

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 69 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2003

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	93	Η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών <i>A.H. Κούρτης, Δ.Κ. Πανίδης</i>
	101	Υπερασβεστιαμία: Διαγνωστική προσέγγιση <i>Φ. Γκιροβίτης, Α. Χατζητόλιος</i>
	113	Υποδοχείς του γλουταμικού οξέος στο κεντρικό νευρικό σύστημα <i>N. Γκουγκουλιάς, Μ. Αλμπάνη</i>
	132	Ο χυμός του <i>Vaccinium oxycoccos</i> L. και ο ρόλος του στις ουρολοιμώξεις και άλλες παθήσεις του ουροποιογεννητικού συστήματος <i>A. Αποστολίδης, I. Χρυσογονίδης</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	138	Επιπολασμός της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της ρινίτιδας στη Β. Ελλάδα <i>A. Σιχλιετίδης, I. Τσιότσιος, Δ. Χλωρός, Α. Γαβριηλίδης, E. Δασκαλοπούλου, Θ. Κωνσταντινίδης</i>
	148	Μεταβολές των επιπέδων της β-ενδορφίνης σε σχέση με την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης μετά άσκηση αντοχής διάρκειας τεσσάρων μηνών <i>H. Καλλίστρατος, Β. Καλφακάκου, Π. Βεζυράκη, P. Λιάσκο, Α. Ευαγγέλου</i>
	154	Διερεύνηση των οξέων στεφανιαίων ισχαιμικών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς <i>A. Βήτας</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	160	Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό σε μη ανοσοκατασταλμένο ενήλικα <i>Δ. Γκισάκης, I. Μπαλάνος, Κ. Πασχαλίδης, Α. Καραγιάννης, B. Περεφάνης, Φ. Χαροσύλης</i>
	163	Νόσος Kikuchi-Fujimoto: μία σπάνια αιτία λεμφαδενοπάθειας <i>Π. Νικολαΐδης, Α. Σοφός, Β. Καλούτση, Α. Τσώνα, Π. Κολλάρας, Σ. Μεταλλίδης, E. Κουμεντάκη, Αχ. Τουρκαντώνης</i>
	167	Αυτόματη ρήξη επιθηλιακής κύστης σπληνός σε άτομο τρίτης ηλικίας <i>X. Σπυριδής, Α. Ντίνας, Γ. Σφυρόερας, Α. Βράντζας, Σ. Αλ Μογραμπί, Θ. Γερασιμίδης</i>
<i>Βιβλιοπαρουσίαση</i>	170	

Helliniki Iatriki

Volume 69 • No 2
April – June 2003

Contents

<i>Brief reviews</i>	93	Adrenocortical function in polycystic ovary syndrome <i>Kourtis AI, Panidis DK.</i>
	101	Hypercalcemia: Diagnostic process <i>Girtovitis F, Chatzitoliou AI.</i>
	113	Glutamate receptors in the CNS <i>Gougoulas N, Albani M.</i>
	132	Cranberry juice: its role in the prevention and treatment of infections and other diseases of the urinary tract <i>Apostolidis A, Chrissogonidis I.</i>
<i>Investigative papers</i>	138	The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in Northern Greece <i>Sihletidis L, Tsiotsios I, Chloros D, Gavriilidis A, Daskalopoulou E, Konstantinidis Th.</i>
	148	Alterations in serum β-endorphin levels, in relation to neutral endopeptidase (NEP) and angiotensin converting enzyme (ACE) after four months endurance exercise <i>Kallistratos E, Kalfakakou V, Vezyraki P, Liasko R, Evangelou A.</i>
	154	Coronary artery disease in patients with diabetes mellitus II <i>Vitas A.</i>
<i>Case reports</i>	160	Hepatitis from cytomegalovirus (CMV) in an immunocompetent patient <i>Gkissakis D, Balanos I, Paschalidis K, Karayiannis A, Perifanis B, Harsoulis F.</i>
	163	Kikuchi-Fujimoto disease: a rare cause of lymphadenitis <i>Nikolaidis P, Sofos A, Kaloutsis V, Tsona A, Kollaras P, Metallidis S, Koumentaki E, Tourkantonis Ach.</i>
	167	Spontaneous rupture of an epithelial cyst of the spleen in an elderly <i>Spiridis Ch, Dinas A, Sfireoras G, Vrantzas A, Al Mogrambi S, Gerasimidis Th.</i>
<i>Book review</i>	170	

Η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Ανάργυρος Η. Κούρτης, Δημήτριος Κ. Πανίδης

Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Είναι γνωστό ότι το 50-60% των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) εμφανίζει αύξηση των επιπέδων των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Ορισμένες περιπτώσεις λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας, θα μπορούσαν, αναμφισβήτητα, να αποδοθούν σε οποιαδήποτε καλά τεκμηριωμένη παθοφυσιολογική οντότητα, όπως η μη κλασική ή η όψιμης έναρξης συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων. Η εκ-

σεσημασμένη αδρεναρχή προτάθηκε, αρχικά, ως αιτία της υπερβολικής παραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια στο PCOS. Η άποψη που γίνεται περισσότερο δεκτή σήμερα είναι η αρρενοποιητική ρύθμιση του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17α. Η αιτία, πάντως, της πρωτοπαθούς λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS αποτελεί πεδίο αντικρουόμενων απόψεων. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 93 - 100.*

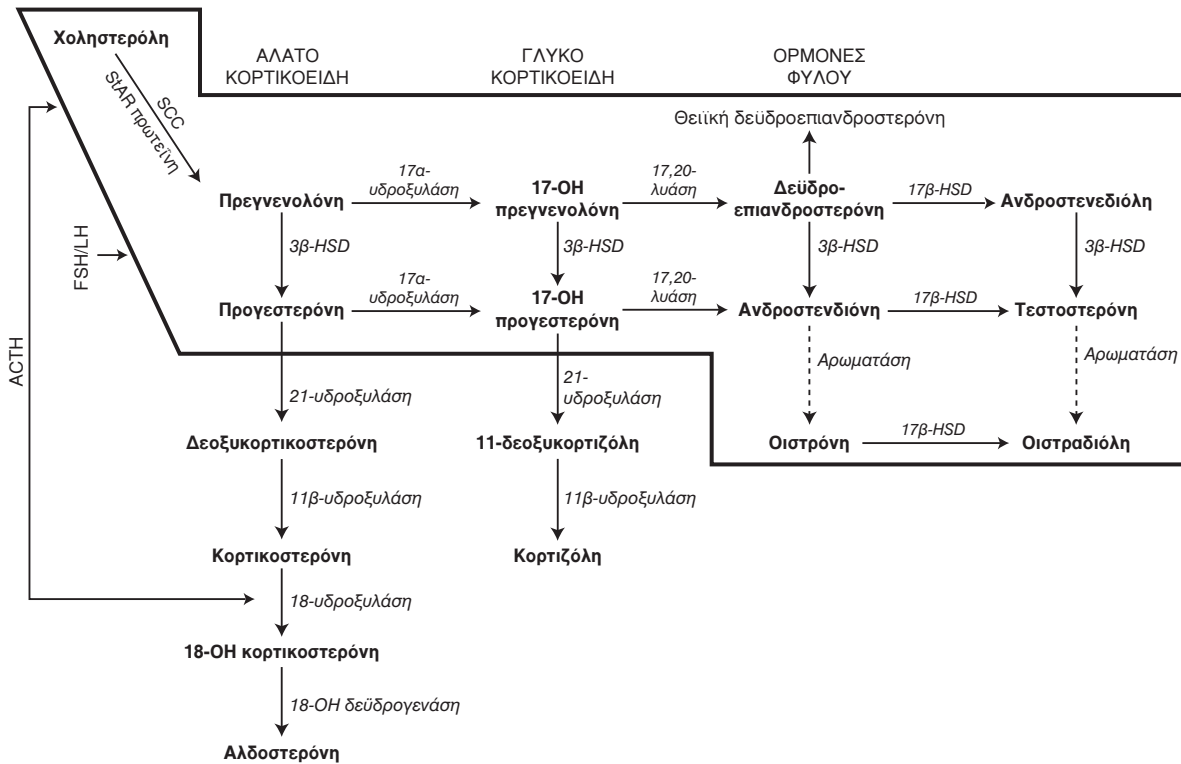
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και η προορμόνη της, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), είναι στεροειδή με 19 άτομα άνθρακα και με ασθενείς ανδρογονικές δράσεις. Εκκρίνονται σχεδόν αποκλειστικά από τη δικτυωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Τα κύτταρα της δικτυωτής ζώνης παράγουν κυρίως DHEA και DHEA-S¹ ύστερα από διέγερση με φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH), αφού δεν διαθέτουν το ένζυμο που μετατρέπει την DHEA σε ανδροστενδιόνη (Δ₄A) (Εικ. 1). Αντίθετα, τα κύτταρα της σπηλιδοτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων παράγουν κυρίως κορτιζόλη και μικρά ποσά επινεφριδιακών ανδρογόνων και τα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης παράγουν κυρίως αλδοστερόνη (Εικ. 1)^{2,3}.

Ο έλεγχος της έκκρισης των ανδρογόνων από το φλοιό των επινεφριδίων παραμένει, ακόμη και σήμερα, ένα αίνιγμα. Υποστηρίχθηκε ότι κάποιος πολυπεπτιδικός παράγοντας από την υπόφυση διεγείρει ειδικά τη δικτυωτή ζώνη, ανάλογα με τη

δράση της ACTH στη σπηλιδοτή ζώνη ή τη δράση της αγγειοτενσίνης II στη σπειροειδή ζώνη. Τέτοιος, όμως, παράγοντας δεν έχει βρεθεί, παρά τις εκτεταμένες έρευνες στον τομέα αυτό. Έχει, πάντως, τεκμηριωθεί ότι βραχυχρόνιες εκτροπές της σύνθεσης κορτιζόλης και ανδρογόνων, που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια, μπορεί να οφείλονται σε υπερινσουλιναμία, σε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σε οξύ και χρόνια stress, σε νευρογενή ανορεξία, σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και σε εγκυμοσύνη. Μολονότι οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτές τις βραχυχρόνιες εκτροπές δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, είναι ενδεχόμενο η ινσουλίνη και τα οιστρογόνα να ελέγχουν την έκφραση και τη λειτουργία των στεροειδογενετικών ενζύμων³.

Τα επίπεδα της DHEA-S του ορού, η οποία θεωρείται σταθερός δείκτης της παραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων, εμφανίζουν έντονες μεταβολές κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου. Στο έμβρυο, τα επίπεδα της DHEA-S είναι εξαιρετικά υψηλά. Στη φάση αυτή η ονομαζόμενη εμβρυϊκή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων είναι



Εικ. 1. Βιοσυνθετικές οδοί παραγωγής στεροειδών ορμονών στο φλοιό των επινεφριδίων.

υπερβολικά αναπτυγμένη. Ύστερα από τη γέννηση, εντούτοις, η εμβρυϊκή ζώνη ατροφεί ταχύτατα και η DHEA-S του ορού είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμη. Στα χαμηλά αυτά επίπεδα παραμένει η DHEA-S του ορού σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, μέχρι την αδρεναρχή¹.

Αδρεναρχή ονομάζεται η έναρξη της βιοσύνθεσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων, DHEA, DHEA-S και Δ_4A , που παρατηρείται ανάμεσα στο έβδομο και στο δέκατο έτος της ηλικίας. Ο φλοιός των επινεφριδίων παράγει σταθερές ποσότητες κορτιζόλης σε σχέση με την επιφάνεια του σώματος σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Αντίθετα, όπως αναφέρθηκε, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, που παράγεται σε υψηλές ποσότητες από το εμβρυϊκό επινεφρίδιο, ελαττώνεται ταχύτατα μέσα στους έξι πρώτους μήνες από τη γέννηση και παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα μέχρι την έναρξη της αδρεναρχής. Η αδρεναρχή, ως γνωστόν, προηγείται της έναρξης της εφηβείας κατά ένα έως δύο χρόνια και εξελίσσεται φυσιολογικά και επί απουσίας γονάδων ή γοναδοτροφινών⁴. Οι συγκεντρώσεις της DHEA-S συνεχίζουν να αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας και ύστερα από αυτή, αγγίζοντας τα μέγιστα επίπεδα στην ηλικία των 25 έως 30 ετών⁵.

Ύστερα από την ηλικία των 25 ετών, οι συγκεντρώσεις της DHEA και της DHEA-S ελαττώνονται προοδευτικά. Έτσι, στην ηλικία των 70 ετών οι τιμές των ορμονών αυτών φθάνουν στο 10-20% των κορυφαίων τους επιπέδων⁵. Η περίοδος αυτή της ζωής, γνωστή ως αδρενόπαυση, σχετίζεται με τη «γήρανση» της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων. Ο μακροχρόνιος, λοιπόν, έλεγχος των επιπέδων των επινεφριδιακών ανδρογόνων ρυθμίζεται από τις μεταβολές της δικτυωτής ζώνης².

Η αδρενόπαυση μπορεί να αποτελεί βιολογικό δείκτη γήρανσης, μπορεί, όμως, να αποτελεί και κατάσταση αληθούς γεροντικής ενδοκρινικής ανεπάρκειας, παρόμοια με εκείνη της εμμηνόπαυσης. Οι δύο αυτές καταστάσεις ενδέχεται να σχετίζονται μεταξύ τους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η εμμηνόπαυση επιταχύνει την αδρενόπαυση. Επιπλέον, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα καταστέλλει τα επίπεδα των επινεφριδιακών ανδρογόνων (DHEA και DHEA-S) ακόμη περισσότερο⁶. Η ανεπάρκεια των επινεφριδιακών ανδρογόνων και των ωθητικών οιστρογόνων συνδέονται μεταξύ τους και μπορεί να αποτελούν διαφορετικές όψεις μιας υποκείμενης ενδοκρινοπάθειας, που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας.

2. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟ ΦΛΟΙΟ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Το πρώτο βήμα στη στεροειδογένεση του φλοιού των επινεφριδίων είναι η μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη, η οποία αποτελεί την πρόδρομη ουσία όλων των στεροειδών ορμονών (Εικ. 1). Η πρεγνενολόνη, μπορεί στη συνέχεια, να υποστεί διάφορες μετατροπές. Ο σημαντικότερος ρυθμιστής της στεροειδογένεσης είναι το κυτόχρωμα P450c17α, ένα πολυπαραγοντικό ένζυμο που καταλύει τη δραστηριότητα όλων των 17α-υδροξυλάσεων και των 17, 20-λυασών. Όταν απουσιάζει το P450c17α στη σπειροειδή ζώνη, η πρεγνενολόνη μετατρέπεται σε αλδοστερόνη. Εξάλλου, όταν υπάρχει δραστηριότητα 17α-υδροξυλάσης του P450c17α στη στηλιδωτή ζώνη, η πρεγνενολόνη μετατρέπεται σε 17α-υδροξυπρεγνενολόνη καταλήγοντας τελικά στην κορτιζόλη. Τέλος, σε ταυτόχρονη παρουσία δραστηριότητας 17α-υδροξυλάσης και 17,20-λυάσης του P450c17α στη δικτυωτή ζώνη ή στις γονάδες, η πρεγνενολόνη μετατρέπεται σε DHEA, που είναι η πρόδρομη ουσία όλων των φυλετικών στεροειδών (Εικ. 1). Η έναρξη, λοιπόν, αυξημένης σύνθεσης ανδρογόνων στην αδρεναρχή μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται στην αύξηση της σχέσης της 17,20-λυάσης προς την 17α-υδροξυλάση (σχέση λυάση/υδροξυλάση). Σημειώνεται ότι το ίδιο γονίδιο αποκωδικοποιεί το P450c17α στα επινεφρίδια και στις ωθήκες^{7,8}.

Για να ερμηνευθεί ο τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται φυσιολογικά η σχέση λυάσης προς υδροξυλάση *in vivo*, έγινε αποδεκτή η θέση ότι το κυτόχρωμα P450c17α δέχεται φωσφορυλίωση της σειράς από ειδική πρωτεϊνική κινάση. Είναι γνωστό ότι η φωσφορυλίωση της σειράς του κυτοχρώματος P450c17α αυξάνει τη σχέση λυάσης προς υδροξυλάση, ενώ η αποφωσφορυλίωση του ενζύμου εκμηδενίζει τη δραστηριότητα της λυάσης χωρίς να ελαττώνει τη δραστηριότητα της υδροξυλάσης⁹. Η φωσφορυλίωση, λοιπόν, της σειράς του κυτοχρώματος P450c17α αυξάνει τη δραστηριότητα της λυάσης και τη σχέση λυάσης προς υδροξυλάση, με τελικό αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανδρογόνων.

3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΣΤΟ PCOS

Είναι γνωστό ότι το 50-60% των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζει

αύξηση των επιπέδων των επινεφριδιακών ανδρογόνων¹⁰⁻¹⁸. Πολλές περιπτώσεις λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας θα μπορούσαν, αναμφισβήτητα, να αποδοθούν σε οποιαδήποτε καλά τεκμηριωμένη παθοφυσιολογική οντότητα, όπως η μη κλασική ή η όψιμης έναρξης συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων^{10,19}. Η αιτία, πάντως, της πρωτοπαθούς λειτουργικής επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS αποτελεί πεδίο αντικρουόμενων απόψεων¹⁷. Η εκσεσημασμένη αδρεναρχή προτάθηκε, αρχικά, ως η αιτία της υπερβολικής παραγωγής ανδρογόνων από τα επινεφρίδια στο PCOS^{20,21}. Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς²² υποστήριξαν την άποψη ότι το πιο συχνό μοντέλο επινεφριδιακής έκκρισης στεροειδών στις γυναίκες με PCOS ήταν συμβατό με τη θεωρία της εκσεσημασμένης αδρεναρχής. Εντούτοις, τα δεδομένα των συγγραφέων αυτών θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως αποτέλεσμα κακής ρύθμισης της έκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια²³. Στη συνέχεια, ως λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία ορίστηκε η αυξημένη απάντηση της DHEA ή της Δ₄A στην ACTH σε ασθενείς με υπερανδρογοναιμία, που είχαν, προηγουμένως, υποβληθεί σε καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας με δεξαμεθαζόνη και σε καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με GnRH ανάλογα¹⁰. Το 60% των ασθενών αυτών εμφάνιζε λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία και το 70% λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία, όπως φάνηκε από τις δοκιμασίες καταστολής των ωοθηκών με GnRH ανάλογα και των επινεφριδίων με δεξαμεθαζόνη. Οι διαταραχές έκκρισης στεροειδών από τα επινεφρίδια και τις ωθήκες εμφανίστηκαν μόνες τους ή και οι δύο μαζί: το 33% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία εμφάνιζε μόνο λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία, το 33% παρουσίαζε λειτουργική ωοθηκική και επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία, το 24% μόνο λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία, το 7,5% περίπου ήταν άγνωστης αιτιολογίας και μόνο το 2,5% εμφάνιζε μη κλασική ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης. Τέλος, σε όλες τις ασθενείς παρατηρήθηκε καταστολή των επινεφριδιακών ανδρογόνων ύστερα από χορήγηση δεξαμεθαζόνης.

Η πιο συχνή επινεφριδιακή διαταραχή στη λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία είναι η αυξημένη απάντηση της DHEA στην ACTH (82%). Η διαταραχή της έκκρισης της DHEA είναι

παράλληλη με τη διαταραχή της έκκρισης της 17-υδροξυπρωγενολόνης στο 95% των γυναικών. Μόνο το 20% των γυναικών παρουσιάζει υψηλά επίπεδα DHEA-S. Αυξημένη απάντηση της Δ₄A στην ACTH παρατηρείται στο 50% των γυναικών και της 17α-υδροξυπρωγεστερόνης στο 16%. Οι δείκτες δραστηριότητας της 17,20-λυάσης, δηλαδή οι αναλογίες της DHEA προς κορτιζόλη ή της Δ₄A προς κορτιζόλη, είναι σημαντικά αυξημένοι ($p < 0,001$). Ορισμένοι συγγραφείς¹² παρουσίασαν στοιχεία συμβατά με αυξημένη δραστηριότητα της 17,20-λυάσης σε ασθενείς με PCOS και τεκμηρίωσαν τη θέση ότι η υπερανδρογοναιμία παρέμενε ύστερα από καταστολή της γοναδικής λειτουργίας. Η DHEA-S μπορεί να ελαττωθεί ελαφρά ή να μην ελαττωθεί καθόλου κατά τη διάρκεια της καταστολής των ωοθηκών με GnRH-ανάλογα¹².

Μολονότι τα άτομα με αυξημένη απάντηση της DHEA θεωρήθηκε, αρχικά, ότι εμφανίζουν ανεπάρκεια του ενζύμου 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση^{24,27}, η άποψη αυτή δεν γίνεται σήμερα αποδεκτή¹⁷. Έτσι, οκτώ γυναίκες, που πληρούσαν ένα ή περισσότερα κριτήρια της μη κλασικής ανεπάρκειας της 3β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης, υποβλήθηκαν σε αναστολή της ωοθηκικής στεροειδογένεσης, και, αμέσως μετά, σε διέγερση της DHEA με ACTH²⁸. Εφόσον οι γυναίκες αυτές παρουσίαζαν ανεπάρκεια της 3β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης στα επινεφρίδια, η ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού θα υπήρχε και στην ωοθήκη και θα αποκαλύπτονταν με τη δοκιμασία χορήγησης του GnRH αναλόγου. Ύστερα, όμως, από τη χορήγηση του GnRH αναλόγου, σε αντίθεση με τις απαντήσεις των ωοθηκικών στεροειδών σε προηγούμενη μελέτη γυναικών με καλά τεκμηριωμένη ανεπάρκεια του ενζύμου 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση^{29,30}, καμιά από αυτές τις ασθενείς δεν παρουσίαζε υψηλές σχέσεις των Δ₅ προς τα Δ₄ στεροειδή. Επιπλέον, όλες οι γυναίκες παρουσίαζαν υψηλότερες απαντήσεις της 17-υδροξυπρωγεστερόνης και της ανδροστενδιόνης από ό,τι της 17-υδροξυπρωγενολόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι απαντήσεις των ωοθηκών στα GnRH ανάλογα δεν σηματοδοτούν τη διάγνωση της ανεπάρκειας της 3β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης. Οι απαντήσεις αυτές είναι συμβατές, στις περισσότερες περιπτώσεις, με κακή ρύθμιση της δραστηριότητας των ενζύμων 17-υδροξυλάση και 17,20-λυάση, τόσο στις

ωοθήκες όσο και στα επινεφρίδια. Τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με την άποψη ότι η κακή ρύθμιση της δραστηριότητας του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17a ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις λειτουργικής επινεφριδικής υπερανδρογοναιμίας στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η άποψη αυτή στηρίζεται και από πρόσφατες γονοτυπικές μελέτες. Μεταλλάξεις του ενζύμου 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση δεν βρέθηκαν σε άτομα με έντονη απάντηση της DHEA, μολονότι οι απαντήσεις της DHEA και της 17-υδροξυπρωγενολόνης δεν ήταν μεγαλύτερες ή ίσες με 7 σταθερές αποκλίσεις πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Σημαντικά αυξημένες απαντήσεις της 17-υδροξυπρωγεστερόνης και της 11-δεοξυκορτιζόλης, με αυξήσεις τριπλάσιες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, βρέθηκαν σε μια μικρότερη ομάδα τεσσάρων γυναικών με έντονη απάντηση της Δ₄A, αλλά φυσιολογική απάντηση της DHEA στην ACTH. Μεμονωμένες απαντήσεις της 17-υδροξυπρωγεστερόνης σε ετεροζυγώτες για ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης βρέθηκαν σε άλλους πέντε ασθενείς. Συνολικά 25% των ασθενών είχαν αυτόν τον τύπο της διαταραχής της 17-υδροξυπρωγεστερόνης^{24,26,31-33}. Μολονότι θεωρήθηκε ότι τέτοιοι ασθενείς παρουσιάζουν μη κλασικές μορφές ή είναι «έκδηλοι» ετεροζυγώτες συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, φαίνεται απίθανο να έχουν σημαντικές μεταλλάξεις στα στεροειδογενετικά ένζυμα. Όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία (PCOS) και τέτοιες απαντήσεις της 17-υδροξυπρωγεστερόνης στην ACTH με γνωστούς φορείς ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης, η διαφορά των πρώτων από τους δεύτερους ήταν οι υψηλότερες αναλογίες των Δ₅ προς τα Δ₄ στεροειδή όταν χορηγήθηκε ACTH³⁴. Η αύξηση των Δ₅-3β-υδροξυστεροειδών δεν είναι χαρακτηριστική της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης³⁵. Πρόσφατες γενετικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι φορείς της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης δεν παρουσιάζουν, σε αυξημένη συχνότητα, υπερανδρογοναιμία, μολονότι η ετεροζυγωτία στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας³⁶. Μέτρια αυξημένες απαντήσεις της 11-δεοξυκορτιζόλης στην ACTH, υποδηλωτικές βλάβης στο ένζυμο 11β-υδροξυλάση, αναφέρθηκαν σε ποσοστό 8% των γυναικών με υπερανδρογοναιμία²⁶. Η σχέ-

ση των αυξημένων απαντήσεων της 11-δεοξυκορτιζόλης και της 17-υδροξυπρογεστερόνης σε ορισμένες περιπτώσεις εγείρει την πιθανότητα ότι η 11β-υδροξυλάση αναστέλλεται δευτεροπαθώς από τις υψηλές ενδοεπινεφριδιακές συγκεντρώσεις ανδρογόνων, λόγω ετεροζυγωτίας στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης²⁶. Υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά στην αναφερόμενη συχνότητα διαταραχών της 11-δεοξυκορτιζόλης ανάμεσα σε σειρές ασθενών. Δεν έχει, όμως, απαντηθεί το ερώτημα αν οι διαφορές αυτές οφείλονται στη μεθοδολογία ή εξαρτώνται από τον πληθυσμό (η ομόζυγη ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης είναι σπάνια σε μη σμιμτικούς πληθυσμούς)³⁷. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της 11β-υδροξυλάσης δεν βρέθηκαν σε ασθενείς με υπερτρίχωση και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα 11-δεοξυκορτιζόλης, οι οποίες μελετήθηκαν γενετικά³⁸. Επί του παρόντος, η μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων αποτελεί σοβαρή αιτία υπερανδρογοναιμίας, μόνον όταν τα στεροειδή πριν από την ύποπτη ανεπάρκεια είναι υψηλότερα από το φυσιολογικό όριο κατά επτά ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις.

Το κύριο, λοιπόν, ερώτημα που παραμένει διατυπώνεται ως εξής: ποια είναι η φύση της επινεφριδιακής υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες με PCOS; Η πιθανότερη απάντηση έγκειται στην κακή ρύθμιση της επινεφριδιακής λειτουργίας και του μεταβολισμού των κορτικοειδών στα βήματα του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17α. Η ίδια κακή ρύθμιση παρατηρείται και στην ωοθηκική στεροειδογένεση στα βήματα της 17-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης. Λόγω της κακής ρύθμισης της 17-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης, η 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση και άλλα στεροειδογενετικά βήματα ενδέχεται να εμφανίζουν ανώμαλη ρύθμιση. Πράγματι, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που στηρίζουν την άποψη ότι οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν, ορισμένες φορές, μετρίως αυξημένες απαντήσεις της ACTH και της κορτιζόλης ύστερα από χορήγηση CRH³⁹, αυξημένες αυτόματες εκκρίσεις ACTH και κορτιζόλης⁴⁰, μετρίως αυξημένες απαντήσεις της κορτιζόλης στην ACTH και μετρίως αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων⁴¹. Επιπλέον, έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη πρόσληψη ιωδοχοληστερόλης από το φλοιό των επινεφριδίων σε ασθενείς με PCOS⁴². Τέλος, έχει αναφερθεί περίπτωση με λειτουργική ωοθηκική υπε-

ρανδρογοναιμία και ινσιντεντάλωμα του επινεφριδίου ως εκδήλωση ινσουλινοαντοχής⁴³. Ορισμένοι, λοιπόν, ασθενείς με PCOS, ενδέχεται να παρουσιάζουν ευρήματα υποδηλωτικά συνδρόμου Cushing ή όγκου των επινεφριδίων. Έτσι, υπάρχουν αποτελέσματα που στηρίζουν τη θέση ότι η πρωτοπαθής λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία στο PCOS προκαλείται από κακή ρύθμιση της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης και όχι από εκσεσημασμένη αδρεναρχή. Τα αποτελέσματα αυτά είναι: 1) η υπερδραστικότητα του ενζύμου κυτόχρωμα P450c 17α στο φλοιό των επινεφριδίων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του ίδιου ενζύμου στις ωοθήκες, 2) η αυξημένη επινεφριδιακή παραγωγή των 17-κετοστεροειδών σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του δείκτη της αδρεναρχής (DHEA-S) σε μικρή μόνο αναλογία ασθενών (~20%), 3) τα στοιχεία εκτεταμένης και ποικίλης κακής ρύθμισης της έκκρισης των κορτικοειδών, συμβατά με τάση υπερπαραγωγής κορτιζόλης, είναι πολλά, 4) τα δεδομένα ότι η υπερινσουλιναμία σχετίζεται με κακή ρύθμιση της επινεφριδιακής και της ωοθηκικής στεροειδογένεσης, συνεχώς αυξάνονται, και 5) υπάρχουν περιφερικές διαταραχές του μεταβολισμού των κορτικοειδών¹⁷.

