερική μαστεκτομή	7
Ολική μαστεκτομή	4
Αριστερός μαστός	4
Δεξιός μαστός	7
Τύπος I	6
Τύπος II	7

κανένα είδος άσκησης τους δύο μήνες διακοπής της (Πίν. 1).

Τα κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ύπαρξη σοβαρής καρδιαγγειακής νεφρικής, πνευμονικής ή ψυχιατρικής νόσου, λευκοκύτταρα <3000/μl, αιμοπετάλια <120.000/μl, επίπεδα κρεατινίνης >1,2 mg/dl, ουρίας >50 mg/dl. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς της έρευνας δεν είχαν διάσπαρτες μεταστάσεις σε όργανα χωρίς συμπτώματα ή επαπειλούμενα συμπτώματα από τον θώρακα, δεν είχαν κάποια ενεργή λοίμωξη και δεν βρίσκονταν σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Τέλος, δεν έπασχαν από κάποια άλλη χρόνια πάθηση.

Πειραματικός σχεδιασμός

Η μελέτη είχε συνολική διάρκεια 6 μήνες (4 μήνες άσκησης και 2 μήνες διακοπής). Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην αρχή στις 5 βδομάδες στους 4 και 6 μήνες. Αυτές περιελάμβαναν μέτρηση του μεταβολισμού ηρεμίας, υπομέγιστη δοκιμασία με πρωτόκολλο Bruce (δύο στάδια) και μέτρηση γαλακτικού οξέος (ΓΟ) στο τέλος της δοκιμασίας. Πραγματοποιήθηκε επίσης μέτρηση της περιφέρειας μέσης (ΠΜ) και του βραχίονα (ΠΒ) όπως και μέτρηση του σωματικού βάρους (ΣΒ). Τέλος, μετρήθηκε η αντοχή στη δύναμη.

Μετρήσεις

Η μέτρηση του μεταβολισμού ηρεμίας έγινε με χρήση αναλυτή αερίων μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία (Vmax, Sensormedics, USA). Σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο με καλό αερισμό, οι ασκούμενες ηρεμούσαν για 20 min και στη συνέχεια συνδέονταν στον αναλυτή αερίων για 30 min, η καταγραφή γινόταν στα τελευταία 15 min μέσω ειδικής μάσκας (canopy). Η συγκεκριμένη τεχνική βελτιστοποιεί τη μέτρηση χωρίς να στρεσάρεται η ασθενής, αφού δε φέρει στο στόμα της το ροόμετρο. Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού έγινε ο υπολογισμός των kcal (1L=5 kcal).

Με χρήση εργοδιάδρομου πραγματοποιήθηκε η υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης δύο σταδίων (πρωτόκολλο Bruce). Στο 3^ο και 6^ο λεπτό καταγραφόταν η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση, ενώ στο τέλος του 6^{ου} λεπτού προσδιοριζόταν η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος (Mini photometer, Dr. Lange, Germany) και η υποκειμενική αντίληψη της κόπωσης (Borg's Scale). Επιπλέον, πραγματοποιούνταν μέτρηση με χρήση μεζούρας τόσο της ΠΜ (στο ύψος του ομφαλού) όσο και της ΠΒ (στη μέση της απόστασης μεί-

ζονος βραχιόνιου ογκώματος-παρακονδύλιας απόφυσης). Η αντοχή στη δύναμη των κάτω άκρων αξιολογήθηκε με τη μέθοδο των 10-Μέγιστων επαναλήψεων (ME) σε δύο ασκήσεις (εκτάσεις τετρακέφαλων και πιέσεις ποδιών)³⁶.

Πρόγραμμα άσκησης

Οι ασθενείς εκτελούσαν το συνδυασμένο πρόγραμμα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα (Δευτέρα- Τετάρτη- Παρασκευή) και η διάρκεια του προγράμματος ήταν 60 min. Στην αρχή και στο τέλος της συνεδρίας καταγραφόταν ο καρδιακός ρυθμός, ενώ γινόταν έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (με πιεσόμετρο). Πριν την έναρξη του συνδυαστικού προγράμματος άσκησης πραγματοποιήθηκαν 6 δοκιμαστικές συνεδρίες εξοικείωσης. Στις μισές συνεδρίες εκτέλεσαν μόνο αερόβια άσκηση χαμηλής έντασης, ενώ στις υπόλοιπες προστέθηκαν και η άσκηση με βάρη.

Οι ασθενείς ξεκινώντας το πρόγραμμα, πραγματοποιούσαν 5 βασικές ασκήσεις για όλο το σώμα (εκτάσεις τετρακέφαλων, πιέσεις ποδιών άρσεις ώμων, κάμψεις κορμού και εκτάσεις κορμού). Η χρονική διάρκεια ήταν 20 min μετά από προθέρμανση 10 min αερόβιας άσκησης (εργοποδήλατο ή εργοδιάδρομο), ενώ στην αρχή και στο τέλος πραγματοποιούσαν διατακτικές ασκήσεις προθέρμανσης για 5 min. Τις πρώτες 5 εβδομάδες του προγράμματος πραγματοποιούσαν 2 set και 12 επαναλήψεις για την κάθε άσκηση, ενώ στη συνέχεια τα set αυξήθηκαν σε 3 και οι επαναλήψεις μειώθηκαν σε 10.

Στο δεύτερο μέρος της συνεδρίας πραγματοποιούνταν αερόβια άσκηση (εργοποδήλατο ή εργοδιάδρομο) και ακολουθούσε αποθεραπεία με διατακτικές ασκήσεις για 5 min. Η ένταση τις πρώτες 5 εβδομάδες ήταν 60-70% της ΜΚΣ και η διάρκεια ήταν 15 min. Ακολούθως αυξήθηκε σε 75-85% και η χρονική διάρκεια ήταν 20 min. Καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησης η καρδιακή συχνότητα ελεγχόταν και καταγραφόταν κάθε 3 min.

Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 14.0). Η ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον έναν παράγοντα και το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων του Tukey χρησιμοποιήθηκε για να διαπιστωθούν πιθανές στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ των αρχικών και τελικών μετρήσεων του δείγματος σε όλες τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν. Επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι συμμετέχουσες είχαν παρακολουθήσει τουλάχιστον το 75% των συνεδριών άσκησης, ενώ από τις 10 που ξεκίνησαν την παρέμβαση ολοκλήρωσαν οι 9. Η αποχώρηση οφειλόταν σε έλλειψη ελεύθερου χρόνου.

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

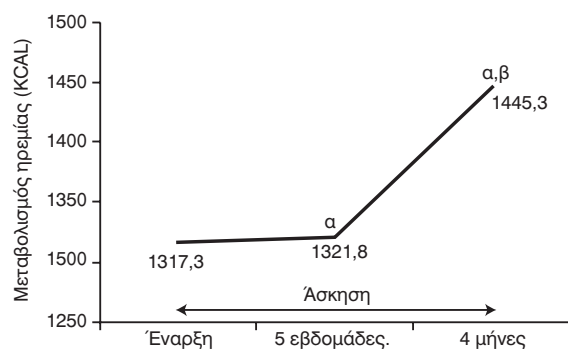
Όσον αφορά το ΣΒ παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του παράγοντα μέτρηση ($F = 6,67, p < 0,05$). Οι πολλαπλές συγκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην πρώτη μέτρηση με την τρίτη και τέταρτη. Παρατηρώντας τους μέσους όρους το ΣΒ μειώθηκε 1,2%, αλλά στους 4 μήνες η μείωση έφτασε το 6,2% όπου και ήταν στατιστικά σημαντική (Πίν. 1).

Στην Π.Μ. δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F = 2,03, p > 0,05$). Παρατηρώντας όμως τους μέσους όρους σημειώθηκε πτώση κατά τη διάρκεια των 4 μηνών 5,15% και μετά τη διακοπή αύξηση κατά 3,77%. Μετρώντας την περιφέρεια των δύο βραχιόνων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ούτε στο αριστερό ($F = 2,1, p > 0,05$) ούτε στο δεξί άκρο ($F = 1,65, p > 0,05$).

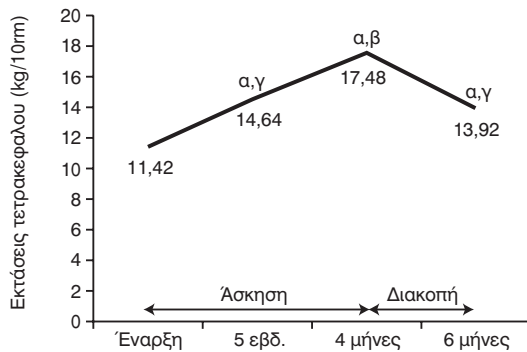
Ως προς το ΜΗ των γυναικών, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F = 6,63, p < 0,01$). Οι πολλαπλές συγκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πρώτης και της τρίτης μέτρησης όπως και μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης. Ως προς τους μέσους όρους ο ΜΗ παρουσίασε μια μικρή διαφορά τις πρώτες 5 εβδομάδες 0,34% αλλά στους 4 μήνες παρουσίασε μεταβολή της τάξης του 9,73% (Εικ. 1).

Μυϊκή Δύναμη

Όσον αφορά τη δύναμη των κάτω άκρων στην άσκηση εκτάσεις τετρακέφαλων μυών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F = 32,67, p < 0,0001$). Οι πολλαπλές συ-



Εικ. 1. Μεταβολές του βασικού μεταβολικού ρυθμού κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ($p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έναρξη (α) τις 5 εβδομάδες (β)).



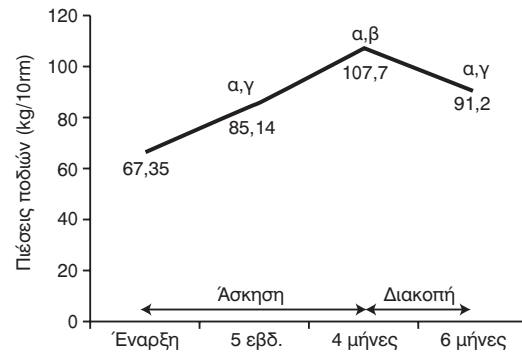
Εικ. 2. Οι μεταβολές της δύναμης των κάτω άκρων στις εκτάσεις τετρακέφαλων κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και 2 μήνες μετά την διακοπή της: $p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έναρξη (α), τις 5 εβδομάδες (β), τους 4 μήνες (γ).

γκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην έναρξη και τις υπόλοιπες τρεις μετρήσεις, όπως και ανάμεσα στις 5 εβδομάδες και τους 4 μήνες. Επιπρόσθετα, στατιστική σημαντική διαφορά σημειώθηκε ανάμεσα στους 4 με τους 6 μήνες. Στις 5 εβδομάδες η αντοχή στη δύναμη αυξήθηκε 28,19%, ενώ στους 4 μήνες έφτασε το 53,06%. Μετά τη διακοπή της άσκησης η αντοχή στη δύναμη μειώθηκε κατά 20,36% (Εικ. 2).