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟ PCOS

Η ινσουλίνη ενδέχεται να επηρεάζει την επινεφριδιακή στεροειδογένεση, όπως επηρεάζει και την ωοθηκική. Έχει αποδειχθεί ότι η έγχυση ινσουλίνης αυξάνει ελαφρά την απάντηση των 17-κετοστεροειδών στην ACTH, με τρόπο συμβατό με τη θέση αυξημένης δραστηριότητας των ενζύμων 17-υδροξυλάση και 17,20-λυάση. Η δραστηριότητα της 17-υδροξυλάσης αυξάνεται περισσότερο⁴⁴. Η υπερινσουλιναμία θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αυξημένη απάντηση των 17-κετοστεροειδών στην ACTH⁴⁵ και την αυξημένη μεταβολική κάθαρσή τους⁴⁶, που παρατηρείται στην απλή παχυσαρκία. Η καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης με σωματοστατίνη βελτιώνει σημαντικά τα εκκριτικά δυναμικά της ACTH και της κορτιζόλης στο PCOS³⁹. Σε πρόσφατες *in vitro* μελέτες τεκμηριώθηκε η άποψη ότι η ινσουλίνη και ο IGF-I ρυθμίζουν προς τα πάνω τις δραστηριότητες των επινεφριδιακών ενζύμων 17-υδροξυλάση και 17,20-λυάση, δηλαδή του κυτοχρώματος P450c17α^{1,47}.

Εκτός από την ινσουλίνη και τον IGF-I, και άλλοι παράγοντες εμπλέκονται στην ενδοεπινεφριδιακή ρύθμιση της απάντησης στην ACTH⁴⁸. Η ιντερλευκίνη-6 εκφράζεται ισχυρά στη δικτυωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων και είναι ικανή να διεγείρει την έκκριση της DHEA. Οι αυξήσεις, λοιπόν, της έκκρισης των κυτοκινών, που προκαλούνται από το stress, ενδέχεται να συμβάλλουν στη λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία, ως μέσον εκτροπής της στεροειδογένεσης από την κορτιζόλη⁴⁹.

ABSTRACT

Kourtis AI, Panidis DK. Adrenocortical function in polycystic ovary syndrome. *Helliatr* 2003, 69: 93-100.

Functional adrenal hyperandrogenism, glucocorticoid-suppressible ACTH-dependent 17-ketosteroid excess, is found in approximately 50-60% of women with polycystic ovary syndrome. Most functional adrenal hyperandrogenism is idiopathic. Less than 10% of adrenal hyperandrogenism can be incontrovertibly assigned to any well-established pathophysiologic entity, such as non-classical congenital adrenal hyperplasia. Exaggerated adrenarche was originally proposed as the basis of the supranormal adrenocortical capacity for adrenal androgen synthesis by some authors. Several lines of evidence support the concept that primary functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis rather than exaggerated adrenarche. The most likely cause of the major steroid secretory abnormalities in both adrenal glands and ovaries seems to be dysregulation of 17-hydroxylase and 17,20-lyase activities, which are both properties of P450c17 α . However, the cause of primary functional adrenal hyperandrogenism has fostered considerable debate.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis in the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex, resulting from its low expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3558-65.
2. Casson PR. Dehydroepiandrosterone replacement therapy: against life's ailments. *Orgyn* 1999, 1: 50-4.
3. Πανίδης Δ, Κούρτης Α, Ρούσσος Δ. Θεραπεία υποκατάστασης με δεϋδροεπιανδροστερόνη. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμην* 1999, 11: 284-90.
4. Sclar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: Studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotrophin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 548-56.
5. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 59: 551-5.
6. Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Carson SA, Hornsby PJ, Buster JE, Snabes MC. Postmenopausal estrogen replacement suppresses circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997, 90: 995-8.
7. Chung B, Picado-Leonard J, Haniu M, et al. Cytochrome P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase): Cloning of human adrenal and testis cDNAs indicates the same gene is expressed in both tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 407-11.
8. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene encoding P450c21. *DNA* 1987, 6: 439-48.
9. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: Implications for adrenarche and for the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 10619-23.
10. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes R, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992, 327:157-62.
11. Panidis D, Skiadopoulos S, Rouso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 1995, 132: 936-41.
12. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo R. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996, 66: 354-61.
13. Rouso D, Skiadopoulos S, Rouso I, et al. Suppression of serum prolactin levels after an oral glucose tolerance test in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1997, 44: 120-3.
14. Azziz R, Rittmaster R, Fox L, Bradley E, Potter HD, Boots LR. Role of the ovary in the adrenal androgen excess of hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1998, 69: 851-9.
15. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Stanczyk F, Crickard K, Lobo RA. Adrenal dynamic responses to physiologic and pharmacologic adrenocorticotrophic hormone stimulation before and after ovarian steroid modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999, 71: 439-44.
16. Panidis DK, Rouso DH, Matalliotakis IM, Kourtis AI, Vlassis GD, Koumantakis EE. Hyperinsulinemia does not influence androgens/estrogens ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 1999, 44: 301-6.
17. Rosenfield R. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin* 1999, 28: 265-93.
18. Panidis D, Rouso D, Matalliotakis I, Kourtis A, Stamatopoulos P, Koumantakis E. The influence of long-term

- administration of conjugated estrogens and antiandrogens to serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2000, 14: 169-72.
19. *Rosenfield RL*. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 878-80.
 20. *Lachelin G, Barnett M, Hopper B, Bring G, Yenn SS*. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 49: 892-9.
 21. *Azziz R, Black V, Hines G, Fox LM, Boots LR*. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: Sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2317-23.
 22. *Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J*. Adrenal androgen hyperresponsiveness to ACTH in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 840-8.
 23. *Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW*. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990, 53: 785-91.
 24. *Lobo R, Goebelsmann U*. Evidence for a reduced 3 beta-ol-hydroxysteroid dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 53: 394-400.
 25. *Pang S, Lerner AES, Levine L, Oberfield S, Engel I, New MI*. Late-onset steroid 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60: 428-39.
 26. *Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Mildwidsky A, Rosler A*. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1990, 323: 855-63.
 27. *Simpson ER, Mabendroo MS, Means GD, et al*. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994, 15: 342-55.
 28. *Barnes RL, Ehrmann DA, Brigell DF, Rosenfield RL*. Ovarian steroidogenic responses to the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in hirsute women thought to have 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 450-5.
 29. *Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA*. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989, 320: 559-65.
 30. *Rheaume E, Lachance Y, Zhao H, et al*. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta5-Delta4-isomerase in human adrenals and gonads. *Mol Endocrinol* 1991, 5: 1147-57.
 31. *Siegel S, Finegold D, Lanes R, et al*. ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med* 1990, 323: 849-54.
 32. *Turner E, Watson M, Perry L, White MC*. Investigation of adrenal function in women with oligomenorrhoea and hirsutism (clinical PCOS) from the north-east of England using an adrenal stimulation test. *Clin Endocrinol* 1992, 36: 389-97.
 33. *Azziz R, Owerbach D*. Molecular abnormalities of the 21-hydroxylase gene in hyperandrogenic women with an exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 914-8.
 34. *Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW*. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990, 53: 785-91.
 35. *Young J, Couzinet B, Pholsena M, Nahoul K, Labrie F, Schaison G*. Plasma 3beta-hydroxy-Delta5-steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 299-304.
 36. *Knochenhauer E, Cortet-Rudelli C, Cunningham R, Conway Myers BA, Dewailly D, Azziz R*. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 479-85.
 37. *Porter B, Finzi M, Lieberman E*. The syndrome of congenital adrenal hyperplasia in Israel. *Paediatrician* 1977, 6: 100-4.
 38. *Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak E, et al*. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 1997, 6: 1829-34.
 39. *Lanzone A, Fulghesu A, Guido M, Cucinelli F, Caruso A, Mancuso S*. Somatostatin treatment reduces the exaggerated response of adrenocorticotropin hormone and cortisol to corticotropin-releasing hormone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997, 67:34-9.
 40. *Invitti C, De Martin M, Delitala G, Veldhuis JD, Cavagnini F*. Altered morning and nighttime pulsatile corticotropin and cortisol release in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998, 47: 143-8.
 41. *Luppa P, Muller B, Jacob K, et al*. Variations of steroid hormone metabolites in serum and urine in polycystic ovary syndrome after nafarelin stimulation: Evidence for an altered corticoid excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 280-8.
 42. *Gross M, Wortsman J, Shapiro B, Meyers LC, Woodbury MC, Ayers JW*. Scintigraphic evidence of adrenal cortical dysfunction in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 197-201.
 43. *Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B*. Adrenal incidentalomas: A manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Rev* 1996, 22: 757-61.
 44. *Moggetti P, Castello R, Negri C, et al*. Insulin infusion amplifies 17alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: Apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 881-6.
 45. *Komindr S, Kurtz B, Stevens M, Karas JG, Bittle JB, Givens JR*. Relative sensitivity and responsivity of serum cortisol and two adrenal androgens to alpha-adrenocorticotropin-(1-24) in normal and obese, nonhirsute, eumenorrhic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 860-4.

46. *Farah M, Givens J, Kitabchi A.* Bimodal correlation between the circulating insulin level and the production rate of dehydroepiandrosterone: Positive correlation in controls and negative correlation in the polycystic ovary syndrome with acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70: 1075-81.
47. *L'Allemand D, Penhoat A, Lebrethon M-C, et al.* Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3892-7.
48. *Ehrhart-Bornstein M, Hinson J, Bornstein S, Scherbaum WA, Vinson GP.* Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998, 19: 101-43.
49. *Panidis D, Matalliotakis I.* Subfertility associated with minimal to mild endometriosis. Main mechanisms. *J Reprod Med* 1998, 43: 1034-42.

Αλληλογραφία:

Α. Κούρτης
Αριστοτέλους 45
552 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Kourtis
45, Aristotelous Str.
552 36 Thessaloniki
Greece

Υπερασβεστιαίμια: Διαγνωστική προσέγγιση

Φώτιος Γκιρτοβίτης, Απόστολος Χατζητόλιος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ.,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη.

Περίληψη. Υπερασβεστιαίμια παρατηρείται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και συχνά ανευρίσκεται ως τυχαίο εργαστηριακό εύρημα κατά την εισαγωγή ασθενών στο νοσοκομείο. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται διευκρίνιση του αιτίου, καθόσον η τελική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαίμιας εξαρτάται από αυτό. Στην καθημέρα πράξη η διαφορική διάγνωση της υπερασβεστιαίμιας, τις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες. Η πλειοψηφία των σημαντικότερων αιτιών διαγιγνώσκονται από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις. Στη διαφορική διάγνωση του αιτίου, χρήσιμες περαιτέρω είναι οι κατάλληλες απεικονιστικές εξετάσεις για την ανεύρεση νεοπλασίας ή κοκκιωματώδους ιστού, ο έλεγχος καρκινικών δεικτών και οι μετρήσεις της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 καθώς και του PTHrP (πεπτιδίο που ομοιάζει με την παραθορμόνη). Ο προσδιορισμός της ακέραιας παραθορμόνης (iPTH)

στον ορό θα πρέπει να είναι το πρώτο βήμα στη διαφοροδιαγνωστική τακτική. Έτσι με βάση την τιμή της PTH οι υπερασβεστιαίμιας κατατάσσονται: α) σε αυτές που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα PTH, που εκτός λίγων εξαιρέσεων, όπως είναι η λήψη λιθίου, ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η έκτοπη παραγωγή PTH, εμφανίζονται στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, β) σε αυτές που συνοδεύονται από ήπια αυξημένες τιμές PTH, που εκτός από τις προηγούμενες καταστάσεις, θα μπορούσαν να οφείλονται και σε οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαίμια και γ) σε αυτές που συνοδεύονται από χαμηλές τιμές PTH και παρατηρούνται συχνότερα μεν σε νεοπλασματικά και κοκκιωματώδη νοσήματα τα οποία μάλιστα ορισμένες φορές δυνατόν να μην έχουν εκδηλωθεί κλινικά, σπανιότερα δε μπορεί να οφείλονται και σε λήψη διαφόρων φαρμάκων, σε υπερθυρεοειδισμό, σε οστικές μεταστάσεις ή σε ακινησία.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 101 - 112.

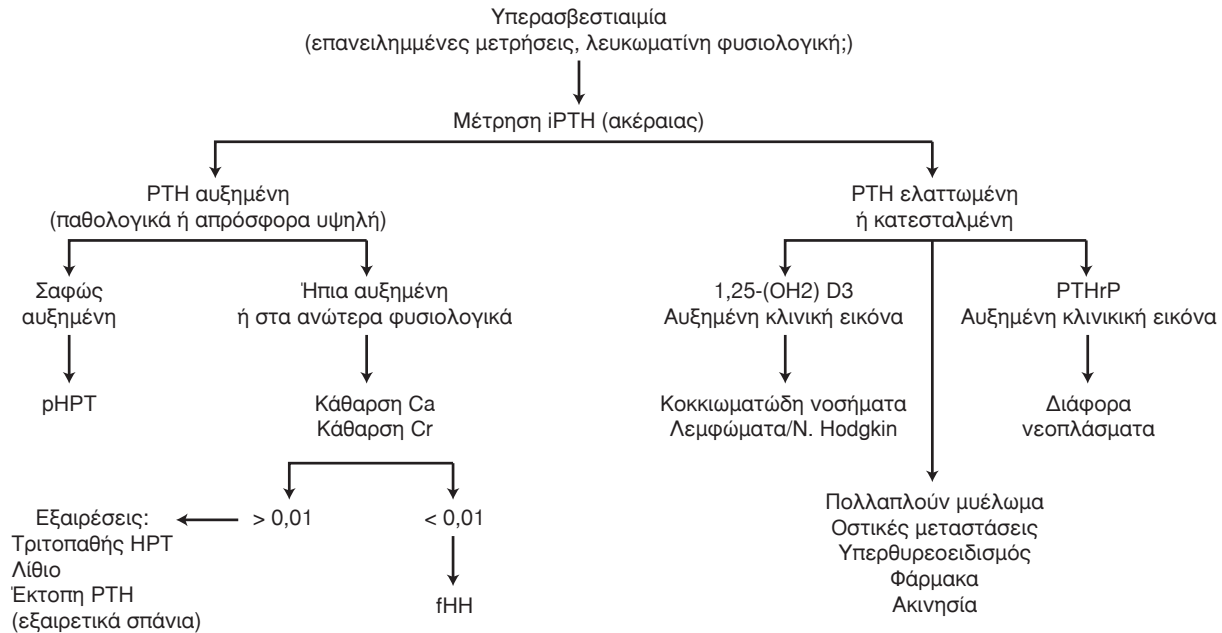
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια το φάσμα των πιθανών αιτιών της υπερασβεστιαίμιας, με την καλύτερη γνώση της αιτιοπαθογένειας της ηλεκτρολυτικής ανισορροπίας, αλλά και τη μεγάλη εξέλιξη νέων διαγνωστικών τεχνικών, διευρύνεται συνεχώς. Στην πράξη, η διαφορική διάγνωση μιας υπερασβεστιαίμιας στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απλή. Περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων αυξημένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό οφείλονται σε παθήσεις που διαγιγνώσκονται εύκολα είτε κλινικά είτε εργαστηριακά. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, το αίτιο παραμένει αδιευκρίνιστο και αποτελεί διαφοροδιαγνωστική πρό-

κλήση για το θεράποντα ιατρό. Στη συνέχεια παραθέτουμε τα ισχύοντα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με υπερασβεστιαίμια. Στην κλινική μας νοσηλεύονται ετησίως 40 περίπου ασθενείς με υπερασβεστιαίμια, η επιτυχής αντιμετώπιση των οποίων βασίζεται στην εφαρμογή ενός διαφοροδιαγνωστικού αλγορίθμου που απορρέει από τα βιβλιογραφικά αυτά δεδομένα.

2. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (PTH) ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Η PTH είναι πολυπεπτιδίο που στο ένα άκρο φέ-



Εικ. 1. Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης της υπερασβεστιαμίας

ρει αμινική ομάδα (-NH₂) και στο άλλο καρβοξυλική (-COOH) και του οποίου η βιολογική δραστηριότητα υπάρχει στο πρώτο τρίτο του μορίου της (αμινοτελική περιοχή). Ο κύριος φυσιολογικός ρυθμιστής της παραγωγής της είναι το ιονισμένο ασβέστιο του εξωκυτταρίου χώρου και η μέγιστη παραγωγή της επιτυγχάνεται ακόμη και με ήπια υπασβεστιαμία. Συντίθεται μέσα στα κύτταρα των παραθυρεοειδών από ένα αρχικό πολυπεπίδιο, το οποίο μετατρέπεται τελικά στην PTH. Μετά τη σύνθεσή της το μεγαλύτερο μέρος της PTH ελευθερώνεται στην κυκλοφορία και μόνο ένα μικρό μέρος αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία των ορμονοεκκριτικών κυττάρων των παραθυρεοειδών. Μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία η PTH διασπάται ταχύτατα σε δύο ή και περισσότερα τμήματα, ώστε τελικά να υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια της PTH που κυκλοφορεί στο αίμα. Η PTH μετράται σήμερα με ραδιοανοσολογική μέθοδο με διάφορα kits του εμπορίου, καθένα από τα οποία μπορεί να μετρά ή ολόκληρο το μόριό της, ακέραια παραθορμόνη (intact PTH, iPTH) ή το τμήμα με την αμινομάδα ή το τμήμα με την καρβοξυλομάδα ή το μέσο τμήμα^{17,45}.

Ο προσδιορισμός της iPTH στον ορό μετά την επιβεβαίωση της υπερασβεστιαμίας αποτελεί και το πρώτο βήμα του διαφοροδιαγνωστικού αλγορίθμου που ακολουθεί. Έτσι η σαφής αύξηση της PTH συνηγορεί, εκτός ορισμένων εξαιρέσεων, στην διάγνωση του πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού,

ενώ η ήπια αύξηση αυτής απαιτεί τον προσδιορισμό του κλάσματος της κάθαρσης ασβεστίου/κρεατινίνης για περαιτέρω διερεύνηση. Αν η PTH είναι ελαττωμένη, η διαφορική διάγνωση απαιτεί επιπροσθέτως τη μέτρηση της καλσιτριόλης και του σχετιζόμενου (ομοιάζοντος) με την παραθορμόνη πεπτιδίου PTHrP (Εικ. 1).

2.1. Υπερασβεστιαμία με σαφώς αυξημένα επίπεδα PTH στον ορό

2.1.1. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ρHPT)

Σαφώς αυξημένα επίπεδα PTH (>30% των φυσιολογικών τιμών) με συνοδό υπερασβεστιαμία, συνηγορούν με μεγάλη βεβαιότητα για ρHPT. Παράλληλα με την κλινική εικόνα και τις απεικονιστικές εξετάσεις η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται ασφαλώς από τα εργαστηριακά ευρήματα, λαμβάνοντας υπόψιν τις εξαιρέσεις που αναφέρονται στην εικόνα 1 και αναλύονται παρακάτω.

Εξάλλου, εργαστηριακό εύρημα που μπορεί να είναι χρήσιμο στην κλινική πράξη, είναι τα επίπεδα των χλωριούχων στον ορό, που στον ρHPT είναι κατά κανόνα >103 mmol/L, ενώ αντίθετα στην υπερασβεστιαμία με χαμηλά επίπεδα PTH, αυτά είναι συνήθως <100 mmol/L. Δυστυχώς όμως υπάρχουν πολλές περιπτώσεις, όπως ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ή εμέτους, ή που κάνουν χρήση διουρητικών, στους οποίους τα επίπεδα των χλωριούχων

στον ορό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διαφοροδιάγνωση των παραπάνω καταστάσεων³⁰.

Ο ρΗΡΤ είναι στις περισσότερες περιπτώσεις σποραδικός και θεραπεύεται οριστικά μόνο με την κατάλληλη χειρουργική επέμβαση. Σε ασυμπτωματικά άτομα με μετρίως αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό < 2,85 mmol/l, μπορεί να επιλεγεί συντηρητική θεραπεία υπό την προϋπόθεση όμως μιας στενής παρακολούθησης της πορείας του ασθενούς⁴⁴. Στις σπάνιες περιπτώσεις ενός καρκίνου των παραθυρεοειδών αδένων τα επίπεδα της ΡΤΗ είναι συνήθως εξαιρετικά αυξημένα. Σπανίως ο ρΗΡΤ μπορεί να είναι κληρονομικός στα πλαίσια ενός συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου Ι ή τύπου ΙΙ (MEN-I ή MEN-II)⁴⁸.

2.1.2. Υπερασβεστιαμία κατά την θεραπεία με λίθιο

Μια σημαντική περίπτωση υπερασβεστιαμίας με αυξημένα επίπεδα ΡΤΗ είναι αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο. Η χρόνια θεραπεία με λίθιο, φαίνεται πως διεγείρει τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων προκαλώντας υπερπλασία των αδένων και υπερέκκριση ΡΤΗ, γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία στο 5-12% των ασθενών αυτών. Έτσι οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτώνται για τη λήψη σκευασμάτων λιθίου και επί θετικής απάντησης, εάν είναι εφικτό, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Το ασβέστιο και η ΡΤΗ αναμένεται να επανέρθουν στα φυσιολογικά επίπεδα το αργότερο μετά από δύο με τρεις μήνες. Η διακοπή της θεραπείας είναι και ο μοναδικός τρόπος για να διαφοροδιαγνωστεί ασφαλώς η υπερασβεστιαμία που οφείλεται στο λίθιο, από την υπερασβεστιαμία που οφείλεται σε ρΗΡΤ³.

2.1.3. Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Η διάκριση ενός τριτοπαθούς από έναν ρΗΡΤ συνήθως δεν αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό η υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων ενίοτε συνοδεύεται από ανάπτυξη αυτονόμου αδενώματος ή αυτόνομης διάχυτης υπερπλασίας, η οποία αποτελεί τον τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οδηγεί σε σαφώς αυξημένα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό. Τα αίτια είναι αυτά του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, δηλαδή η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και σπάνια η μακροχρόνια έλλειψη βιταμίνης D₃ ή η πρωτοπαθής χολική κίρρωση²⁰.

2.1.4. Έκτοπη παραγωγή ΡΤΗ

Μια εξαιρετικά σπάνια αιτία υπερασβεστιαμίας, είναι η παρανεοπλασματική έκτοπη παραγωγή ΡΤΗ. Επί εμμένουσας αύξησης της ΡΤΗ, παρά τον αποκλεισμό ύπαρξης αδενώματος των παραθυρεοειδών με απεικονιστικές μεθόδους και καθετηριασμό των φλεβών του τραχήλου, χρήσιμη μέθοδος για τον αποκλεισμό πιθανής έκτοπης εστίας είναι ο φλεβικός καθετηριασμός και η εκλεκτική μέτρηση της ΡΤΗ από διάφορες περιοχές του σώματος²⁵.

2.2. Υπερασβεστιαμία με επίπεδα ΡΤΗ ελαφρώς αυξημένα ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια

2.2.1. Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (fHH)

Μια σημαντική αν και σπάνια διαταραχή, με επίπεδα ΡΤΗ ελαφρώς αυξημένα ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια είναι η οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία. Αυτή οφείλεται σε μετάλλαξη που αδρανοποιεί τους εξωκυττάριους Ca²⁺-χημειοϋποδοχείς, και προκαλεί αύξηση του ουδού της έκκρισης της ΡΤΗ. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, και τα επίπεδα της ΡΤΗ και της 1,25 υδροξυβιταμίνης D₃ είναι συνήθως φυσιολογικά. Σε ποσοστό όμως 5-10% υπάρχει ήπια αύξηση αυτών. Η υπερασβεστιαμία είναι κατά κανόνα ήπια, έχουν περιγραφεί όμως τιμές ασβεστίου έως 3,5 mmol/l^{13,37}.

Υπόνοια για τη διάγνωση πρέπει να δημιουργηθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υπερασβεστιαμία και φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές ΡΤΗ εφόσον είναι νέοι, έχουν οικογενειακό ιστορικό υπερασβεστιαμίας ή fHH, υπερμαγνησιαιμία και/ή ασβέστιο ούρων 24ώρου χαμηλότερο από 100 mg, παρά τη φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης.

Η διαφορική διάγνωση της fHH από τον ρΗΡΤ είναι σημαντική, διότι οι ασθενείς με fHH παραμένουν ασυμπτωματικοί και δεν ωφελεί σε αυτούς κατά κανόνα η παραθυρεοειδεκτομή. Έτσι υφολική παραθυρεοειδεκτομή οδηγεί σε παροδική ελάττωση των τιμών του ασβεστίου, οι τιμές του οποίου αυξάνονται και πάλι εντός μιας εβδομάδας. Μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν υπάρχει υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα ή σαφώς αυξημένες τιμές ασβεστίου στον ορό, μπορεί να συστηθεί ολική παραθυρεοειδεκτομή.

Ο προσδιορισμός του ασβεστίου στα ούρα

24ώρου είναι σημαντικός για τη διαφορική διάγνωση της fHH από τον pHPT και πρέπει πάντα να γίνεται για την διευκρίνιση του αιτίου της υπερασβεστιαμίας, όταν οι τιμές της PTH είναι ελαφρώς αυξημένες ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Υπολογίζεται επίσης το πηλίκον της κάθαρσης του ασβεστίου προς την κάθαρση της κρεατινίνης. Πηλίκον $<0,01$ είναι υπέρ της fHH, η διάγνωση της οποίας θα ενισχυθεί από το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Πάντως χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό, ακόμα και με πηλίκον $<0,01$ δεν μπορεί να διαχωριστεί ασφαλώς η fHH από τον pHPT.

Εξάλλου συνιστάται αποκλεισμός της διαταραχής, εφόσον διαπιστωθεί αυτή και στους συγγενείς των ασθενών, με έλεγχο του ασβεστίου των ούρων και του ορού σ' αυτούς³².

2.3. Υπερασβεστιαμία με επίπεδα PTH ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια

Ελαττωμένα επίπεδα PTH ή επίπεδα αυτής στα κατώτερα φυσιολογικά όρια αποκλείουν, εκτός εξαιρετικά σπανίων περιπτώσεων, τον pHPT.