Στη δεύτερη άσκηση που αφορούσε τη δύναμη των κάτω άκρων και συγκεκριμένα στην άσκηση πιέσεις ποδιών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F=54,08$, $p < 0,0001$). Οι πολλαπλές συγκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην έναρξη με τις άλλες τρεις μετρήσεις, όπως και ανάμεσα στις 5 εβδομάδες με τους 4 μήνες. Αντίστοιχα στατιστικά σημαντική διαφορά είχαν οι 4 μήνες με τους 6. Τις πρώτες 5 εβδομάδες η δύναμη αυξήθηκε κατά 26,41% και στους 4 μήνες κατά 59,91%. Και πάλι μετά τη διακοπή η αντοχή στη δύναμη μειώθηκε κατά 15,32% (Εικ. 3).

Αιμοδυναμικές παράμετροι

Όσον αφορά τη συστολική πίεση ηρεμίας διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F=3,77$, $p < 0,05$). Οι πολλαπλές συγκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην έναρξη με τους 5 μήνες της τάξης του -10,85%, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση 9,55% μετά από δίμηνη διακοπή ($p > 0,05$). Ανάλογα η διαστολική πίεση ηρεμίας εμφάνισε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση



Εικ. 3. Οι μεταβολές της δύναμης των κάτω άκρων στις πιέσεις ποδιών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και 2 μήνες μετά την διακοπή της: $p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έναρξη (α), τις 5 εβδομάδες (β), τους 4 μήνες (γ)

($F=3,32$, $p < 0,05$) μεταξύ των 4 και 6 μηνών (+11,09%) (Πίν. 1).

Στην υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης με πρωτόκολλο Bruce δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση στην καρδιακή συχνότητα στο 3ο λεπτό ($F=1,99$, $p > 0,05$) και στο 6ο λεπτό ($F=2,83$, $p > 0,05$) της μέτρησης. Στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση παρατηρήθηκε στη ΣΠ στο 6ο λεπτό της μέτρησης ($F=6,10$, $p < 0,05$). Οι πολλαπλές συγκρίσεις Tukey φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους 6 μήνες σε σχέση με την έναρξη και τους 4 μήνες όπου και αυξήθηκε 13,42% και 10%, αντίστοιχα. Στο τέλος της δοκιμασίας μετρήθηκε το γαλακτικό οξύ (ΓΟ) και δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα μέτρηση ($F=0,85$, $p > 0,05$). Παρατηρώντας τους μέσους όρους το ΓΟ διαπιστώνουμε μείωση στους 4μήνες (-19,46%), ενώ μετά τη διακοπή των 2 μηνών εμφάνισε αύξηση της τάξης του 8,61% (Πίν. 2). Αντίστοιχα στην κλίμακα Borg δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφορά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την επίδραση της συνδυασμένης άσκησης (αερόβια άσκηση και με αντιστάσεις) σε γυναίκες που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού καθώς και τις αρνητικές επιδράσεις διακοπής της άσκησης. Παρατηρήθηκαν διαφορές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των γυναικών αυτών όπως και σε αιμοδυναμικές παραμέτρους, τη μυϊκή δύναμη αλλά και τον μεταβολισμό ηρεμίας.

Πίνακας 2. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καρδιακή συχνότητα και αιμοδυναμικοί παράγοντες (\pm SD)

	Έναρξη	5 Εβδομάδες	4 Μήνες	6 Μήνες
Σωματομετρικά χαρακτηριστικά:				
Βάρος	84,4 \pm 23,5	83,3 \pm 22,2	79,12 \pm 18,5 ^α	79,37 \pm 18,9 ^α
Περ. αρ. Βραχ.	33,6 \pm 5,5	33,0 \pm 4,5	32,0 \pm 4,4	32,0 \pm 4,3
Περ. δεξ. Βραχ.	33,1 \pm 5,5	33,3 \pm 4,6	32,5 \pm 4,1	33,4 \pm 4,5
Περ. μέσης	98,7 \pm 19,4	95,7 \pm 15,0	93,6 \pm 14,57	97,1 \pm 14,4
Καρδιακή συχνότητα:				
Κ.Σ. στο 3 ^ο	119,9 \pm 18,2	114,43 \pm 11,9	111,14 \pm 8,5	120,4 \pm 7,9
Κ.Σ. στο 6 ^ο	144,9 \pm 19,3	137,43 \pm 15,4	136 \pm 13,6	144,3 \pm 11,8
Αιμοδυναμικοί παράγοντες:				
Σ.Π. ηρεμίας	12,8 \pm 1,2	11,8 \pm 1,5	11,4 \pm 1,8 ^α	12,5 \pm 1,9
Δ.Π. ηρεμίας	8,2 \pm 0,5	8,1 \pm 0,9	7,6 \pm 0,5	8,4 \pm 1,0 ^γ
Σ.Π. στο 6 ^ο	13,9 \pm 2,4	14,4 \pm 2,1	14,28 \pm 2,8	15,7 \pm 3,3 ^{α,γ}
Δ.Π. στο 6 ^ο	7,7 \pm 0,75	7,9 \pm 0,69	8,0 \pm 1,0	10 \pm 4,1
Γ.Ο. στο 6 ^ο	4,5 \pm 2,0	3,7 \pm 0,8	3,6 \pm 0,8	3,9 \pm 1,8
Κλίμακα Borg	12,2 \pm 2,9	11,4 \pm 1,3	12,6 \pm 2,4	13 \pm 1,9

$p < 0,05$ στατιστικά σημαντική διαφορά με την έναρξη (α), τις 5 εβδομάδες (β) και τους 4 μήνες (γ)

Η επίδραση της άσκησης όσον αφορά το βάρος ήταν στατιστικά σημαντική και μειώθηκε 6,2% στο τέλος της παρέμβασης. Τα αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με πρόσφατη έρευνα της Ligibel και συν, όπου μετά από πρόγραμμα συνδυασμένης άσκησης παρατηρήθηκε διαφορά 0,46% στο ποσοστό λίπους των ασκούμενων γυναικών³³. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από διακοπή δύο μηνών παρατηρήθηκε αύξηση της τάξης του 0,2%. Η εν λόγω διαφοροποίηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, αλλά δείχνει μια μικρή αύξηση σε σχέση με την περίοδο που οι γυναίκες ασκούσαν.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας κατέδειξαν παρόμοιες αλλαγές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες όπου εφαρμόστηκε άσκηση σε γυναίκες που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία^{20,34}. Συγκεκριμένα, η περιφέρεια της μέσης μειώθηκε 5,15% ποσοστό που δεν είναι στατιστικά σημαντικό αλλά παρατηρώντας τους μέσους όρους φαίνεται μια πτωτική τάση. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η Ligibel et. al,³³ όπου η περιφέρεια της μέσης των γυναικών του δείγματός της είχε μειωθεί κατά 1,5 cm. Παράλληλα, η περιφέρεια μετά από δύο μήνες αποχής από την άσκηση, σχεδόν έφτασε τις αρχικές τιμές (+3,77%).

Όσον αφορά τις περιφέρειες των βραχιόνων η μελέτη έρχεται σε συμφωνία με τον McKenzie²² που απέδειξε ότι η άσκηση δεν προκαλεί ή επιδεινώνει το λεμφοίδημα. Κάτι τέτοιο συμπεραίνεται αφού δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην περιφέρεια των δύο βραχιόνων κατά τη διάρκεια των

4 μηνών του παρεμβατικού προγράμματος όπως και 2 μήνες μετά τη διακοπή του.

Μία από τις άμεσες συνέπειες της θεραπείας του καρκίνου του μαστού είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να ανέλθει στα 4,5 κιλά. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της μείωσης του άλιπου ιστού με αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού λίπους, με συνέπεια να επηρεάζεται η λειτουργία και η απόδοση του μυϊκού συστήματος των άνω και κάτω άκρων^{42,43}. Η σύσταση του σώματος φαίνεται να επηρεάζει άμεσα και καθοριστικά και το μεταβολισμό ηρεμίας. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με ερευνητικά αποτελέσματα προκύπτει ότι η άλιπη μάζα ενοχοποιείται κατά 65-75% του μεταβολισμού ηρεμίας και της ημερήσιας δαπανώμενης ενέργειας³⁷⁻³⁹. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας παρατηρούνται αλλαγές στο μυϊκό σύστημα των ασθενών. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου στους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών, τη μυοτοξικότητα και την περιφερειακή αισθητηριακή νευροπάθεια⁴⁰. Επακόλουθο αυτών είναι η μείωση του μεταβολισμού ηρεμίας των γυναικών που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία. Η άσκηση βοηθάει στην αύξηση της αντοχής, της μυϊκής δύναμης και της ευλυγισίας, ενώ έχει αποδειχθεί ευεργετική ως προς τη μείωση της μυϊκής αδυναμίας-ατροφίας, που προκύπτει από τις συνέπειες της θεραπείας κατά του καρκίνου⁴⁰.

Στη παρούσα έρευνα παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το μεταβολισμό ηρεμίας μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε μικρή διαφορά

τις πρώτες 5 εβδομάδες κατά 0,34%, αλλά πολύ μεγαλύτερη στις 14 εβδομάδες η οποία ήταν της τάξης του 9,73%. Τα ποσοστά αυτά δεν μπορούν να συγκριθούν με άλλες έρευνες αφού δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία πληροφορίες για την επίδραση της άσκησης στο μεταβολισμό γυναικών που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία κατά του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας θεωρούνται πολύ σημαντικά γιατί ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός βοηθά στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας, η οποία ως παρενέργεια παρατηρείται σε αρκετές γυναίκες με εκδήλωση καρκίνου του μαστού.

Μέσω της άσκησης με βάση αναμένεται σημαντική αύξηση της μυϊκής δύναμης, γεγονός που επιδρά ευνοϊκά στην αντιμετώπιση της μυοπάθειας που παρουσιάζουν αρκετές ασθενείς. Στην παρούσα έρευνα η αντοχή στη δύναμη στις εκτάσεις τετρακέφαλου μέσα σε 5 εβδομάδες αυξήθηκε κατά 28,19%, ενώ στους 4 μήνες έφτασε στο 53,06%. Αντίστοιχα, στις πιέσεις ποδιών τις πρώτες 5 εβδομάδες η αντοχή στη δύναμη αυξήθηκε κατά 26,41% και στους 4 μήνες έφτασε στο 59,91%. Τα εν λόγω αποτελέσματα σχετίζονται με την μελέτη του Cheema και συν.³¹, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση της δύναμης των κάτω άκρων κατά 50,7% μετά από 8 εβδομάδες συνδυαστικής άσκησης. Επιπρόσθετα, ο Kolden και συν.¹⁴ πραγματοποίησαν έρευνα για 16 εβδομάδες σε 40 γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της δύναμης κατά 25,23% στις εκτάσεις τετρακέφαλων και 26,6% στις πιέσεις ποδιών. Από την αύξηση της μυϊκής δύναμης παρατηρείται μείωση της χρόνιας κόπωσης, με άμεσα αποτελέσματα την εύκολη εκτέλεση καθημερινών εργασιών και κατά συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε απώλεια της αντοχής της δύναμης ως συνέπεια της διακοπής της άσκησης. Λαμβάνοντας υπόψη την αρχή της αντιστροφής των προσαρμογών παρατηρήθηκε μείωση της δύναμης στις εκτάσεις τετρακέφαλου κατά 20,4% και στις πιέσεις ποδιών κατά 15,3%. Συνάγεται ότι οι ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιούν άσκηση χωρίς διακοπή για να μην χαθούν τα οφέλη που αποκόμισαν.