Η κατηγορία αυτή, περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό διαφοροδιαγνώσεων. Το συχνότερο με διαφορά αίτιο είναι η υπερασβεστιαμία των κακοήθων νεοπλασμάτων. Δεύτερο σε συχνότητα αίτιο είναι η υπερασβεστιαμία από ενδογενή υπερπαραγωγή 1,25-υδροξυβιταμίνης D₃, η οποία παρατηρείται σε κοκκιωματώδη νοσήματα. Σπάνια υπάρχουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, διότι συνήθως προβάλλει η κλινική εικόνα της βασικής νόσου. Αν δεν συμβαίνει αυτό, η λήψη λεπτομερούς ιστορικού θα αποκαλύψει κατά κανόνα, τυχόν συνύπαρξη των παραπάνω νοσημάτων καθώς και το ενδεχόμενο η υπερασβεστιαμία να οφείλεται σε φάρμακα που ελάμβανε ο ασθενής (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Ουσίες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία

Βιταμίνη D	>50000 μονάδες βιταμίνη D3/ εβδομάδα
Ανθρακικό ασβέστιο	2-3 gr στοιχειακού ασβεστίου/ ημέρα
Βιταμίνη A	> 150000 μονάδες/ημέρα
Θειαζίδες	Σε θεραπευτικές δόσεις (πολύ σπάνια)
Θεοφυλλίνη	Επί υπερδοσολογίας
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Σε πολύ υψηλές δόσεις
Αυξητική ορμόνη	Επί υπερδοσολογίας, σπάνια
Αργίλιο	Επί δηλητηριάσεων
Μαγγάνιο	Επί δηλητηριάσεων

Αν πρόκειται για αίτιο που παραμένει αδιευκρίνιστο, συνιστάται μέτρηση για: μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (πολλαπλούν μυέλωμα), θυρεοειδικές ορμόνες, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ (κοκκιωματώδη και ορισμένα κακοήθη νοσήματα), PTHrP ή και έλεγχος με απεικονιστικές εξετάσεις για την ανεύρεση πιθανής νεοπλασίας. Επιβοηθητικός για τη διάγνωση μπορεί να είναι και ο προσδιορισμός των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό. Στην υπερασβεστιαμία από αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D, τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό είναι μάλλον αυξημένα, ενώ στις περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας από νεοπλασίες τα επίπεδα του φωσφόρου είναι μάλλον χαμηλά. Γενικά όσον αφορά στον προσδιορισμό του φωσφόρου στον ορό, επειδή συχνά ανευρίσκονται φυσιολογικές τιμές φωσφόρου, παρά τις κλασικά αναφερόμενες μεταβολές αυτού στα διάφορα νοσήματα που προκαλούν υπερασβεστιαμία, όπως η υποφωσφαταιμία στον pHPT, η ειδικότητα, η ευαισθησία και η αξία των τιμών του φωσφόρου στον ορό για τη διάγνωση θεωρείται μέτρια⁴².

2.3.1. Υπερασβεστιαμία των κακοήθων

Η υπερασβεστιαμία αυτή αναπτύσσεται συνήθως στα τελικά στάδια των κακοήθων νεοπλασιών, όταν ήδη έχουν εκδηλωθεί τα κλινικά συμπτώματα του όγκου ή των μεταστάσεων του. Η υπερασβεστιαμία μπορεί όμως και να αποτελέσει το οδηγό εύρημα για τη διάγνωση (με απεικονιστικές εξετάσεις και καρκινικούς δείκτες), ενός μέχρι τότε μη εκδηλωθέντος νεοπλάσματος. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα πρόσφατης έρευνας σε νοσοκομειακούς ασθενείς, που απέδειξε ότι τρεις στους πέντε ενήλικες με λευχαιμία T-κντάρων, χωρίς έκδηλες διαγνωστικές αιματολογικές διαταραχές, διαγνώστηκαν από μια αδιευκρίνιστη μέχρι τότε υπερασβεστιαμία³⁴.

Νεοπλάσματα τα οποία τυπικά προκαλούν υπερασβεστιαμία είναι τα αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα, τα νεοπλάσματα του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, του ουροποιογεννητικού συστήματος, των ωθηκών και του παγκρέατος. Εξάλλου το 90% των ασθενών με VIPωμα, παρουσιάζουν υπερασβεστιαμία⁶⁰. Νεοπλάσματα στα οποία δεν παρατηρείται αύξηση του ασβεστίου στον ορό είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου και του προστάτη καθώς και τα νεοπλάσματα του στομάχου. Επίσης υπερασβεστιαμία σπάνια παρατηρείται στη χρόνια μυελογενή και στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία καθώς και στις ο-

ξείες λευχαιμίες. Εάν σε ασθενή με υπερασβεστιαμία και χαμηλά επίπεδα PTH, έχει διαγνωστεί ένας από τους όγκους που δεν συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία, θα πρέπει να αναζητηθεί μια άλλη αιτία της υπερασβεστιαμίας.

Η παθογένεση της υπερασβεστιαμίας των νεοπλασμάτων δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινιστεί. Στην πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο αυτή οφείλεται στην από τον όγκο παραγωγή πρωτεϊνών που ομοιάζουν με την PTH. Οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με τους υποδοχείς της PTH και μιμούνται τις δράσεις της, προκαλώντας απορρόφηση του οστού και μείωση της αποβολής του ασβεστίου από τους νεφρούς^{11,41}.

Όσον αφορά στα επίπεδα της 1,25-υδροξυβιταμίνης D₃, η οποία επίσης ενοχοποιείται στην υπερασβεστιαμία των νεοπλασμάτων, αυτά είναι δυνατόν να είναι φυσιολογικά, μειωμένα ή και αυξημένα. Έτσι στα λεμφώματα και στη νόσο του Hodgkin, μπορεί να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα 1,25-υδροξυβιταμίνης D₃ μέσω έκτοπης παραγωγής 1α-υδροξυλάσης^{1,57}. Εξάλλου στο 20% της υπερασβεστιαμίας από νεοπλάσματα, τα επίπεδα τόσο του PTHrP όσο και της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ είναι φυσιολογικά. Το μεγαλύτερο ρόλο στην πρόκληση της υπερασβεστιαμίας στις καταστάσεις αυτές φαίνεται πως παίζουν τοπικοί οστεολυτικοί παράγοντες⁵⁰ (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Παράγοντες-μεσολαβητές που θεωρούνται υπεύθυνοι για την υπερασβεστιαμία των νεοπλασμάτων

Πεπτιδίο ομοιάζον με την παραθορμόνη	Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα Νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου Νεοπλάσματα του ουροποιογεννητικού συστήματος
1,25-διυδροξυβιταμίνη D ₃	Νεοπλάσματα του παγκρέατος Νεοπλάσματα της ωοθήκης
Παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF)	Μη Hodgkin λεμφώματα Νόσος Hodgkin
Ιντερλευκίνη 1	Μεταστατικό νεόπλασμα μαστού
Ιντερλευκίνη 6	Λεμφώματα

2.3.2. Πολλαπλούν μυέλωμα

Μία συχνή αιτία νεοπλασματικής νόσου, που προκαλεί υπερασβεστιαμία, είναι το πολλαπλούν μυέλωμα. Κατά κανόνα διαγιγνώσκεται από την ανεύρεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης στο πλάσμα ή/και στα ούρα, καθώς και από την ύπαρξη οστι-

κών αλλοιώσεων. Σημαντική είναι η διαφοροδιάγνωση από τις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες αδιευκρίνιστης σημασίας. Αυτές ανευρίσκονται σε ποσοστό περίπου 3% των ηλικιωμένων ασθενών, δεν προκαλούν όμως υπερασβεστιαμία²⁸. Το αίτιο της υπερασβεστιαμίας στο πολλαπλούν μυέλωμα φαίνεται να είναι ουσίες όπως ο TNF που εκκρίνονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα και προκαλούν δραστηριοποίηση των οστεοκλαστών (OAF - Osteoclast Activating Factors)^{46,19}.

Μερικές φορές η υπερασβεστιαμία στο πολλαπλούν μυέλωμα υπερεκτιμάται λόγω του ότι οι ανώμαλες ανοσοσφαιρίνες δεσμεύουν ιόντα ασβεστίου έτσι ώστε να μετρώνται αυξημένα επίπεδα ολικού ασβεστίου, ενώ το ελεύθερο ασβέστιο παραμένει φυσιολογικό. Αυτό θα πρέπει να το σκεφτόμαστε στις περιπτώσεις που παρά την έντονη υπερασβεστιαμία λείπουν οι κλινικές εκδηλώσεις αυτής και τα επίπεδα του ασβεστίου των ούρων είναι φυσιολογικά³⁹.

2.3.3. Υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από βιταμίνη D, στα πλαίσια κοκκιωματώδων νοσημάτων

Υπερασβεστιαμία παρατηρείται σε ασθενείς που εμφανίζουν εκσεσημασμένη ενεργό κοκκιωματώδη νόσο. Συνήθως είναι ασυμπτωματική και ανευρίσκεται ως συνοδός εκδήλωση της κύριας νόσου. Μερικές φορές, η λήψη εξωγενώς επιπρόσθετης βιταμίνης D (που υπάρχει ήδη σε περίσσεια), η πλούσια δίαιτα σε ασβέστιο ή η αυξημένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία μπορεί να αποτελέσουν το έναυσμα της υπερασβεστιαμίας. Είναι γνωστό ότι αίτιο της υπερασβεστιαμίας στα νοσήματα αυτά είναι η αυξημένη και μη ελεγχόμενη μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D₃ σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ μέσω της 1α-υδροξυλάσης των μακροφάγων του κοκκιωματώδους ιστού.

Δεν υπάρχει σχεδόν καμία κοκκιωματώδης νόσος η οποία έστω και περιστασιακά να μην μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία. Κλασικές κοκκιωματώδεις παθήσεις είναι η σαρκοείδωση και η φυματίωση. Διάφορες μελέτες έδειξαν πως το 1/3 περίπου των ασθενών με πνευμονική σαρκοείδωση και το 1/4 των ασθενών με πρωτοδιαγνωσμένη φυματίωση ήταν υπερασβεστιαμικοί^{22, 53,35}. Κοκκιωματώδη νοσήματα στα οποία επίσης παρατηρείται υπερασβεστιαμία είναι η νόσος του Crohn⁶, η πυριτίαση²⁷, η βηρυλλίωση⁵⁴, η ιστοπλάσωση³⁶, η συστηματική καντιτίαση²⁶, η κοκκιωματώση Wegener¹⁶, η λέπρα²³, και άλλα νοσήματα.

Εργαστηριακώς τις περισσότερες φορές ανευρίσκονται εκτός από το συνδυασμό αυξημένων επιπέδων της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D_3 και χαμηλών επιπέδων της PTH, και αυξημένα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) καθώς και του ασβεστίου στα ούρα. Μερικές φορές στη σαρκοείδωση μπορεί να διαπιστωθεί αυξημένη παραγωγή PTHrP, για την οποία υπεύθυνα θεωρούνται και πάλι τα μακροφάγα. Για το λόγο αυτό η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων PTHrP πρέπει να συνεκτιμάται με την κλινική και εργαστηριακή εικόνα του ασθενούς, πριν αποδοθεί σε πιθανή ύπαρξη νεοπλασματικής πάθησης⁶⁴.

2.3.4. Υπερθυρεοειδισμός

Πολύ σπάνια, η υπερασβεστιαμία, μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση ενός άτυπου υπερθυρεοειδισμού. Έτσι σε κάθε υπερασβεστιαμία με χαμηλά επίπεδα PTH στον ορό θα πρέπει να προσδιορίζονται και οι θυρεοειδικές ορμόνες. Στην περίπτωση αυτή τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D_3 θα είναι ελαττωμένα, ενώ το ασβέστιο των ούρων αυξημένο. Ο παθογενετικός μηχανισμός της υπερασβεστιαμίας είναι η αυξημένη οστική απορρόφηση¹⁰.

2.3.5. Ακινησία

Υπερασβεστιαμία μπορεί να επέλθει λίγες ημέρες έως και εβδομάδες μετά από ακινησία⁵⁸. Αυτή συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα PTH και 1,25-διυδροξυβιταμίνης D_3 , αισθητά αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στα ούρα και φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό. Περιγράφεται κυρίως σε τετραπληγικούς ασθενείς, σπανιότερα όμως και σε παραπληγικούς. Η υπερασβεστιαμία αναπτύσσεται κυρίως όταν προϋπάρχει μια βασική υποκείμενη νόσος, όπως π.χ. η νόσος Paget, με αυξημένη οστική αναδόμηση, ή και όταν υποκρύπτονται άλλα συνήθη αίτια υπερασβεστιαμίας, συχνά στην περίπτωση αυτή η ακινησία αποτελεί μόνο το έναυσμα για την εκδήλωση υπερασβεστιαμίας. Έτσι το ενδεχόμενο ύπαρξης υποκείμενης νόσου θα πρέπει να αποκλειστεί, πριν αρχιστούμε στη διάγνωση της ακινησίας ως αίτιου των αυξημένων επιπέδων του ασβεστίου στον ορό⁴⁰.

2.3.6. Σκευάσματα βιταμίνης D

Για να προκληθεί υπερασβεστιαμία από λήψη βιταμίνης D_3 σε άτομα χωρίς άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως είναι η λήψη θειαζιδικών διουρητικών ή η ύπαρξη ενός μέχρι τότε μη εκδη-

λωθέντος pHPT, απαιτούνται πολύ υψηλές δόσεις που υπερβαίνουν τις 50000 μονάδες βιταμίνης D_3 την εβδομάδα. Έτσι υπερασβεστιαμία στα πλαίσια της προφυλακτικής λήψης βιταμίνης D_3 , σε άτομα χωρίς προϋπάρχουσες διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου, είναι απίθανο να παρατηρηθεί.

Κύριες αιτίες της υπερασβεστιαμίας από λήψη βιταμίνης D είναι λάθη στην δοσολογία των σκευασμάτων της βιταμίνης D_3 ή των ενεργών μεταβολιτών της, όπως της 1α-υδροξυχοληκασιφερόλης ή της 1α-διυδροξυβιταμίνης D_3 , στα πλαίσια της θεραπείας υποπαραθυρεοειδισμού, νεφρικής οστεοδυστροφίας ή συνδρόμου δυσανορρόφησης³³. Εξάλλου σκευάσματα ενεργού βιταμίνης D χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και μπορεί όταν χορηγούνται σε δοσολογία άνω των 0,5μg καλσιτριόλης ή 1α-υδροξυχοληκασιφερόλης και κυρίως όταν συνδυάζονται με ταυτόχρονη λήψη ασβεστίου, πάνω από 500 mg ημερησίως, να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία⁵⁶. Όμως και ασθενείς που λαμβάνουν την σωστή δόση, δυνητικώς κινδυνεύουν να αναπτύξουν υπερασβεστιαμία όταν συνυπάρχουν επιπλέον καταστάσεις οι οποίες την ευνοούν, όπως η ακινησία ή η αφυδάτωση^{5,31}.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τις εργαστηριακές εξετάσεις, στις οποίες τα επίπεδα της PTH στον ορό είναι χαμηλά, το ασβέστιο των ούρων υψηλό, ενώ τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D_3 είναι σαφώς αυξημένα. Ανάλογα δε με το μεταβολίτη της βιταμίνης D_3 που λαμβάνεται, τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D_3 θα είναι υψηλά επί λήψης χοληκασιφερόλης ή 25-υδροξυβιταμίνης D_3 ή χαμηλά επί λήψης 1,25-διυδροξυβιταμίνης D_3 .

Όταν παρουσιαστεί υπερασβεστιαμία σε ασθενείς που λαμβάνουν βιταμίνη D σε δόσεις <50.000 μονάδες την εβδομάδα, τότε πρέπει πάντα να αναζητάται μια συνυπεύθυνη υποκείμενη βασική νόσος. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να σκεφτόμαστε κυρίως αίτια τα οποία προκαλούν αυξημένη εξωνεφρική μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D_3 σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D_3 , πράγμα που συμβαίνει, όπως προαναφέρθηκε, στα κοκκιοματώδη νοσήματα. Λόγω του ότι η εξωνεφρική υδροξυλίωση, στις καταστάσεις αυτές, δεν υπόκειται σε φυσιολογικό ρυθμιστικό έλεγχο, μπορεί η χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων βιταμίνης D να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία⁶¹.

2.3.7. Ανθρακικό ασβέστιο

Η συνύπαρξη αλκάλωσης και αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου, μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία. Ο μηχανισμός δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Παλαιότερα, η συγκυρία αυτή ήταν συχνή σε θεραπευόμενους ελκοπαθείς, στα πλαίσια του συνδρόμου γάλακτος-αλκαλώσεως¹⁸. Σήμερα αποτελεί σπάνιο αίτιο υπερασβεστιαμίας. Εντούτοις μετά από λήψη μεγάλων δόσεων ανθρακικού ασβεστίου, (καθημερινώς τουλάχιστον 2-3 gr στοιχειοακτικού ασβεστίου) μπορεί να ανευρεθούν και σήμερα ασθενείς με περιστασιακά αυξημένες τιμές ασβεστίου στον ορό. Τα επίπεδα PTH στον ορό είναι χαμηλά, του φωσφόρου αυξημένα, ενώ το ασβέστιο των ούρων είναι χαμηλό².

2.3.8. Θειαζίδες

Ένας μικρός αριθμός των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θειαζίδες, είναι δυνατόν να παρουσιάσει υπερασβεστιαμία. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτών πρόκειται για την αποκάλυψη ενός υποκλινικού μέχρι τη στιγμή εκείνη pHPT, οπότε τα επίπεδα της PTH στον ορό είναι απρόσφορα αυξημένα. Μερικές φορές όμως οι θειαζίδες μπορεί να αποτελέσουν και από μόνες τους αίτιο πρόκλησης υπερασβεστιαμίας. Στην περίπτωση αυτή, τα επίπεδα της PTH στον ορό θα είναι χαμηλά όπως και αυτών του ασβεστίου στα ούρα. Η τιμή του ασβεστίου επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια, το αργότερο δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή των θειαζιδών. Γενικά σε κάθε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης θειαζιδών και σκευασμάτων ασβεστίου ή/και βιταμίνης D, θα πρέπει να ελέγχεται η τιμή του ασβεστίου του ορού, έτσι ώστε να διαγνωστεί εγκαίρως τυχόν υπερασβεστιαμία που θα προκληθεί⁴⁹.

2.4. Άλλα αίτια υπερασβεστιαμίας με επίπεδα PTH ελαττωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια

2.4.1. Βιταμίνη Α

Η δηλητηρίαση από σκευάσματα βιταμίνης Α (οξέα) ήταν παλαιότερα ένα ιατρικό παράδοξο, που είχε παρατηρηθεί σε εξερευνητές των Πόλων, οι οποίοι διατρέφονταν με σκυώτι πολιικών αρκούδων. Σήμερα με την εκτεταμένη χρήση σκευασμάτων βιταμίνης Α (>150000 μονάδες/ημέρα) για τη θεραπεία διαφόρων δερματοπαθειών, όπως π.χ. της κοινής ακμής, περιγράφονται όλο και περισσότερες

περιπτώσεις υπερασβεστιαμίας οφειλόμενες στην βιταμίνη Α. Υψηλές δόσεις βιταμίνης Α χρησιμοποιούνται και στη θεραπεία διαφόρων νεοπλασμάτων, όπως στο σάρκωμα Kaposi και στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Εργαστηριακά ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα βιταμίνης Α στο αίμα. Τα επίπεδα της παραθορμόνης και της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ είναι χαμηλά. Μηχανισμός της υπερασβεστιαμίας είναι η υπερβολική οστική απορρόφηση⁵⁹.

2.4.2. Αυξητική ορμόνη

Η δράση των θεραπευτικών δόσεων αυξητικής ορμόνης (GH) στα επίπεδα του ασβεστίου του ορού είναι κατά κανόνα ήπια. Αν εμφανιστεί υπερασβεστιαμία αυτή είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της αυξητικής ορμόνης ή αν χρειαστεί και τη βραχεία χορήγηση διφωσφονικού (παμιδρονάτης)⁵⁵. Η δράση αυτή της αυξητικής ορμόνης δεν είναι τελείως μη αναμενόμενη, καθότι και στην ακρομεγαλία μπορεί, αν και σπάνια, να εμφανιστεί υπερασβεστιαμία. Εν μέρει η δράση της αυξητικής ορμόνης στον μεταβολισμό του ασβεστίου ερμηνεύεται μέσω της αυξημένης νεφρικής παραγωγής 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃, και εν μέρει, μέσω της απευθείας δράσης του ομοιάζοντος με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα I, (μεσολαβητή της αυξητικής ορμόνης), στη μεταφορά (απορρόφηση) του ασβεστίου στα κύτταρα του εντέρου⁴⁷.

2.4.3. Θεοφυλλίνη

Η χορήγηση αυξημένων δόσεων σκευασμάτων θεοφυλλίνης, μπορεί σπάνια να αποτελέσει αίτιο υπερασβεστιαμίας. Αυτή κατά κανόνα είναι ήπια και αναστρέψιμη, εφόσον τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα επανέρθουν στο φυσιολογικό. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος³⁸.

2.4.4. Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Σπάνια, μετά τη λήψη μεγάλων δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μπορεί να παρατηρηθεί υπερασβεστιαμία. Ο μηχανισμός της αιτίας δεν έχει διευκρινιστεί⁵¹.

2.4.5. Ganciclovir

Προσφάτως, περιγράφηκε περίπτωση ασθενούς που υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού, ο οποίος μετά την έναρξη θεραπείας με το Ganciclovir λόγω λοίμωξης από μεγαλοκυτταροϊό, παρουσίασε υπερασβεστιαμία. Τα αυξημένα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό συνδυάζονται με χαμηλά

επίπεδα PTH, αυξημένα όμως επίπεδα 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃. Ο μηχανισμός είναι αδιευκρίνιστος²¹.

2.4.6. Αργίλιο

Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με αργίλιο κυρίως σε αρρώστους με ΧΝΑ τελικού σταδίου και αιμοκαθαιρόμενους, μπορεί να προκληθεί υπερασβεστιαμία. Τα επίπεδα της PTH σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι φυσιολογικά. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ είναι χαμηλή⁷.

2.4.7. Μαγγάνιο

Βαριές υπερασβεστιαμίες έχουν παρατηρηθεί σε εργάτες βιομηχανιών, στα πλαίσια δηλητηριάσεων από μαγγάνιο. Ο μηχανισμός είναι αδιευκρίνιστος¹².

3. ΠΑΓΙΔΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΜΙΑΣ

3.1. Ψευδής υπερασβεστιαμία

Στην καθημέρα κλινική πράξη μετράται σχεδόν αποκλειστικά το ολικό ασβέστιο. Ειδικά όταν ανευρίσκονται τυχαία αυξημένες τιμές ασβεστίου, θα πρέπει κανείς να σκέφτεται και το ενδεχόμενο του λάθους και να επαληθεύει τις τιμές αυτές με επανάληψη των εξετάσεων. Επίσης πρέπει να μετρά και να συνυπολογίζει, τουλάχιστον τα ολικά λευκώματα, καλύτερα όμως τις λευκωματίνες του ορού. Κάθε μείωση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί μέσω της αύξησης των λευκωματινών, αυτομάτως και σε αναμενόμενη αύξηση του ολικού ασβεστίου του ορού, διότι το ασβέστιο είναι εν μέρει συνδεδεμένο με τις λευκωματίνες του ορού. Η συγκέντρωση όμως του ελεύθερου ιονισμένου ασβεστίου που είναι και το βιολογικά δραστικό, μένει ανεπηρέαστη. Στην περίπτωση δηλαδή αυτή πρόκειται για ψευδή υπερασβεστιαμία.

Η μεταβολή της στάσης του σώματος από την κατακεκλιμένη στην όρθια θέση μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση του ολικού ασβεστίου μέχρι και 4%. Επίσης η παρατεταμένη περιόδεση του άκρου και λίμναση του αίματος στις φλέβες κατά την αιμοληψία, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της τιμής του μετρούμενου ασβεστίου μέχρι και 10%⁵². Εξάλλου ψευδώς αυξημένες τιμές του ολικού ασβεστίου, με φυσιολογικές τιμές ιονισμένου ασβεστίου, παρατηρούνται στην καθημέρα κλινική πράξη σε αρρώστους με αφυδάτωση.

Για να υπολογιστεί η πραγματική τιμή του α-

σβεστίου, πρέπει να αφαιρέσουμε περίπου 0,8 mg/dl ολικού ασβεστίου για κάθε 1,0 mg/dl λευκωματίνης που υπερβαίνει τα φυσιολογικά όρια. Σε αμφίβολες περιπτώσεις, όπου δεν είναι δυνατόν κλινικώς να διαχωριστεί με σαφήνεια μια ψευδοϋπερασβεστιαμία λόγω ελάττωσης του όγκου του αίματος από μια αληθή υπερασβεστιαμία, θα πρέπει να μετράται το ιονισμένο ασβέστιο, του οποίου σήμερα η μέτρηση είναι εφικτή, απλή και ακριβής. Σήμερα ψευδώς υψηλές τιμές ασβεστίου, λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων της μέτρησής του δε συναντώνται. Μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις προσδιορισμού με χρωματομετρικές μεθόδους μπορεί αιμόλυση να αποτελέσει το αίτιο ψευδούς υπερασβεστιαμίας²⁹.

3.2. Συνυπάρχοντα αίτια υπερασβεστιαμίας

Η συνύπαρξη ενός rHPT με ένα νεόπλασμα στον ίδιο ασθενή δεν είναι σπάνια. Γι' αυτό σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία θα πρέπει να προσδιορίζεται και η τιμή της παραθορμόνης, ακόμα και στις περιπτώσεις που ο ασθενής πάσχει από γνωστό όγκο που μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία⁹.

3.3. Νεφρική ανεπάρκεια

Λόγω των διαταραχών που προκαλούνται στο ισοζύγιο του ασβεστίου και του φωσφόρου και της μειωμένης παραγωγής 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ στη νεφρική ανεπάρκεια, η μέτρηση των παραμέτρων αυτών στον ορό και του ασβεστίου στα ούρα έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στη διάγνωση του αιτίου τυχόν συνυπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Η μέτρηση της iPTH είναι χρήσιμη εφόσον ληφθεί υπόψιν, ότι επίπεδα 0,5-1,5 φορές υψηλότερα από τα φυσιολογικά, είναι αξιόπιστα σε ασθενείς με ΧΝΑ^{4, 62}.

3.4. Αυξημένα επίπεδα 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃

Αύξηση της τιμής της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ δε θα πρέπει αυτομάτως να θεωρείται ως απόδειξη υπερασβεστιαμίας από βιταμίνη D. Έτσι μέχρι και 40% των ασθενών με rHPT, έχουν τιμές βιταμίνης D ελαφρώς αυξημένες ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, μερικοί δε παρουσιάζουν ακόμα και έντονα αυξημένες τιμές. Από την άλλη πλευρά στα κοκκιοματώδη νοσήματα, αν και η υπερασβεστιαμία οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή βιταμίνης

νης D, συνιστάται ο προσδιορισμός της PTH προς αποκλεισμό ενός λανθάνοντος pHPT⁸.

4. ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΕΣ ΠΟΥ ΔΙΑΓΙΓΝΩΣΚΟΝΤΑΙ ΔΥΣΚΟΛΑ

Το ατομικό αναμνηστικό, η κλινική εικόνα, τα επίπεδα της PTH, της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃, του PTHrP και κατά περίπτωση οι απεικονιστικές εξετάσεις για την εντόπιση νεοπλασματος ή κοκκιωματώδους εξεργασίας, οδηγούν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, σε μια ταχεία διάγνωση του αιτίου της υπερασβεσταιμίας. Ωστόσο μερικά αίτια υπερασβεσταιμίας παραμένουν αδιευκρίνιστα. Το αναμνηστικό και οι παλαιότερες εργαστηριακές εξετάσεις, μπορεί να είναι στις περιπτώσεις αυτές υποβοηθητικά για την αποκάλυψη του αιτίου. Η υπερασβεσταιμία, που οφείλεται σε κάποιο νεόπλασμα συνδέεται τις περισσότερες περιπτώσεις με ένα βραχύ ιστορικό. Αντιθέτως, ο pHPT και τα άλλα αίτια υπερασβεσταιμίας συνδέονται μάλλον με ένα παλαιότερο ιστορικό.

4.1. Προβλήματα με τη μέτρηση της PTH

Τεχνικά λάθη (artifacts) κατά τη μέτρηση της iPTH είναι πολύ σπάνια. Αν η υποψία ενός pHPT παραμένει, παρά τη χαμηλή τιμή της PTH, αφού αποκλειστούν άλλα αίτια υπερασβεσταιμίας με χαμηλή PTH, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο λάθους στη μέτρηση της PTH, οφειλόμενο στην ύπαρξη ανασταλτικών αντισωμάτων. Ο πιο απλός τρόπος για να διαλευκανθεί αυτό είναι η ανοσολογική μέτρηση της PTH με τη χρήση άλλων αντισωμάτων. Ένας άλλος τρόπος είναι η ανάμειξη του ορού του ασθενούς με ορό που περιέχει γνωστή ποσότητα PTH, (ο οποίος χρησιμεύει ως μάρτυρας), για να ελεγχθεί αν μετρώνται με αυτόν τον τρόπο εσφαλμένα χαμηλές τιμές PTH μετά την ανάμειξη¹⁷.