Όσον αφορά, την Κ.Σ. στο 6^ο λεπτό της μέτρησης παρουσίασε μείωση στις πρώτες 5 εβδομάδες (4,5%) που συνεχίστηκε και στους 4 μήνες (7,27%), ενώ μετά από 2 μήνες διακοπής της άσκησης η Κ.Σ. έφτασε τις αρχικές τιμές. Τα αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με την έρευνα του

Kolden et al.¹⁴ που πραγματοποίησαν έρευνα σε 40 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και παρατήρησε μείωση της Σ.Π. ηρεμίας κατά 4,85%. Η Hutton et al.¹⁵ πραγματοποίησε πρόγραμμα άσκησης 3 φορές ανά εβδομάδα για 6 μήνες. Στη μελέτη αυτή η ομάδα άσκησης είχε αυξήσει την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου 13,72% και τη δύναμη του άνω μέρους του σώματος κατά 13,13% στους δικέφαλους και 22,44 στους τρικέφαλους μύες, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, η συνδυαστική άσκηση έχει πολλαπλά οφέλη στις γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Το σημαντικό είναι ότι μπορεί να προκαλέσει ευνοϊκές μεταβολές σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και να αυξήσει τη μυϊκή δύναμη. Επιπρόσθετα, το εν λόγω πρόγραμμα δύναται να προκαλέσει αύξηση της άλιπης σωματικής μάζας και κατά συνέπεια θετική μεταβολή του μεταβολισμού ηρεμίας. Ο φόβος της επιδείνωσης του λεμφοειδήματος ξεπεράστηκε στη συγκεκριμένη ομάδα γυναικών αφού δεν παρατηρήθηκε καμιά μεταβολή της περιφέρειας του βραχίονα. Η διακοπή της άσκησης οδηγεί σε απώλεια του μεγαλύτερου μέρους των αποκτηθέντων προσαρμογών και θα πρέπει να αποφεύγεται.

ABSTRACT

Karanastassis G, Volaklis K, Zois Ch, Spasis A, Dou-da E, Tokmakidis S, Koukourakis M. The effects of a specific exercise program for women who completed the treatment for breast cancer. Hell Iatr 2010, 76: 202-209.

The aim of this study was to investigate the training and detraining effects of a combined resistance and aerobic training program on resting metabolic rate, aerobic capacity and muscular strength in women who have completed the treatment for breast cancer. For this study, 10 women (age: 44.0±5.2 yrs) participated in a supervised 4-month training program (with a frequency of 3 times per week) and were followed for 2 months after training cessation. The program consisted of one session of circuit resistance training and one session of aerobic exercise. Resting metabolic rate, submaximal testing, muscular strength of lower limbs and circumferences of the upper arms were assessed at baseline, after 5 weeks and 4 months of training as well as after 2 months of detraining. The exercise training programme resulted in significant strength im-

provements (leg extension: +53.1%, $p < 0.05$, leg press: +59.9%, $p < 0.05$) after 4 months. Basic metabolic rate also increased significantly (9.7%, $p < 0.05$), whereas body weight (-6.2%, $p < 0.05$) and waist circumference were reduced (-5.2%, $p < 0.05$) after training. In addition, small, no significant differences in the haemodynamic parameters during rest and during exercise were observed. Two months of detraining, however, resulted in a 9.1% increase of systolic pressure at 6th minute and 3.8% of waist circumference as well as in significant reduction of muscular strength (leg extension: -20.4%, leg press: -15.3%, $p < 0.05$). The above results indicate that combined exercise is a safe and effective way to increase hemodynamic parameters and basic metabolic rate in women with breast cancer underscoring the need for uninterrupted exercise throughout life.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Cunningham B, Morris G, Cheney C, Buergel N, Aker S, Lenssen P.* The effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutrition* 1986, 10: 558-63.
2. *Winningham M, MacVicar M.* The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol Nurse Forum* 1988, 15: 447-50.
3. *Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G.* Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res* 1994, 14: 1033-6.
4. *Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G.* Exercise, cancer and the immune response of monocytes. *Anticancer Res* 1995, 15: 175-9.
5. *Winningham ML, MacVicar MG, Bondoc M, Anderson JL, Minton JP.* Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer an adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurse Forum* 1989, 16: 683-9.
6. *Mock V, Dow KH, Meares CJ.* Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurse Forum* 1977, 24: 991-1000.
7. *Mock V, Frangakis C, Davidson N.* Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncol* 2005, 14: 464-77.
8. *Segal ML, Katch VL, Roth RS.* The effect of aerobic exercise of self esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurse Forum* 1988, 25:107-13.
9. *Segal R, Evans W, Johnson D.* Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001, 19: 657-65.
10. *Schwartz AL, Motomi M, Gao R, Nail LM, King ME.* Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33: 718-23.
11. *Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR.* Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2003, 12: 721-7.
12. *Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR.* Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 2005, 98: 1534-40.
13. *Schmitz KH, Holtaman J, Courneya KS, Masse L, Duval S, Kane R.* Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005, 14: 1588-95.
14. *Kolden GG, Strauman TJ, Ward A.* A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psychooncol* 2002, 11: 447-56.
15. *Hutnick NA, Williams NI, Kraemer WJ, et al.* Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37: 1827-35.
16. *Winningham ML, MacVicar MG, Bondoc M, Anderson JL, Minton JP.* Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer an adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurse Forum* 1989, 16: 683-9.
17. *MacVicar M, Winningham M, Nickel J.* Effects of aerobic interval training on cancer patient's functional capacity. *Nurse Res* 1989, 38: 348-51.
18. *McCaughan S, Sexton DL.* A retrospective investigation of the relationship between aerobic exercise and quality of life in women with breast cancer. *Oncol Nurse Forum* 1991, 18: 751-7.
19. *Courneya KS, Friedenreich CM.* Relationship between exercise during treatment and current quality of life among survivors of breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 1997, 15: 35-57.
20. *Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS.* Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1660-8.
21. *Kent H.* Breast cancer survivors begin to challenge exercise taboos. *Can Med Assoc J* 1996, 155: 969-71.
22. *McKenzie DC.* Abreast in a boat: A race against breast cancer. *Can Med Assoc J* 1998, 159: 376-8.
23. *Harris SR, Niesen-Vertommen SL.* Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: A series of case reports. *J Surg Oncol* 2000, 75: 95-9.
24. *Fiatarone Singh MA.* Exercise comes of age: Rationale and Recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, 57: 262-82.
25. *Nieman DC, Cook VD, Henson DA.* Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in bre-

- ast cancer patients. *Int J Sports Med* 1995, 16: 334-7.
26. Courneya KS, Vallance JK, McNeely ML, Karvinen KH, Peddle CJ, Mackey JR. Exercise issues in older cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004, 51: 249-61.
 27. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med* 2000, 30: 249-68.
 28. Dimeo F, Bertz H, Finde J, et al. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transp* 1996, 18: 1157-60.
 29. Dimeo F, Stieglitz R, Fischer-Novelli U, et al. Effects of activity on fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999, 85: 2273-7.
 30. Thorsen L, Skovlund E, Stromme SB, et al. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middleaged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23: 2378-88.
 31. Cheema B, Gaul CA, Lane K, Fiatarone Singh MA. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 109: 9-26.
 32. Fiatarone Singh MA. Exercise comes of age: Rationale and Recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, 57: 262-82.
 33. Ligibel AJ, Campbell N, Partridge A, et al. Impact of a Mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008, 26: 907-12.
 34. Pinto B, Frierson G, Rabin C. Homebased physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3577-87.
 35. Mc Ardle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology*. Lippincott Williams and Wilkins 2000.
 36. Hartman J, Tünnemann H. *Modernes Kraft training*. Berlin: Sportverlag 1989.
 37. Astrup A, Buemann B, Christensen N.J, et al. The contribution of body composition, substrates, and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992, 74: 279-86.
 38. Cunningham, B. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1991, 54: 963-9.
 39. Tataranni PA, Ravussin E. Variability in metabolic rate: biological sites of regulation. *Int J Obesity* 1995, 19: 102-6.
 40. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007, 110: 918-25.
 41. Κέλλης Σ, Μουρατίδου Μ. *Μυολογία των ασκήσεων δύναμης*. Αθήνα: Σάλτο 2002.
 42. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1997, 97: 519-29.
 43. Denmark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2381-9.

Αλληλογραφία:

Γ. Καραναστάσης
Κακαβάκη, 29, Νέος Κόσμος
117 44, Αθήνα
karanastassis@hotmail.com

Corresponding author:

G. Karanastasis
Kakavaki 29, Neos Kosmos
117 44, Athens
Greece

Βρογχοπνευμονικό καρκινοειδές με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές περιφερικές εντοπίσεις

Δ. Καραγιάννη, Δ. Μπαλτζής, Ε. Τσιότσια, Β. Κουρκούμπας, Γ. Μηλιώνης, Ε. Κιντιράκη, Μ. Σιών

Γ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα καρκινοειδή των βρόγχων είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι που αντιπροσωπεύουν το 1-5% όλων των πνευμονικών όγκων. Η αμφοτερόπλευρη περιφερική τους εντόπιση είναι εξαιρετικά σπάνια. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας 58χρονης γυναίκας που προσήλθε στα επείγοντα αιτιώμενη έντονη περιφερική μυϊκή αδυναμία, πυρετό και απώλεια βάρους από δύο εβδομάδων περίπου. Στην ασθενή διαπιστώθηκαν πολλαπλές πνευμονικές διηθήσεις, αλκάλωση και σοβαρή υποκαλιαιμία. Υπερκορτιζολαιμία που δεν καταστέλλονταν στη μεγάλη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, καθώς και υψηλά επίπεδα στον ορό ACTH έθεσαν την υποψία έκτοπης παραγωγής ACTH. Μετά την αποτυχία της

αντιβιοτικής αγωγής να εξαλείψει τις πνευμονικές διηθήσεις που αρχικά αντιμετωπίστηκαν ως λοίμωξη αναπνευστικού, διενεργήθηκε διατοίχωματική βιοψία πνεύμονος και από τον ιστολογικό και ανοσοϊστοχημικό έλεγχο διαγνώσθηκε τυπικό καρκινοειδές με χρώση θετική σε χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη και με δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού $ki67 < 1\%$. Η υποκαλιαιμία αρχικώς αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση κετοκοναζόλης, αλλά η θεραπεία διακόπηκε λόγω ηπατοτοξικότητας. Η ασθενής ανέπτυξε στη συνέχεια σοβαρή παρανεοπλασματική νευροπάθεια και καχεξία, και τελικώς κατέληξε από ενδονοσοκομειακή πνευμονία.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 210 - 215.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρκινοειδή των βρόγχων είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι που αντιπροσωπεύουν το 1-5% όλων των πνευμονικών όγκων¹. Έχουν επιθηλιακή προέλευση, προερχόμενοι από τα κύτταρα του Kulchitski και υποδιαιρούνται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, σύμφωνα με ιστοπαθολογικά κριτήρια, σε τυπικά (Typical Carcinoid - TC) και άτυπα καρκινοειδή (Atypical Carcinoid - AC) (Πίν. 1)².

Τελευταία σε μελέτες προτείνεται μια νέα ταξινόμηση των πνευμονικών όγκων με βάση τον νευροενδοκρινικό φαινότυπο, όπου με σειρά κακοήθειας ανήκουν το TC, το AC, το LCNEC (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα μεγάλων κυτάρων) και το SCLC (μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα)³⁻⁵.

Όσον αφορά την εντόπιση, τα καρκινοειδή αναπτύσσονται κατά 70% περίπου σε κάποιον

βρόγχο (ορατά κατά τη βρογχοσκόπηση) και κατά 30% στην περιφέρεια, σπάνια στην τραχεία και εξαιρετικά σπάνια εμφανίζονται με πολλαπλές εντοπίσεις στην περιφέρεια. Επίσης, κατά 61% παρουσιάζονται στο δεξιό πνεύμονα συχνότερα στο μέσο λοβό^{3,6}.

Οι ασθενείς με βρογχικό καρκινοειδές συνήθως προσέρχονται λόγω βήχα, αιμόπτυσης, δύσπνοιας, θωρακικού άλγους, βρογχόσπασμου, πυρετού, λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού, ενώ το 25% είναι ασυμπτωματικοί⁴.

Τα καρκινοειδή ως νευροενδοκρινικοί όγκοι, είναι ικανά να παράγουν μια ποικιλία ενεργών πεπτιδίων και ορμονών, όπως η σεροτονίνη, η φλοιοτρόπος ορμόνη (ACTH), η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), η μελανοτρόπος ορμόνη (MSH) κ.ά. Το 1-2% των ασθενών με βρογχικό καρκινοειδές ανα-

Πίνακας 1. Ιστοπαθολογικά κριτήρια ταξινόμησης των βρογχικών καρκινοειδών όγκων

Όγκος	Μέγεθος κυττάρου (μm)	Νέκρωση	Μπύσσεις	Όρια πυρήνα	Πυρήνια
TC	50-70	0	<2	κανονικά	απουσία
AC	40-50	+ έως ++		3-9	μη κανονικά απουσία/παρουσία

πτύσσουν σύνδρομο Cushing (CS) λόγω της έκτοπης παραγωγής ACTH, που είναι το δεύτερο σε συχνότητα κλινικό σύνδρομο μετά το καρκινοειδές (2-12%). Για την πλήρη εμφάνιση του CS έχει σημασία η ταχύτητα εγκατάστασης της περίσσειας των γλυκοκορτικοειδών. Σε μεγάλη και απότομη έκτοπη παραγωγή ACTH τα κλινικά σημεία μπορεί να είναι απόντα και να προέχει η υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση, συνέπεια της αλατοκορτικοειδούς δράσης της κορτιζόλης^{3,4,7}.

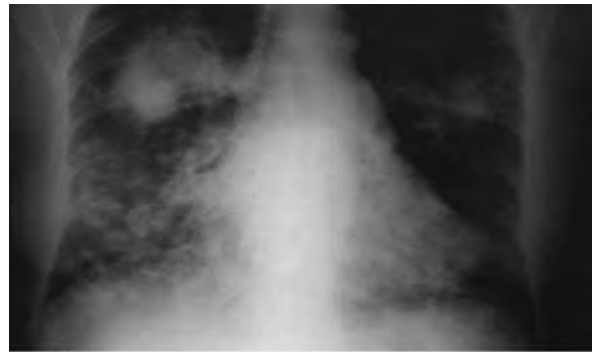
Μια ανάλογη περίπτωση ασθενούς περιγράφεται στη συνέχεια, με βαριά ανθεκτική υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση, αποτέλεσμα της έκτοπης παραγωγής ACTH από TC με πολλαπλές αμφοτερόπλευρες πνευμονικές εντοπίσεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ασθενής 58 ετών, προσκομίσθηκε στο τμήμα επείγοντων, με επιτεινόμενο αίσθημα δύσπνοιας αρχόμενο από 24ώρου. Η ασθενής ήταν απύρετη, με έντονη μυϊκή αδυναμία, ιδίως των κάτω άκρων και ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ιδίως στον δεξιό πνεύμονα. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος παρουσιάζεται παρακάτω (Πίν. 2).

Αρχικά η ασθενής αντιμετωπίστηκε ως πάσχουσα από λοίμωξη του αναπνευστικού και τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης (500 mg/12h). Στον απεικονιστικό επανέλεγχο μετά 7 ημέρες, ενώ η ίδια ήταν κλινικά βελτιωμένη και με τους δείκτες φλεγμονής σε πτωτική πορεία, διαπιστώθηκε υποχώρηση της κεντρικής πνευμονικής διήθησης, ενώ οι διάχυτες μικρότερες παρέμεναν οι ίδιες (όμοια ακτινολογική εικόνα υπήρχε και σε ακτινογραφία θώρακος προ διμήνου την οποία είχε κάνει η ασθενής στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας) (Εικ. 1).

Η εμμένουσα και ανθεκτική υποκαλιαιμία με την συνολικό μεταβολική αλκάλωση, προσανατόλισαν προς την έκτοπη



Εικ. 1. Rθ θώρακος αριστερά πριν από τη θεραπεία με λεβοφλοξασίνη όπου απεικονίζονται διάσπαρτες πνευμονικές διηθήσεις άμφω, η μεγαλύτερη στο δεξιό άνω λοβό, και δεξιά μετά τη θεραπεία με λεβοφλοξασίνη.

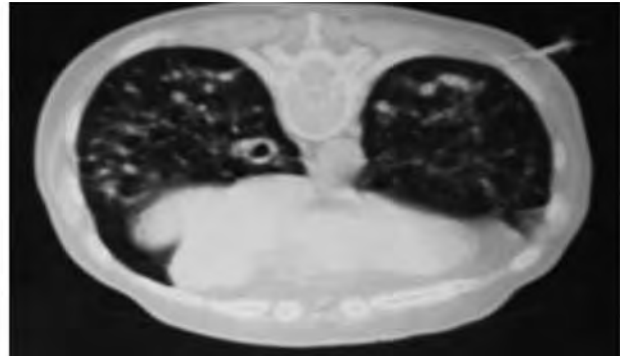
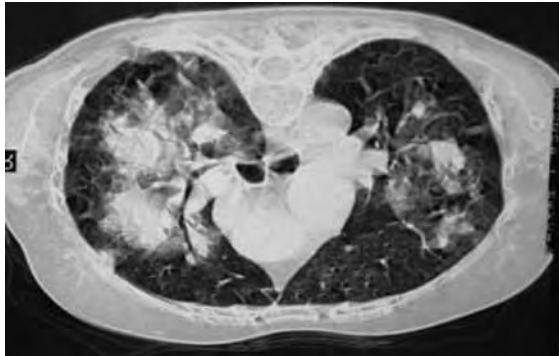
παραγωγή ACTH, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από περαιτέρω έλεγχο (Πίν. 3). Η MRI επινεφριδίων και υπόφυσης ήταν φυσιολογικές. Η ασθενής υποβλήθηκε σε ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με In-111-Octreotide (Octreoscan) που ήταν αρνητικό. Ακολούθησε νέα HRCT θώρακος και κατευθυνόμενη διατοιχωματική βιοψία πνεύμονος (Εικ. 2). Τα μικροσκοπικά ευρήματα αυτής, ιστολογικά (Εικ. 3) και ανοσοϊστοχημικά, ήταν συμβατά με εστία νευροενδοκρινικού όγκου τύ-

Πίνακας 2. Αποτελέσματα αρχικού εργαστηριακού ελέγχου

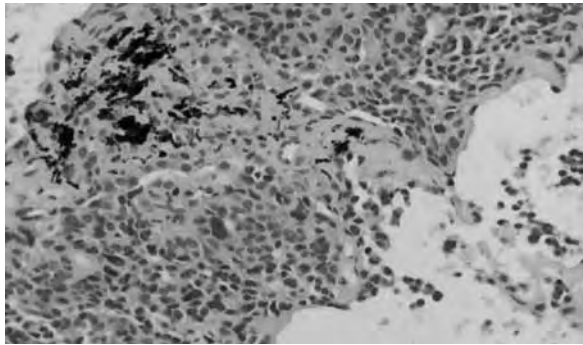
Γλυκόζη αίματος	378 mg/dl (Φ.Τ. 70-11 mg/dl)
Κάλιο αίματος	2.11 mmol/l (Φ.Τ. 3,5-5 mmol/l)
Λευκά αιμοσφαίρια αίματος	3940/μl (Φ.Τ. 4.000-11.000/μl)
	Ουδετερόφιλα: 86,1% (Φ.Τ. 40-75%)
	Λεμφοκύτταρα: 9,2% (Φ.Τ. 20-40%)
ΤΚΕ:	92 mm/1η h (Φ.Τ. <20 mm/1η h)
CRP:	26,3 mg/dl (Φ.Τ. <0,5 mg/dl)
PH αρτηριακού αίματος:	7,529 (Φ.Τ. 7,35-7,45)
PCO ₂ αρτηριακού αίματος:	58,1 mmHg (Φ.Τ. <40 mmHg)
PO ₂ αρτηριακού αίματος:	55,2 mmHg (Φ.Τ. >60 mmHg)

Πίνακας 3. Εργαστηριακά αποτελέσματα ενδοκρινολογικού ελέγχου

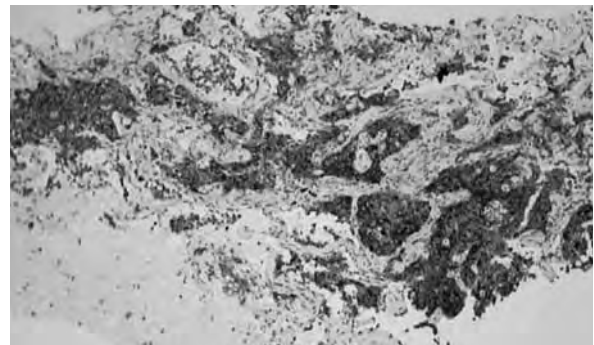
HCO ₃ αρτηριακού αίματος	47,3 mmol/l (Φ.Τ. 22-24 mmol/l)
Κορτιζόλη ορού (πρωί)	75,9 µg/dl (Φ.Τ. 5-25 µg/dl)
Κορτιζόλη ορού (βράδυ)	66 µg/dl (Φ.Τ. 2,5-12,5 µg/dl)
ACTH ορού	187 pg/dl (Φ.Τ. 0-46 pg/dl)
Μεγάλη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη	78,7 µg/d (αρνητική)
Χρωμογρανίνη Α	221 u/l (Φ.Τ. 2-18 u/l)
5-HIAA ούρων	13 mg/24h (Φ.Τ. 2-6 mg/24h)



Εικ. 2. HRCT θώρακος αριστερά πριν από τη θεραπεία με λεβοφλοξασίνη όπου απεικονίζονται διάσπαρτες πνευμονικές διηθήσεις άμφω, μερικές με αεροβρογχόγραμμα, χωρίς παθολογικούς λεμφαδένες. HRCT δεξιά μετά τη θεραπεία με λεβοφλοξασίνη και διαθωρακική βιοψία πνεύμονος.