4.2. Φάρμακα των οποίων αποκρύπτεται η λήψη

Στην περίπτωση που έχουμε αυξημένες τιμές ασβεστίου στον ορό με αυξημένα επίπεδα PTH, ενώ έχουμε φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου στον ορό και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στα ούρα, θα πρέπει εκτός από την fHH να σκεφτούμε τη λήψη σκευασμάτων λιθίου, ως αίτιο της υπερασβεσταιμίας αυτής. Όσον αφορά στην άτυπη υπασβεστιουρία που παρατηρείται σε υπερπαραθυρεοειδισμό από λίθιο φαίνεται ότι αυτή οφείλεται στην άμεση

δράση του λιθίου στους νεφρούς. Σχετικά με τη λήψη λιθίου ακόμη και σε περιπτώσεις με αρνητικό ιστορικό, θα πρέπει επί υπόνοιας απόκρυψης σε ασθενείς με ψυχικά προβλήματα να προσδιορίζονται και τα επίπεδα λιθίου στον ορό. Παρόμοια σκέψη πρέπει να γίνεται και για άλλα σπάνια φαρμακευτικά σκευάσματα που μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία, για τον αποκλεισμό των οποίων δεν πρέπει να στηριζόμαστε πάντα, μόνο στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς⁶³.

4.3. Μη εκδηλωθέντα νεοπλάσματα

Σπάνια είναι δυνατόν να διαλάβει, ως αίτιο μιας υπερασβεσταιμίας, με τη χρήση κοινών απεικονιστικών εξετάσεων ένας όγκος ο οποίος μέχρι τότε δεν έχει εκδηλωθεί. Εξαιρέση αποτελούν μικροί όγκοι, όπως π.χ. καλά διαφοροποιημένοι όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος ή το φαιοχρωμοκύτωμα. Γι' αυτό το λόγο, θα πρέπει να αναζητά κανείς την ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών διαταραχών των ενδοκρινών αδένων, όταν δεν μπορεί να αποδώσει την υπερασβεσταιμία σε άλλο αίτιο. Εάν βρεθεί ένα τέτοιο νεόπλασμα, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μήπως πρόκειται για σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) με συνυπάρχοντα pHPT. Έτσι στην υπερασβεσταιμία που παρατηρείται στο φαιοχρωμοκύτωμα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πρόκειται για συνύπαρξη συνδρόμου MEN II με pHPT. Περιγράφονται όμως και περιπτώσεις, όπου τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα υποχωρούν μετά τη χειρουργική αφαίρεση του φαιοχρωμοκυττώματος, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η υπερασβεσταιμία δυνατόν να οφείλεται και σε ουσία που παράγεται από τον ίδιο τον όγκο. Το PTHrP ανιχνεύεται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα, και θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι ενέχεται στην πρόκληση της υπερασβεσταιμίας. Επίσης και οι ίδιες οι κατεχολαμίνες θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνες για την έκλυση της υπερασβεσταιμίας⁴³.

4.4. pHPT με ανεύρεση χαμηλών τιμών PTH

Εξαιρετικά σπάνια, μπορεί να παρατηρηθούν τιμές iPTH στα κατώτερα φυσιολογικά ή και παθολογικά χαμηλές, σε μια ασυνήθη παραλλαγή pHPT. Στις περιπτώσεις αυτές δυνατόν να υφίσταται παροδική μόνο αύξηση της τιμής της PTH λόγω σφυγμικής έκκρισής της, γεγονός το οποίο απαιτεί πολλαπλές δειγματοληψίες για να προσδιοριστούν

τα πραγματικά αυξημένα επίπεδα της ορμόνης στον ορό, ενώ στις συνήθεις περιπτώσεις ρΗΡΤ η σφυγμική έκκριση της ΡΤΗ είναι πολύ συχνή (δευτερόλεπτα) για να διαφύγουν σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της. Επίσης περιγράφονται περιπτώσεις ασθενών, στους οποίους, παρόλο που υπήρχε αποδεδειγμένος και με ιστολογικές εξετάσεις ρΗΡΤ, αυτοί παρουσίαζαν επίπεδα iPTH στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να εξηγηθεί από την έκκριση μη μετρούμενων βιολογικά ενεργών κλασμάτων ή ανώμαλων μορφών ΡΤΗ²⁴.

4.5. Λειτουργικές δοκιμασίες

Εάν το αίτιο μιας υπερασβεστιαμίας εξακολουθεί να παραμένει αδιευκρίνιστο, η εκτέλεση ορισμένων λειτουργικών δοκιμασιών, θα μπορούσε να είναι επιβοηθητική. Προ της εφαρμογής της μέτρησης της iPTH με ραδιοανοσολογικές μεθόδους, οι δοκιμασίες αυτές γινόταν πολύ συχνά.

Σύμφωνα με την κλασική δοκιμασία της υδροκορτιζόνης, χορηγούνται 120 mg υδροκορτιζόνης την ημέρα (3×40 mg p.o. κάθε 8 ώρες) για δύο-τρία ημέρες. Στον ρΗΡΤ δεν παρατηρείται πτώση του ασβεστίου του ορού, αντιθέτως στη σαρκοείδωση αλλά και στις υπερασβεστιαμίες από νεοπλασμάτα, η τιμή του ασβεστίου στον ορό πέφτει. Στις περιπτώσεις αυτές ελαττώνονται και τα επίπεδα των υψηλών τιμών της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D₃, γεγονός που δείχνει την εξωνεφρική της παραγωγή, διότι η νεφρική 1α-υδροξυλάση δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση της κορτιζόνης.

Σε ασαφείς καταστάσεις, μπορεί κανείς να χορηγήσει στον ασθενή ασβέστιο, και να ελέγξει αν με την αύξηση του ασβεστίου στον ορό υπάρχει πτώση της ΡΤΗ. Μη παρατηρούμενη ελάττωση της ΡΤΗ σημαίνει πως πρόκειται για ρΗΡΤ¹⁴.

ABSTRACT

Girtovitis FI, Chatzitoliou AI. Hypercalcemia: Diagnostic process. Hell Iatr 2003, 69: 101-112.

Hypercalcemia is observed in many clinical disorders and is often incidentally detected during laboratory examinations for other reasons. In such cases the elucidation of the underlying cause is important for its subsequent aetiological management. In most cases of hypercalcemia differential diagnosis is without particular difficulty, in common medical practice. Diagnosis of most significant

causes is based on history, symptoms, signs and ordinary haematological and blood chemistry examinations. For further differential diagnosis, concerning revealing of the underlying cause, imaging investigations for excluding the existence of neoplasms or granulomatous diseases, examinations for tumor markers and measurements of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and PTHrP (parathormone related peptide), is of great importance. Serum determinations of intact parathormone (iPTH) should be the first step of diagnostic process. According to PTH levels, hypercalcemias are classified into: a) those with increased PTH levels, which mainly occurs in primary hyperparathyroidism and rare in other conditions, as lithium treatment, tertiary hyperparathyroidism or ectopic PTH production, b) those with mildly increased PTH levels, which, apart from the above cases, could be due to the familial hypocalcaemic hypercalcemia and c) those with low PTH levels that are often found in neoplastic and granulomatous diseases, which sometimes have not been clinically presented yet, but rare could be also due to drug ingestion, hyperthyroidism, osseous metastases or immobilization.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams JS, Kantorovich V. Inability of short-term, low dose hydrochloroquine to resolve vitamin D-mediated hypercalcemia in patients with B-cell lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 799-801.
2. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali-syndrome associated with calcium carbonate consumption. *Medicine (Baltimore)* 1995, 74: 89-96.
3. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term Lithium therapy-a sectional study and the effect of Lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996, 240(6): 357-65.
4. Kolyvanos U, Kaser L, Vetter W. Hypercalcemia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003, 17, 92(38): 1567-7.
5. Boots JM, Burghouts JT, Jansen JL. Unaccountable severe hypercalcemia in a patient treated for hypoparathyroidism with dihydrotachysterol. *Neth J Med* 1999, 54: 16-20.
6. Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998, 114: 1061-5.
7. Boyce BF, Elder HY, Elliot HL, et al. Hypercalcemia osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet* 1882, 2: 1009-13.
8. Broadus AE, Horst RL, Lang R, et al. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *N. Engl J. Med* 1980, 302: 421-6.

9. *Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, et al.* Humoral hypercalcemia of cancer: identification of novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988, 319: 556-63.
10. *Burman KD, Monchik JM, Earll JM, et al.* Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976, 84: 668-71.
11. *Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al.* Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of malignancy. *N Engl J Med* 1990, 322: 1160-12.
12. *Chandra SV, Seth PK, Mankeshwar JK.* Manganese poisoning: clinical and biochemical observations. *Environ Res* 1974, 7: 374-80.
13. *Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM.* The calcium sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocrine Rev* 1996, 17: 289-307.
14. *Dent CE, Watson L.* The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. *Lancet* 1968, i: 662-4.
15. *Diamond T, Thronley S.* Addisonian crisis and hypercalcemia. *Aust NZ J Med* 1994, 24: 316.
16. *Edelson GW, Talpos GB, Bone HG III.* Hypercalcemia associated with Wegener's granulomatosis and hyperparathyroidism. Etiology and management. *Am J Nephrol* 1993, 13: 275-7.
17. *Enders D, Villnueva R, Sharp Ch, et al.* Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988, 18: 611-29.
18. *Fiorino AS.* Hypercalcemia and alkalosis due to the milk-alkali syndrome: a case report and review. *Yale J Biol Med* 1996, 69: 517-23.
19. *Truong NU, de Edwardes MD, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R.* Parathyroid hormone-related peptide and survival of patients with cancer and hypercalcemia. *Am J Med* 2003, 115(2): 115-21.
20. *Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al.* Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 873-7.
21. *Georgiev OP, Lal SM, Gupta N, et al.* Ganciclovir-associated hypercalcemia in a renal transplant patient. *Inc J Artif Organs* 1998, 21: 702-4.
22. *Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, et al.* Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998, 11: 1015-20.
23. *Hoffman VH, Korzeniowski OM.* Leprosy, hypercalcemia, and elevated serum calcitriol levels. *Ann Intern Med* 1986, 105: 890-1.
24. *Hollenberg AN, Arnold A.* Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary-hyperparathyroidism. *Am J Med* 1991, 91: 547-8.
25. *Iguchi H, Miyagi C, Tomita K, et al.* Hypercalcemia caused by ectopic production of parathyroid hormone in a patient with papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2653-7.
26. *Kantarjian HM, Saad MF, Estey EH, et al.* Hypercalcemia in disseminated candidiasis. *Am J Med* 1983, 72: 1-4.
27. *Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, et al.* Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984, 311: 1103-5.
28. *Kyle RA, Rajkumar SV.* Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin Am* 1999, 13: 1181-202.
29. *Ladenson JH.* Calcium determination in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991, 6: Suppl 2: S33-41.
30. *Lafferty FW.* Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991, 6: Suppl 2: S51-9.
31. *Lau K-HW, Baylink DJ.* Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calc Tissue Int* 1999, 65: 295-306.
32. *Toth M, Speer G, Patocs A, et al.* Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Orv Hetil* 2003, 144(41): 2029-31.
33. *Lee KW, Cohen KL, Walters JB, Federman DC.* Iatrogenic vitamin D intoxication: report of a case and review of vitamin D physiology. *Conn Med* 1999, 63: 399-403.
34. *Levine PH, Dosik H, Joseph EM, et al.* A study of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence in central Brooklyn. *Int J Cancer* 1999, 80: 662-6.
35. *Liam CK, Lim KH, Srinivas P, et al.* Hypercalcemia in patients with newly diagnosed tuberculosis in Malaysia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2: 818-23.
36. *Liu JW, Huang TC, Lu YC, et al.* Acute disseminated histoplasmosis complicated with hypercalcemia. *J Infect* 1999, 39: 88-90.
37. *Mancilla EE, De Luca F, Baron J.* Activating mutations of the Ca²⁺-sensing receptor. *Mol Genet Metab* 1998, 64: 198-204.
38. *McPherson ML, Prince SR, Atarner ER, et al.* Theophylline-induced hypercalcemia. *Ann Int Med* 1986, 105: 52-1.
39. *Merlini G, Fitzpatrick LA, Siris ES, et al.* A human myeloma immunoglobulin G binding four moles of calcium associated with asymptomatic hypercalcemia. *J Clin Immunol* 1984, 4: 185-96.
40. *Monno S, Yokozawa T, et al.* Primary hyperparathyroidism masquerading as immobilization hypercalcemia: report of an illustrative case. *Endocr J* 1993, 40: 35-9.
41. *Motellon JL, Javort Jimenez F, et al.* Parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, and vitamin D in hypercalcemia of malignancy. *Clin Chim Acta* 2000, 290: 189-97.
42. *Body JJ.* Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 2004, 24(1): 48-54.
43. *Mune T, Katakami H, Kato Y, et al.* Production and secretion of parathyroid hormone-related protein pheochromocytoma: participation of an adrenergic mechanism. *J Clin Endocr Metab* 1993, 76: 757-62.
44. *NIH Consensus Conference Statement.* Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathy-