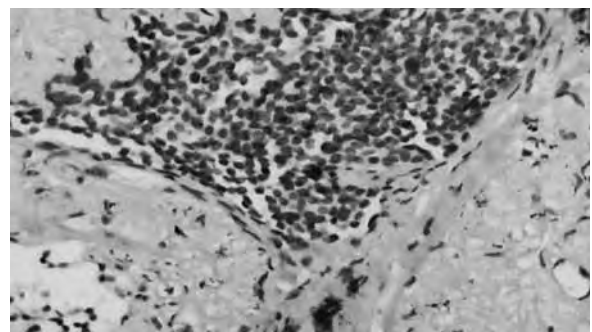


Εικ. 3. Ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων καρκινοειδούς όγκου με δοκιδώδη-ροζετοειδή διάταξη (χαρακτηριστικά για τυπικό καρκινοειδές) (χρώση H&E, X400).



Εικ. 4. Ανοσοϊστοχημική χρώση για τη χρωμογρανίνη (X100).

που TC, καθώς τα κύτταρα ήταν θετικά στη χρωμογρανίνη Α (Εικ. 4) και την συναπτοφυσίνη, ενώ ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 ήταν μικρότερος του 1% (Εικ. 5). Η ασθενής ανταποκρίθηκε στην αγωγή με κετοκοναζόλη (200 mg /24h p.o.) με διατήρηση του επιπέδου καλίου ορού σε φυσιολογικά επίπεδα (πριν τη χρήση κετοκοναζόλης απαιτούνταν ημερησίως 147,4 mEq K⁺ i.v., 18,72 g γλυκονικό ασβέστιο p.o. και 300 mg σπιρονολακτόνης p.o. για την αντιμετώπιση της ιδιαίτερα ανθεκτικής υποκαλιαιμίας). Η εμφάνιση όμως σημαντικής αύξησης των ηπατικών και χολοστατικών ενζύμων κατέστησε επισφαλή την συνέχιση της αγωγής. Ακολούθως, και ενώ η ασθενής λάμβανε ολική παρεντερική θέρψη προς αντιμετώπιση τόσο της γενικευμένης καχεξίας αλλά και με προοπτική αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής, πα-



Εικ. 5. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 (X400).

ρουσίασε επιδείνωση της κατάστασής της με σημεία παρανεπλασματικής νευροπάθειας. Τελικώς η ασθενής κατέληξε από ενδονοσοκομειακή πνευμονία και σηψαιμία (στην καλλιέργεια αίματος απομονώθηκε πολυανθεκτική *Klebsiella Pneumoniae*) παρά την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβίωσης (piperacillin/tazobactam 4,5 gr/8h i.v.).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Cushing, το κλινικό σύνδρομο που οφείλεται στην υπερκορτιζολαιμία, διακρίνεται σε εξωγενές και ενδογενές. Στο εξωγενές έχουμε έξωθεν χορήγηση μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών, ενώ στο ενδογενές έχουμε μεγάλη επινεφριδιακή παραγωγή κορτιζόλης. Η δεύτερη μπορεί να είναι ανεξάρτητη της ACTH (όπως στο αδένωμα ή την υπερπλασία των επινεφριδίων) ή να οφείλεται σε υπερπαραγωγή ACTH. Στο αδένωμα της υπόφυσης (νόσος Cushing), που αποτελεί την αιτία περίπου του 50% του συνδρόμου Cushing, η ACTH δεν ξεπερνά συνήθως τα 150 pg/dl. Αντιθέτως στην έκτοπη παραγωγή ACTH (από μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, φαιοχρωμοκύτωμα, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, καρκινοειδείς όγκους κυρίως του θύμου και των βρόγχων) λόγω ενεργοποίησης του γονιδίου της προοπιομελανοκορτίνης, του πρόδρομου μορίου της ACTH, απελευθερώνονται συνήθως μεγαλύτερες ποσότητες που μπορεί να αγγίξουν τα 500 pg/dl^{1,8,9}. Αποτέλεσμα της απότομης ανόδου ACTH και κορτιζόλης στα νοσήματα αυτά είναι πιθανή η μη ανάπτυξη όλης της κλινικής σημειολογίας του CS. Έτσι σε μια μετανάλυση 19 case reports με CS σχετιζόμενο με βρογχικό καρκινοειδές, τα κύρια συμπτώματα ήταν αρτηριακή υπέρταση, αδυναμία και υποκαλιαιμία, ενώ συχνές ήταν οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα^{1,10}. Η υποκαλιαιμία που και στην δική μας περίπτωση ήταν πολύ ανθεκτική, οφείλεται στην αλατοκορτικοειδή δράση της κορτιζόλης που υπό κανονικές συνθήκες αποτελεί μόλις το 0,4% της δράσης της αλδοστερόνης. Η κορτιζόλη έχει την ίδια συγγένεια με την αλδοστερόνη στους υποδοχείς δράσης της στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, αλλά η παρουσία εκεί της 11-β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογονάσης (11-β-HSDH) την μετατρέπει στην αδρανή κορτιζόνη. Όταν όμως η συγκέντρωση της κορτιζόλης είναι μεγάλη, αυτή η μετατροπή δεν επαρκεί, ασκείται η δράση στους υποδοχείς με αποτέλεσμα υπερκαλιουρία και υποκαλιαιμία^{11,12}. Επιπροσθέτως και κάποια άλλα γλυκοκορτικοειδή, όπως η δεσοξυκορτικοστερόνη και η κορτικοστερόνη φαίνεται να συμμετέχουν

στην υποκαλιαιμία¹³.

Για τα καρκινοειδή των βρόγχων δεν υπάρχουν ειδικές βιοχημικές εξετάσεις που να αποδεικνύουν την ύπαρξή τους. Συνήθως προσδιορίζεται το 5-υδροξυινδολοξικό οξύ (5-HIAA) στα ούρα, ένα προϊόν καταβολισμού της σεροτονίνης. Το 5-HIAA έχει ευαισθησία 73% και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου. Επίσης, τα επίπεδα της χρωμογρανίνης-A στον ορό είναι αυξημένα στο 56-100% ασθενών με καρκινοειδείς όγκους, ενώ η αύξηση εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου⁵. Η χρωμογρανίνη-A, μια γλυκοπρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση και έκκριση νευροενδοκρινικών ουσιών από τα κυτίδια των νευροενδοκρινικών κυττάρων, χρησιμοποιείται και ως δείκτης πορείας της νόσου^{3,14}. Από τις απεικονιστικές μεθόδους η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) αποτελεί την κύρια εξέταση διερεύνησης πιθανών βρογχοπνευμονικών νεοπλασιών, ενώ σημαντική μέθοδος εντόπισης καρκινοειδών όγκων είναι το ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με Indium-111-octreotide (octreoscan). Το octreoscan έχει ευαισθησία 73-89% για τα καρκινοειδή και βασίζεται στο γεγονός ότι οι όγκοι πολύ συχνά υπερεκφράζουν υποδοχείς με υψηλή συγγένεια με την σωματοστατίνη. Από τους πέντε τύπους των υποδοχέων της σωματοστατίνης (sst1-5) η ραδιοσημασμένη οκτρεοτρίδη συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τους sst2 και sst5, με χαμηλότερη συγγένεια με τους sst3 και με πολύ χαμηλή συγγένεια με τους sst1 και sst4^{4,5,15}. Επίσης, για την εντόπιση όγκων χρησιμοποιείται το PET με 18 Fluorodeoxyglucose (18FDG-PET) στηριζόμενο στο ότι τα κακοήθη κύτταρα έχουν υψηλότερο μεταβολισμό από τα καλοήθη. Τα καρκινοειδή των βρόγχων όμως αν και αγγειοβριθή δεν έχουν αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα στο PET-SCAN και μπορεί λανθασμένα να εκληφθούν ως καλοήθη. Η διάγνωση τελικά τίθεται από τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά αποτελέσματα της βιοψίας. Αυτή λαμβάνεται είτε ενδοβρογχικά στην περίπτωση κεντρικής εντόπισης κατά τη διάρκεια βρογχοσκόπησης, είτε θωρακικά διατοίχωματικά στην περίπτωση περιφερικής εντόπισης. Ενίοτε διενεργείται ανοιχτή χειρουργική εντόπιση^{3,4}. Η χειρουργική εξαίρεση των καρκινοειδών είναι η θεραπεία εκλογής καθώς δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία. Η λοβεκτομή είναι η συχνότερη επέμβαση και ακολουθούν η βρογχοπλαστική, η διλοβεκτομή, η τμηματική εκτομή και η πνευμονεκτομή. Βασικό κριτήριο είναι

η εντόπιση του όγκου, η διασπορά αυτού όπως και ο τύπος καθώς και τα TC έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τα AC. Η πενταετής επιβίωση για τα άτυπα καρκινοειδή αγγίζει το 91% ενώ για τα άτυπα το 88%. Ομοίως η δεκαετής επιβίωση για τα άτυπα προσεγγίζει το 91% ενώ για τα άτυπα μόλις το 44%^{3,16}. Εάν δεν είναι εφικτή η αφαίρεση, η υπερκορτιζολαιμία αντιμετωπίζεται με χειρουργική ή χημική επινεφριδεκτομή. Στην πρώτη περίπτωση, εφόσον η κλινική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, εφαρμόζεται αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιούνται φάρμακα που καταστέλλουν την έκκριση της κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων, όπως είναι η κετοκοναζόλη (600-1200 mg/24h), ένας αναστολέας του ενζύμου 11-β-υδροξυλάση που συμμετέχει στη στεροειδογένεση. Επιπλέον η μιτοτάνη, ένα ισομερές του εντομοκτόνου DDT (2-3 g/24h) και οι αποκλειστές της στεροειδικής σύνθεσης, αμινογλουτεθιμίδη (1 g/24h) και μετυραπόνη (2-3 g/24h), μπορεί να είναι αποτελεσματικά μεμονωμένα ή σε συνδυασμό στο 70% περίπου των ασθενών. Επιπλέον, επικουρικά δρα και η σπιρονολακτόνη καθώς αποκλείει τους αλατοκορτικοειδείς υποδοχείς στον άπω νεφρώνα εμποδίζοντας τη δράση της κορτιζόλης^{9,17,18}.

Στη δική μας περίπτωση μετά τη διάγνωση του TC και καθώς λόγω των πολλαπλών εντοπίσεων δεν επιδεχόταν εξαίρεση, προβήκαμε σε χημική επινεφριδεκτομή με χορήγηση κετοκοναζόλης. Υπήρξε ανταπόκριση με σταθεροποίηση των τιμών του καλίου σε φυσιολογικά πλαίσια, αλλά η κατάσταση επεπλάκη με ηπατοτοξικότητα. Η ασθενής ανέπτυξε στην συνέχεια σοβαρή παρανεοπλασματική νευροπάθεια και καχεξία, και τελικώς κατέληξε από ενδονοσοκομειακή πνευμονία και σηψαιμία.

ABSTRACT

Karagianni D, Baltzis D, Tsiotsia E, Kourkoumbas V, Milionis G, Kintiraki E, Sion M. Neuroendocrine carcinoid malignancy presented as bilateral peripheral pulmonary nodules. *Hell Iatr* 2010, 76: 210-215.

Pulmonary carcinoids are neuroendocrine malignant neoplasms, accounting for 1-5% of all lung tumors. Presentation of these tumors as bilateral peripheral pulmonary nodules, is extremely rare. We describe a 58 year-old female patient admitted due to peripheral muscle weakness, fever and weight loss. On admission she had alkalemia (pH: 7.529) and se-

vere hypokalemia (serum potassium: 2,11 mmol/l). Hypercortisolemia resistant to the high-dose dexamethasone suppression test, as well as high serum ACTH (187 pg/dl), raised suspicion of ectopic ACTH secretion. Octreoscan was negative. Chest X-ray and High Resolution Computed Tomography revealed multiple peripheral pulmonary nodules in both lungs. The nodules were also present in a chest X-ray performed six months prior to admission. Histopathology via transthoracic needle biopsy revealed a neuroendocrine tumor of typical carcinoid type, that stained positive for chromogranin A, synaptophysin and ki67 <1%. Hypokalemia was successfully treated with ketoconazole initially; however treatment was discontinued due to hepatotoxicity. The patient developed severe paraneoplastic neuropathy and cachexia; she died after being further complicated by nosocomial pneumonia.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Matos LL, Trufelli DC, das Neves-Pereira JC, et al. Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: report of two cases and literature review. *Lung Cancer* 2006, 53: 381-6.
2. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Respir J* 2001, 18: 1059-68.
3. Hage J, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk CA, van den Bosch JMM. Update in Pulmonary Carcinoid Tumors: A Review Article. *Ann Surg Oncol* 2003, 10: 697-704.
4. Mancini MC. Carcinoid lung tumors article last updated: Jun 28, 2006 eMedicine. *Thoracic Surgery*.
5. Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Greek Edition, Athens: Parisiannos S.A. 2005, 2398, 2400: 2404-05.
6. Ozbey N, Bozbora A, Kalayci G, et al. Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin secretion by multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type. *J Endocrinol Invest* 2000, 23: 536-41.
7. Minna JD. Lung Neoplasms. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Greek Edition, Athens: Parisiannos S.A. 2005, 557.
8. Jameson JL, Jonson BE. Paraneoplastic Syndromes. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Greek Edition, Athens: Parisiannos S.A. 2005, 614-15.
9. Aniszewski JP, Young Jr WF, Thomson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001, 25: 934-40.
10. Amer KMA, Ibratin NBN, Forrester-Wood CP, et al. Lung carcinoid related Cushing's syndrome: report of three cases and review of the literature. *Postgrad Med J*

- 2001, 77: 464-7.
11. *Konstantinidis A, Elisaf M, Panteli K, Constantopoulos S.* Severe muscle weakness due to hypokalemia as a manifestation of small-cell carcinoma. *Respiration* 1999, 66: 269-72.
 12. *Clore J, Schoolwerth A, Watlington CO.* When is cortisol a mineralocorticoid? (editorial review). *Kidney Int* 1992, 42: 1297-308.
 13. *Schambelan M, Slaton PE, Biglieri EG.* Mineralocorticoid production in hyperadrenocorticism: Role in pathogenesis of hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 1971, 51: 299-303.
 14. *Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al.* Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 2622-8.
 15. *Bhatia PD, Fung K, Edmonds M, et al.* A case of bronchopulmonary carcinoid tumor: the role of octreotide scanning in localization of an ectopic source of ACTH. *J Hosp Med* 2006, 1: 312-6
 16. *Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, et al.* Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008, 7: 415-8.
 17. *Melmed S, Jameson JL.* Disorders of the anterior Pituitary and hypothalamus. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Greek Edition, Athens: Parisiannos S.A. 2005, 2256.
 18. *Loli P, Berseli ME, Tagliaferri M.* Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 1365-8.

Αλληλογραφία:

Δ. Καραγιάννη
Κερασούντος 3 – Καλαμαριά
551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Karagianni
3, Kerasountos St – Kalamaria
551 32 Thessaloniki
Greece

Νόσος Kikuchi-Fujimoto σε νεαρή γυναίκα με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια

Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χ. Νικολαΐδου¹, Ε. Γουρίδου², Ε. Μανδαλά³, Ι. Βενιζέλος⁴,
Γ. Ηλονίδης³, Γ. Μπουντούρης³

¹ Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας

² Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο Άγιος Παύλος, Θεσσαλονίκη

³ Δ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

⁴ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται η περίπτωση νεαρής γυναίκας με συμπτώματα επώδυνης τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας, πυρετό, γριππώδη συνδρομή και δερματικό εξάνθημα. Αρχικά, η νόσος αντιμετωπίστηκε ως λοιμώδους αιτιολογίας, χωρίς υποχώρηση των συμπτωμάτων ή βελτίωση της κλινικής κατάστασης της ασθενούς. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος και η αξονική τομογραφία επιβεβαίωσαν την αμφοτερόπλευρη τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Ακολούθησε βιοψία λεμφαδένα, η οποία και έθεσε τη διάγνωση της νόσου Kikuchi-Fujimoto (Kikuchi-Fujimoto disease, KFD). Η KFD, ή αλλιώς ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα είναι μια σπάνια

νόσος, άγνωστης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από τραχηλική –ή σπάνια γενικευμένη– λεμφαδενοπάθεια και συνήθως συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό και γριππώδη συνδρομή. Περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία από τους Kikuchi, Fujimoto και συνεργάτες το 1972. Έκτοτε, έχει αναγνωριστεί και περιγραφτεί παγκοσμίως, με μια αυξημένη συχνότητα στο γυναικείο πληθυσμό. Η νόσος ακολουθεί μια καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη πορεία. Υποτροπή της KFD, η οποία παρατηρήθηκε στην ασθενή μας, αποτελεί σπάνιο φαινόμενο.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 216 - 220.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα, είναι μια σπάνια, καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη νόσος, γνωστή και με τα ονόματα των Ιαπώνων ερευνητών Kikuchi και Fujimoto (Kikuchi-Fujimoto disease, KFD) που την πρωτοπεριέγραψαν το 1972. Προσβάλλει κυρίως τους τραχηλικούς λεμφαδένες (η συμμετοχή άλλων ομάδων λεμφαδένων ή εξωλεμφαδενικών θέσεων δεν είναι συχνή)¹⁻³ και αφορά συνήθως ενήλικες, ηλικίας μικρότερης των 40 ετών (εύρος ηλικιών από 19 μηνών έως 80 ετών), με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες (λόγος γυ-

ναικών προς άνδρες 1,1:1 έως και 4:1)^{1,2,4,5}.

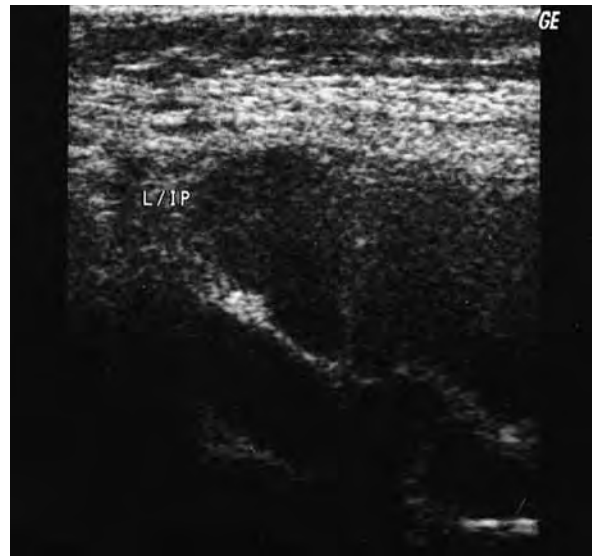
Η KFD παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή, αλλά έχει καταγραφεί κυρίως σε άτομα ασιατικής καταγωγής^{1,6}. Λίγες μόνο περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στο Δυτικό ημισφαίριο^{2,5,7-9}. Περιγράφεται περίπτωση KFD σε νεαρή γυναίκα με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, γριππώδη συνδρομή και δερματικό εξάνθημα, η οποία μάλιστα παρουσίασε υποτροπή μετά την πλήρη ίασή της, κάτι που αναφέρεται σπάνια στη διεθνή βιβλιογραφία. Σκοπός είναι η αναγνώριση της νόσου ως αιτίου τραχηλικής –κυρίως– λεμφαδενοπάθειας και η αποφυγή δια-

γνωστικών και θεραπευτικών λαθών, αφού όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, πολλές φορές η ΚFD αντιμετώπιζεται ως εκδήλωση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου ή ως κακόηθες λέμφωμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, 27 ετών, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω επώδυνης τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας, πυρετού (έως 38,5°C), φαρυγγωδυνίας, μυαλγιών, ναυτίας και εύκολης κόπωσης από 15ημέρου. Ανέφερε επίσης κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στην αριστερή τραχηλική χώρα, το οποίο είχε υποχωρήσει. Είχε επισκέψει τον οικογενειακό της γιατρό και είχε λάβει κεφοροξίμη για οκτώ ημέρες, με προσωρινή ύφεση των συμπτωμάτων.

Κατά την κλινική εξέταση παρουσίαζε μια ομάδα διογκωμένων, ευκίνητων, επώδυνων και υπόσκληρων λεμφαδένων στην αριστερή πλάγια και στην οπίσθια τραχηλική χώρα. Οι μασχαιαίοι, οι βουβωνικοί λεμφαδένες, το ήπαρ και ο σπλήνας δεν ψηλαφώνταν. Η ασθενής παρουσίαζε επίσης έλκη στα χείλη και στη στοματική κοιλότητα, καθώς και διαβρώσεις στα χείλη. Από τον εργαστηριακό έλεγχο (Πίν. 1) διαπιστώθηκε ήπια λευκοπενία, αναιμία, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων και μικρή άνοδος της τιμής της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein). Το Monotest, αλλά και τα ειδικά EBV-VCA (Epstein-Barr Virus-Viral Capsid Antigen) IgM αντισώματα ελέγχθηκαν αρνητικά. Ο τίτλος ASO (Anti-Streptolysin O) ήταν σχετικά υψηλός, αλλά δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση. Τα αντισώματα έναντι τοξοπλάσματος (IgG, IgM) και κυτταρομεγαλοϊού (IgM) ήταν αρνητικά, το ίδιο και η δερμοαντίδραση Mantoux για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και αρνητικά αντισώματα έναντι διπλής αλυσού DNA (anti-dsDNA), χωρίς άλλα παθολογικά στοιχεία. Έλεγχος με υπερηχογράφημα έδειξε διογκωμένους λεμφαδένες με φλεγμονώδεις χαρακτηριστές στην αριστερή υπογνάθια χώρα και η αξονική τομογραφία αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη λεμφαδενοπάθεια, εντονότερη στο αριστερό



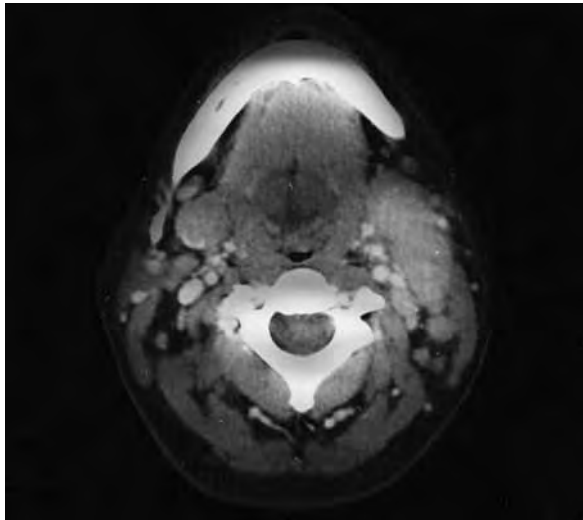
Εικ. 1. Υπερηχοτομογράφημα τραχηλικής χώρας: υποηχοϊκά μορφώματα-λεμφαδένες με παρουσία φλεγμονής.

οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο (Εικ. 1 και 2), ενώ αποκλείστηκε η προσβολή των μασχαιαίων, θωρακικών, κοιλιακών και βουβωνικών λεμφαδένων.

Η ασθενής τέθηκε αρχικά σε παρακολούθηση και εν συνεχεία έλαβε από του στόματος αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία (συνδυασμός αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος), χωρίς υποχώρηση της τραχηλικής διόγκωσης ή του πυρετού (έως 38,2°C). Αποφασίστηκε η βιοψία και η ιστολογική εξέταση λεμφαδένα από την αριστερή οπίσθια τραχηλική χώρα. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν χαρακτηριστικά της ΚFD: Διαταραχή της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα, με λίγα εναπομείναντα λεμφοειδή θυλάκια, νεκρωτικές περιοχές με πυρηνικά αποτρίμματα (debris), άφθονα T-κύτταρα (κυρίως CD8+, λιγότερα CD4+), παρουσία ιστοκυττάρων και απουσία ουδετερόφιλων (Εικ. 3). Αφού τέθηκε η διάγνωση, η ασθενής έλαβε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη με πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας. Παρά ταύτα, σε επανέλεγχο,

Πίνακας 1. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα της ασθενούς την ημέρα εισαγωγής στο Νοσοκομείο, την ημέρα εξόδου (10^η ημέρα) και κατά την υποτροπή (2^{ος} μήνας). Φ.Τ.= φυσιολογικές τιμές

Εργαστηριακές παράμετροι	Ημέρα εισαγωγής	10 ^η ημέρα	2 ^{ος} μήνας
Λευκοκύτταρα (K/mL) (Φ.Τ. 4,00 - 10,80)	4,40	3,31	3,54
Ουδετερόφιλα Πολυμορφοπύρηνια (%)	63,7	57,1	51,7
Λεμφοκύτταρα (%)	31,1	34,4	39,5
Ht (%) (Φ.Τ. 36,0 - 47,0)	38,4	36,6	35,7
Hb (g/dL) (Φ.Τ. 11,5 - 16,5)	12,7	11,8	11,9
Απόλυτος αριθμός ερυθροκυττάρων (M/mL) (Φ.Τ. 3,90 - 5,50)	4,41	4,18	4,24
TKE (mm/h)	55	63	29
CRP (mg/L)	9,08	5,83	<3,19
EBV-VCA IgM	αρνητικά	αρνητικά	
ANA (HEP-2)	θετικά 1/320		θετικά 1/320
anti-dsDNA	αρνητικά		αρνητικά



Εικ. 2. Αξονική Τομογραφία: αμφοτερόπλευρη λεμφαδενοπάθεια, κυρίως στο αριστερό οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο.

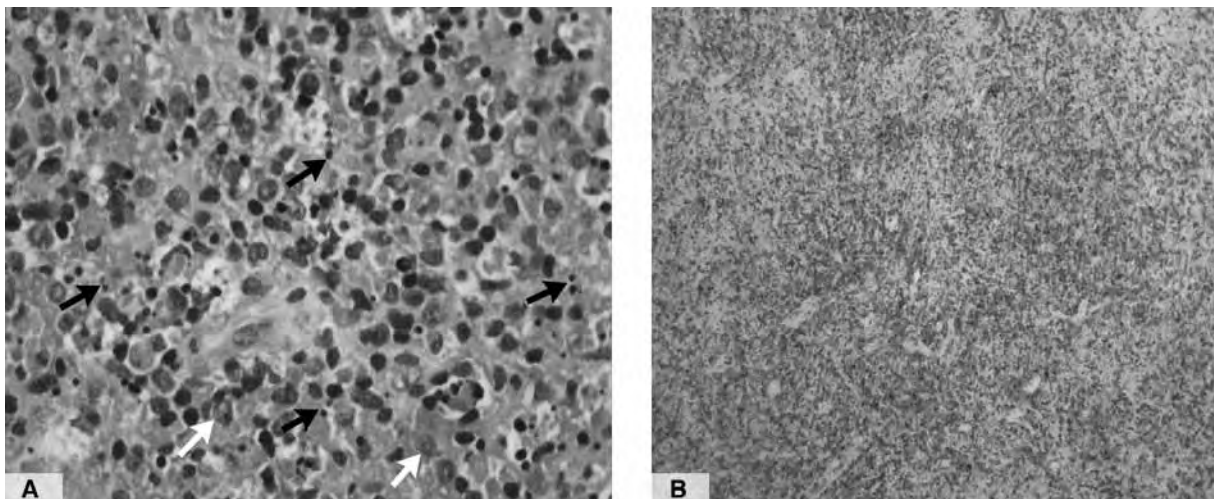
8 εβδομάδες μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο, παρουσίαζε επανεμφάνιση του πυρετού και λεμφαδενοπάθεια. Τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου ήταν παρόμοια με αυτά της εισαγωγής (Πίν. 1). Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από 2 εβδομάδες, αφού τέθηκε σε θεραπεία με αντιπυρετικά και ανάπαυση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Kikuchi-Fujimoto είναι μια σπάνια, αυτοπεριοριζόμενη λεμφαδενίτιδα με οξεία ή υποξεία έναρξη και προοδευτική εγκατάσταση της νόσου εντός δύο ή τριών εβδομάδων. Προσβάλλει πιο συχνά τους τραχηλικούς λεμφαδένες και κυρίως αυτούς του οπίσθιου τραχηλικού τριγώνου, όπως και

στη δική μας περίπτωση. Εκδηλώνεται συνήθως ετερόπλευρα, αλλά μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή σπάνια γενικευμένη. Οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες έχουν διαστάσεις μεταξύ 0,5 και 4 εκατοστά, ενώ μπορεί περιστασιακά να ξεπερνούν τα 6 εκατοστά^{1,3,6}. Οι λεμφαδένες περιγράφονται τις περισσότερες φορές ως ελαφρά επώδυνοι, παρόλο που πολλοί ασθενείς (έως 59%) παραπονούνται για επώδυνη λεμφαδενοπάθεια¹. Τα συνοδά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν πυρετό, και λιγότερο συχνά κεφαλαλγία, ναυτία, κόπωση, φαρυγγωδυνία, αρθραλγίες, μυαλγίες και νυκτερινή εφίδρωση. Δερματικές εκδηλώσεις, όπως στην ασθενή μας, δεν είναι σπάνιες (μέχρι 40%)⁹, και περιλαμβάνουν ερύθημα ενίοτε πολύμορφο, όζους, βλατίδες, πολύμορφο ερύθημα, ερυθριματώδεις κηλιδοβλατιδώδεις βλάβες και άλλες δερματικές αλλοιώσεις^{1,9}. Έχουν περιγραφεί και σπάνιες εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις, όπως προσβολή του μυελού των οστών, των αρθρώσεων, του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών και των επινεφριδίων, ηπατοσπληνομεγαλία και ηπατική δυσλειτουργία, ή ακόμα και άσηπτη μηνιγγίτιδα^{1,2,4,5,10}. Η υποτροπή της KFD δεν είναι συχνό φαινόμενο (3-4% των περιπτώσεων) και θάνατοι σχετιζόμενοι με τη νόσο είναι πολύ σπάνιοι¹.

Η αιτιολογία της KFD παραμένει αδιευκρίνιστη, παρόλο που έχουν προταθεί διάφοροι φλεγμονώδεις παράγοντες και αυτοάνοσοι μηχανισμοί. Η καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη πορεία της νόσου, η συχνή παρουσία συμπτωμάτων παρόμοιων με αυτά μιας λοίμωξης του ανώτερου αναπνευ-



Εικ. 3. Ιστοπαθολογικά ευρήματα σε λεμφαδένα του οπίσθιου τραχηλικού τριγώνου. A: νεκρωτικές περιοχές, άφθονα πυρηνικά αποτομίματα (μαύρα βέλη), ιστοκύτταρα (λευκά βέλη) (H & E x400). B: διαταραγμένη αρχιτεκτονική του λεμφαδένα (ανοσοϊστοχημεία για CD8+ T-κύτταρα x100).

στικού συστήματος, καθώς και το συχνό εύρημα άτυπων περιφερικών λευκοκυττάρων συνηγορούν υπέρ λοιμώδους αιτιολογίας. Ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες έχουν προταθεί ο EBV, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ανθρωπίνος ερπητοϊός 6 και 8, ο παρβοϊός B19, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1), το *Toxoplasma gondii*, η *Yersinia enterocolitica* και η *Bartonella henselae*^{1,4,6}. Μελέτες για το ρόλο του EBV ως πιθανού αιτίου της KFD έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα⁴. Από την άλλη, η καταγραφόμενη συσχέτιση με τον ΣΕΛ, καθώς και τα παρόμοια ιστολογικά και υπερηχογραφικά ευρήματα, προτείνουν ένα πιθανό αυτοάνοσο μηχανισμό για την KFD^{1,3,5,6,9}. Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία, η οποία συμβιβάζει τις παραπάνω, η KFD εκδηλώνεται όταν ένας ή περισσότεροι λοιμογόνοι παράγοντες προκαλούν υπερβολική αντίδραση του ανοσιακού συστήματος, μεσολαβούμενη από τα T-λεμφοκύτταρα, σε γενετικά ευπαθή άτομα⁶.

Σε ασθενείς με KFD τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου είναι συνήθως φυσιολογικά και μη ειδικά. Παρόλ' αυτά, ήπια λευκοπενία, άτυπα λευκά αιμοσφαίρια στην περιφέρεια, αυξημένα επίπεδα TKE και CRP, αναιμία και πιθανή αύξηση των αμινοτρανσφερασών ή της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH) - σε περίπτωση ηπατικής προσβολής - μπορεί να παρατηρηθούν^{1,2,4}.

Η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται με βιοψία των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Τα ειδικά ιστοπαθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν παραφλοϊώδη εστιακή νέκρωση με άφθονα πυρηνικά αποτρίμματα, άτυπα μονοπύρνα με ανώμαλους πυρήνες, και ιστοκύτταρα διαφόρων τύπων στην περιφέρεια των νεκρωτικών περιοχών (ιστιοκύτταρα σε σχήμα μισοφέγγαρου, πλασματοκυτταροειδή μονοκύτταρα, μικρά λεμφοκύτταρα και ανοσοβλάστες). Ανοσοϊστοχημικά, υπερέχουν τα T-κύτταρα (CD8+ και CD4+), ενώ τα B-κύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer, NK) παρατηρούνται σε μικρή αναλογία. Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι ουδετερόφιλα, πλασματοκύτταρα και γιγαντιαία κύτταρα με πολλαπλούς πυρήνες είναι απόντα, ενώ τα πλασματοκύτταρα σπάνια. Η KFD έχει κατηγοριοποιηθεί σε τρεις ιστολογικούς υπότυπους: Παραγωγικός-proliferative, νεκρωτικός-necrotizing και ξανθωματικός-xanthomatous, οι οποίοι θεωρούνται ως εξελικτικά στάδια της νόσου, αλλά θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα διαφορετικών αιτιολογικών παραγόντων^{1,4,7-9}. Τα ευρήματα από τον υπερηχογραφικό έλεγχο, την

αξονική τομογραφία, καθώς και από την βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) είναι μη ειδικά.

Παρότι σπάνια, η νόσος Kikuchi-Fujimoto πρέπει πάντα να θεωρείται ως πιθανή αιτία σε περίπτωση λεμφαδενικής διόγκωσης και κυρίως των τραχηλικών λεμφαδένων. Η διαφορική διάγνωση της νόσου περιλαμβάνει το ΣΕΛ, το λέμφωμα, τη φυματίωση, την τοξοπλάσωση, τη λεμφαδενίτιδα που σχετίζεται με τον απλό έρπητα, τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, τη νόσο εξ' ονύχων γαλής, τη νόσο Kawasaki και το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα^{1,2,6}. Πρέπει να σημειωθεί ότι η KFD παρουσιάζει κάποια κοινά κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα με το ΣΕΛ. Οι ασθενείς με KFD μπορεί να έχουν θετικά τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), τους ρευματοειδείς παράγοντες (RF), την αντι-ριβονουκλεοπρωτεΐνη και το αντιπηκτικό του λύκου^{2,8}. Η διαφορική διάγνωση των δύο νόσων βασίζεται στην καλοήγη πορεία και την αυτόματη ίαση σε σχέση με την απουσία σωματίων αιματοξυλίνης, πλασματοκυττάρων και ουδετερόφιλων, καθώς και την αφθονία T-λεμφοκυττάρων στο ιστολογικό παρασκεύασμα στην KFD. Όμως, η σχέση μεταξύ KFD και ΣΕΛ παραμένει ασαφής. Στη διεθνή βιβλιογραφία η διάγνωση της KFD μπορεί να προηγείται, να έπεται ή ακόμα να συμπίπτει με τη διάγνωση του ΣΕΛ. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με KFD, οι οποίοι τελικά ανέπτυξαν ΣΕΛ^{1,7,8}. Τα συμπτώματα της KFD και μερικές φορές και κάποια από τα ιστολογικά της ευρήματα (πιθανή παρουσία κυτταρικής ατυπίας) μπορεί να οδηγήσουν στη λανθασμένη διάγνωση λεμφώματος Hodgkin. Η παρουσία αντιδραστικών ιστοκυττάρων, ο μικρός ρυθμός μιτώσεων και η απουσία κυττάρων Reed-Sternberg οδηγούν τη διάγνωση προς την KFD^{1,6}. Οι ασθενείς με KFD δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος.

Η θεραπεία της KFD είναι συμπτωματική, και περιλαμβάνει μη στεροειδείς, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και ανάπαυση, δεδομένου ότι η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σπάνια, σε περιπτώσεις σοβαρής εξωλεμφαδενικής εντόπισης, γενικευμένη νόσο ή επιμονή των συμπτωμάτων^{2,6}.

Συμπερασματικά, η νόσος Kikuchi-Fujimoto είναι μια όχι συχνή, ίσως υποδιαγνωσμένη στις Δυτικές χώρες, καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη νόσος, που προκαλεί κυρίως τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Η αιτιολογία της παραμένει άγνωστη, αλλά μπορεί να οφείλεται σε κάποιο λοιμώδη παρά-

γοντα ή μια διαδικασία αυτοανοσίας. Τα ιστολογικά της ευρήματα είναι χαρακτηριστικά. Παρόλ' αυτά, απαιτείται κλινική επαγρύπνηση, καθώς η νόσος μπορεί να οδηγήσει στη λανθασμένη διάγνωση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου ή λεμφώματος. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του ασθενούς για σημαντικό χρονικό διάστημα, μετά την ανάρρωση, λόγω της πιθανής υποτροπής της νόσου ή της ανάπτυξης ερυθηματώδους λύκου.

ABSTRACT

Nikolaidou C, Gouridou E, Mandala E, Ilonidis G, Venizelos I, Boudouris G. Kikuchi-Fujimoto disease in a young woman with cervical lymphadenopathy. *Hell Iatr* 2010, 76: 216-220.

We describe a young, female patient presenting with painful cervical lymphadenopathy, fever, flulike syndrome and a skin rash. She was initially treated as having an infectious lymphadenopathy, with no remission of the symptoms. The ultrasound examination and the CT scan certified bilateral cervical lymphadenopathy. An excision biopsy of a lymph node set the diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) and the patient was accordingly treated. KFD, also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare disease, of unknown origin, characterized by cervical – or rarely generalized – lymphadenopathy, usually accompanied by systemic symptoms, such as fever and a flulike syndrome. It was first described in Japan by Kikuchi, Fujimoto and associates in 1972. Since then, it has been reported worldwide, with a slight higher female prevalence. The disease follows a benign and self-limited course. Recurrence of the disease, which was present in our case, is uncommon.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Bosch X, Guilabert A, Miquel R, et al.* Enigmatic Kikuchi-Fujimoto Disease. *Am J Pathol* 2004, 122: 1410-52.
2. *Xavier RG, Silva DR, Keiseman MW, et al.* Kikuchi-Fujimoto disease. *J Bras Pneumol* 2008, 34: 1074-8.
3. *Lin HC, Su Cy, Huang CC, et al.* Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 128: 650-3.
4. *Hudnall SD.* Kikuchi-Fujimoto Disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? *Am J Pathol* 2000, 113: 761-4.
5. *Bennie MJ, Bowles KM, Rankin SC.* Necrotizing cervical lymphadenopathy caused by Kikuchi-Fujimoto disease. *Brit J Radiol* 2003, 76: 656-8.
6. *Bosch X, Guilabert A.* Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006, 1: 18.
7. *Santana A, Lessa B, Galrao L, et al.* Kikuchi-Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005, 24: 60-3.
8. *Yilmaz M, Camci C, Sari I, et al.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006, 15: 384-7.
9. *Atwater AR, Longley BJ, Authenbaugh WD.* Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59: 130-6.
10. *Itokawa K, Fukui M, Nakazato Y, et al.* A case of subacute necrotizing lymphadenitis with recurrent aseptic meningitis 11 years after the first episode (Abstract). *Rinsho Shinkeigaku* 2008, 48: 275-7.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
Θεοφράστου Σακελλαρίδη 21
542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Bountouris
21 Theofrastou Sakellaridi str.
542 48 Thessaloniki
Greece

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφικές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που πε-

ριγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο "Ειδικό άρθρο", "Γενικά θέματα", "Πρόοδοι στην Ιατρική" κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζί με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό συνοδεύονται απαραίτητα από ένα δεύτερο αντίγραφο και μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

Όταν η εργασία αρχίζει να τυπώνεται αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρά μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Το δοκίμιο της πρώτης διορθώσεως συνοδεύεται και από ειδικό έντυπο, στο οποίο ο συγγραφέας σημειώνει το συνολικό αριθμό των ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερική ή ολική επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

*Ανάτυπο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να ζητήσετε από τον εκδότη,
UNIVERSITY STUDIO PRESS. Αρμενοπούλου 32, Τηλ. 209 837, 209 637 - Θεσσαλονίκη.*

Helliniki Iatriki



Ελληνική Ιατρική

Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Στοιχειοθεσία – Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fourth period
Subscription rates (foreign countries) 60 €
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Π. Νικολαΐδης
Α' Αντιπρόεδρος Γ. Ηλονίδης **Β' Αντιπρόεδρος** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Γεν. Γραμματέας Κ. Κοτζάμπαση
Ταμίας Α. Καμπαρούδης **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Γάκης
Έφορος Στέγης Π. Κολλάρας **Έφορος Βιβλιοθήκης** Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Θ. Γερασιμίδης, Ν. Μαλισιόβας, Ι. Στυλιάδης
Αναπλ. Μέλη Μ. Βλαχογιάννης, Ι. Καμπούρογλου, Μ. Ναούμ
Ελεγκτική Επιτροπή Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Μ. Δανιηλίδης, Ν. Χαρλαύτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Μ. Σιών
Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως
Ν. Ασημής
Διευθυντής Συντάξεως
Μ. Σιών
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως
Κ. Καλλαράς
Επίκουροι Συντάκτες
Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά, Χ. Παπανικολάου
Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων
Μ. Αρμενάκα
Μέλη
Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης, Α. Δρεβελέγκας,
Χ. Ζαμπούλης, Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαΐδης, Δ. Παπαδημητρίου, †Κ. Ράμμος, Μ. Τσολάκη

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί μη μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 50 €
Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης (Συνδρομή Εταιρείας και αποστολή περιοδικού) 60 €
Φοιτητές Ιατρικής 30 €, Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 50 €, Συνδρομή εξωτερικού 60 €

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Λεωνίδα Α. Μιχάλης
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη
Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 – Θεσσαλονίκη