- roidism. *Ann Intern Med* 1991, 114: 593-7.
45. *Nussbaum SR, Potts JT Jr.* Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991, 6, Suppl 2: 543-50.
 46. *Pfeilschifter J.* Cytokines as mediators of hypercalcemia of malignancy. In: Raue F, ed. *Hypercalcemia of malignancy*. Heidelberg: Springer, 1994: 1-20.
 47. *Pfeilschifter J.* Growth hormone and bone metabolism: the role of the vitamin D system. *Eur J Endocrinol* 1997, 136: 30-2.
 48. *Pfeilschifter.* Das Nebenschilddrüsenkarzinom. *Onkologie* 1999, 5: 115-21.
 49. *Pfeilschifter J, Ziegler R.* Thiazide und osteoporose. *J Miner Stoffwechs* 1999, 6: 16-22.
 50. *Rankin W, Grill V, Martin TJ.* Parathyroid hormone related protein and hypercalcemia. *Cancer* 1997, 80: Suppl 8: 1564-71.
 51. *Reid IR.* Transient hypercalcemia following overdoses of soluble aspirin tablets. *Aust NZ J Med* 1985, 15: 364.
 52. *Renoe BW, McDonald JM, Ladenson JH.* The effects of stasis, with and without exercise, on free calcium, various cations and related parameters. *Clin Chim Acta* 1980, 103: 91-100.
 53. *Rizzato G.* Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax* 1998, 53: 425-9.
 54. *Rossmann MD.* Chronic beryllium disease: diagnosis and management. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 945-7.
 55. *Sakoulas G, Tritos NA, LaHly M, et al.* Hypercalcemia in an AIDS patient treated with growth hormone. *AIDS* 1997, 11: 1353-6.
 56. *Scharla SH, Ziegler R.* Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose. *Dtsch Med Wochenschr* 1994, 119: 847-51.
 57. *Seymour JF, Gagel RF.* Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993, 82: 1382-94.
 58. *Stewart AF, Adler M, Byes CM, et al.* Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalcemia. *N Engl J Med* 1982, 306: 1136-40.
 59. *Valente JD, Elias AN, Weinstein GD.* Hypercalcemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. *JAMA* 1983, 250: 1899.
 60. *Verner JV, Morrison AB.* Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea. *Arch intern Med* 1974, 133: 492-500.
 61. *Vieth R.* Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 842-56.
 62. *Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Serge GV, Pey Y.* Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995, 26: 836-44.
 63. *Wolf ME, Moffat M, Mosnaim J, et al.* Lithium therapy, hypercalcemia, and hyperparathyroidism. *Am J Ther* 1997, 4: 323-5.
 64. *Zeimer HJ, Greenaway TM, Slavin J, et al.* Parathyroid hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol* 1998, 152: 17-21.
- Αλληλογραφία:*
 Α.Ι. Χατζητόλιος
 Στίλπ. Κυριακίδη 1
 546 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Α.Ι. Chatzitoliος
 1. Stilp. Kyriakidi
 546 36 Thessaloniki
 Greece

Υποδοχείς του γλουταμικού οξέος στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Νικόλαος Γκουγκουλιάς, Μαρία Αλμπάνη

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το γλουταμικό οξύ αποτελεί νευροδιαβιβαστή στο νευρικό σύστημα. Ο ρόλος του αυτός επιτελείται μέσω υποδοχέων της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου, οι οποίοι διακρίνονται σε ιονοτροπικούς και μεταβοτροπικούς. Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς (NMDA και AMPA/καϊνικού) σχηματίζουν ένα διάλυο ιόντων δια του οποίου εισέρχονται ιόντα Ca^{2+} στο κύτταρο, ενώ οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς μέσω G-πρωτεϊνών ασκούν ρυθμιστική δράση. Η λειτουργία και οι ιδιότητες των υποδοχέων αυτών υ-

φίστανται μεταβολές κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του νευρικού συστήματος που είναι περίοδος έντονης συναπτικής πλαστικότητας και δημιουργίας νευρωνικών κυκλωμάτων, καθώς και σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως η ισχαιμία και ο τραυματισμός, η επιληψία, η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer, η χορεία Huntington, η νόσος του κινητικού νευρώνα και ο πόνος.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 113 - 131.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γλουταμικό και το ασπαραγινικό οξύ απαντώνται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και θεωρούνται τα κύρια ενδογενή αμινοξέα του. Το γλουταμικό παίζει ρόλο διεγερτικού νευροδιαβιβαστή στις συνάψεις, όπου και συντίθεται με πρόδρομη ουσία τη γλουταμίνη και τη δράση του ενζύμου γλουταμινάση. Παρουσία ATP μεταφέρεται με ειδικές πρωτεΐνες σε συναπτικά κυστίδια. Η έκλυσή του από τις προσυναπτικές απολήξεις επιτυγχάνεται μετά από εκπόλωση της μεμβράνης, ενώ στη συνέχεια προσλαμβάνεται από μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Οι υποδοχείς του γλουταμικού οξέος (Εικ. 1) διακρίνονται σε:

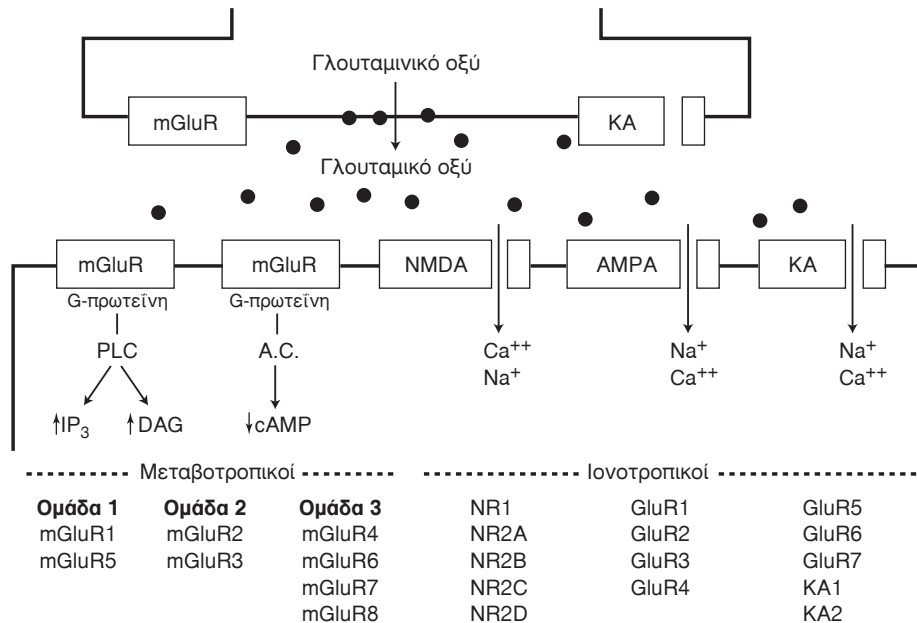
α) *Ιονοτροπικούς*, στους οποίους η θέση αναγνώρισης του γλουταμικού είναι συζευγμένη με ένα διάλυο ιόντων. Η ενεργοποίησή τους επιφέρει τη διάνοιξη του διαύλου με επακόλουθη εισροή ιόντων (Ca^{2+} και Na^{+}). Οι ιονοτροπικοί διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες με βάση φαρμακολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα που δείχνουν

την εξειδίκευση κάθε τύπου υποδοχέα για κάποιον ανταγωνιστή. Έτσι διακρίνουμε ιονοτροπικούς υποδοχείς τύπου:¹⁻⁶

- N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA),
- Α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολο-προνικικού οξέος (AMPA), γνωστούς παλαιότερα ως υποδοχείς του κισκαλικού οξέος (quisqualate),
- καϊνικού οξέος (kainate).

β) *Μεταβοτροπικούς*. Το κισκαλικό οξύ αποδείχτηκε ότι δρα και με ένα διαφορετικό μηχανισμό, ενεργοποιώντας πρωτεΐνες της μεμβράνης⁷. Πρόκειται για ένα νέο τύπο υποδοχέα στον οποίο η θέση αναγνώρισης του νευροδιαβιβαστή είναι συζευγμένη, μέσω G πρωτεϊνών με ένζυμα της κυτταρικής μεμβράνης. Κατόπιν ενεργοποιούνται μόρια, δεύτεροι αγγελιοφόροι, με ιδιαίτερα σύνθετη δράση.

Τα πρώτα στοιχεία σχετικά με τη δράση του γλουταμικού οξέος ως νευροδιαβιβαστή προέκυψαν πριν 50 χρόνια περίπου^{8,9}, για να χαρακτηριστεί σταδιακά ως ένας από τους σημαντικότερους διαβιβαστές στο ΚΝΣ. Έχει πλέον αποδειχτεί ότι



Σχ. 1. Διαγραμματική αναπαράσταση μιας γλουταμινεργικής σύναψης, στην οποία φαίνονται οι βασικοί υποτύποι υποδοχέων που συμμετέχουν ενεργά στην εγκεφαλική λειτουργία (όλες αυτές οι υπομονάδες δεν βρίσκονται σε μία μόνο σύναψη).

τα διεγερτικά αμινοξέα έχουν συμμετοχή σ' ένα πλήθος φυσιολογικών εξελικτικών διαδικασιών, αλλά και παθολογικών φαινομένων, όπως:

- η επιβίωση ή ο θάνατος νευρώνων, προγραμματισμένα, κατά την ανάπτυξη ή μετά τραυματισμό ή άλλη βλάβη (ισχαιμία, νευροτοξικές ουσίες),
- η δημιουργία συνάψεων (νευρονευρικών, νευρομυικών),
- η δομή δενδριτών και νευραξόνων,
- η πλαστικότητα των συνάψεων, εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα-ενεργοποίηση των νευρώνων,
- ο σχηματισμός νευρωνικών κυκλωμάτων,
- οι λειτουργίες της μνήμης και της μάθησης¹⁰⁻¹⁵.

Πρώτος αναφέρθηκε ο Olney το 1969 στη νευροτοξική δράση του γλουταμικού οξέος. Τα επόμενα χρόνια η ενεργοποίηση των υποδοχέων του γλουταμικού συνδέθηκε με διάφορες παθολογικές καταστάσεις του ΚΝΣ, όπως είναι η επιληψία, η οξεία ισχαιμία του εγκεφάλου, ο τραυματισμός στο περιφερικό ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer, η χορεία του Huntington, η αμυοτροφική σκλήρυνση (ή νόσος του κινητικού νευρώνα), καθώς και με την αγωγή αισθητικών και αλγυνών ερεθισμάτων^{10,16,17,19,20}.

2. ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗ

Το φαινόμενο του θανάτου των νευρώνων μετά υπέρμετρη διέγερση των υποδοχέων του γλουταμικού, που βρίσκονται στην επιφάνεια τους, ως συνέπεια της συναπτικής μεταβίβασης, ονομάζεται τοξικότητα εκ διεγερσιμότητας (excitotoxicity) και παρατηρείται τόσο φυσιολογικά κατά την ανάπτυξη, όσο και μετά βλάβη (ισχαιμία ή τραυματισμό) στο ανώριμο νευρικό σύστημα¹¹.

2.1. Ο μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου

Η διέγερση των ιονοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού προκαλεί διάνοιξη ενός διαύλου ιόντων, δια του οποίου λαμβάνει χώρα αθρόα εισροή Ca^{2+} στο εσωτερικό του κυττάρου. Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} επάγει θετικά τη σύνθεση και ενεργοποίηση πρωτεασών και άλλων ενζύμων που οδηγούν στην καταστροφή κυτταροπλάσματος και πυρήνα και επακόλουθο κυτταρικό θάνατο. Παράλληλα λόγω της διάνοιξης του ιοντικού καναλιού, εισέρχονται επιπλέον στο κύτταρο Na^+ , Cl^- και προκαλούν εξοίδηση του κυτταροπλάσματος. Εντούτοις δεν φαίνεται ότι αυτός είναι ο κύριος παράγοντας που προκαλεί κυτταρικό θάνατο.

Πιο συγκεκριμένα, το ενδοκυττάριο Ca^{2+} ενεργοποιεί:

- πρωτεάσες όπως η CANP (Calcium Activated Neutral Protease)²¹ και η καλπαΐνη, που προκαλούν διάσπαση νευροϊνιδίων, αποπολυμερισμό των μικροσωληναρίων και τελικά λύση του κυτταροσκελετού^{29,186,187}
- ενδονουκλεάσες που κατακερματίζουν το DNA^{11,22,188,23}
- λιπάσες όπως η φωσφολιπάση A2 που διασπά την κυτταρική μεμβράνη
- κινάσες που φωσφορυλιώνουν τους υποδοχείς και επάγουν περαιτέρω την ενεργοποίησή τους, καθώς επίσης τροποποιούν τη γονιδιακή έκφραση (π.χ. των c-fos, c-jun, bcl-2) συντελώντας στην πλαστικότητα του νευρικού συστήματος²⁴
- την παραγωγή νιτριικών οξειδίων^{25,26}
- τον καταβολισμό του αραχιδονικού οξέος που οδηγεί στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών.

Έμμεση απόδειξη των ανωτέρω αποτελούν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες συστηματική χορήγηση α) λαμοτριζίνης (αναστολέας διαύλων Na⁺)²⁷, β) N-νιτρο-L-αργινίνης μεθυλεστέρα (L-NAME), ενός αναστολέα της συνθετάσης της νιτριικής οξειδάσης²⁸ και γ) λευπεπίνης (αναστολέας της CANP)^{29,30} δρουν νευροπροστατευτικά επί των τραυματισμένων κινητικών νευρώνων πειραματωζώνων. Τέλος, σαφώς τεκμηριωμένη είναι η νευροπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων του γλουταμικού στον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό, όταν χορηγηθούν τοπικά ή συστηματικά μετά ισχαιμία ή τραυματισμό^{27,31-38}.

3. ΙΟΝΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟΥ

3.1. Γενικά. Οι υπομονάδες των υποδοχέων του γλουταμικού

Υπάρχουν διάφοροι υπότυποι NMDA και υποδοχέων AMPA/καϊνικού, ανάλογα με τις υπομονάδες που τους συνθέτουν. Κάθε υπομονάδα αποτελεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα της οποίας το αμινοτελικό (N) άκρο βρίσκεται εξωκυτταρίως, ενώ το καρβοξυτελικό (C) ενδοκυτταρίως. Η αλυσίδα αυτή αποτελείται από 4 περιοχές (M₁, M₂, M₃, M₄) που διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη. Η περιοχή M₂ σχηματίζει μια αναδίπλωση του μορίου που «βλέπει» ενδοκυτταρίως³⁹⁻⁴¹.

Έχουν βρεθεί 14 τύποι cDNA που κωδικοποιούν υπομονάδες ιονοτροπικών υποδοχέων, καθώς και 8 τύποι για τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς⁴².

Πίνακας 1. Οι υπομονάδες των ιονοτροπικών υποδοχέων και η τοπογραφική κατανομή τους στις στιβάδες της φαιάς ουσίας του νωπιαίου μυελού

Τύπος υποδοχέα	Υπομονάδα	Εντόπιση	
NMDA	NR1	κινητικοί νευρώνες (κ.ν) & στιβάδες IV, V	
	NR2A	I, II	
	NR2B	I, II, III	
	NR2C	II	
	NR2D	κ.ν. & IV, V	
	AMPA	GluR1	
		GluR2	κ.ν. & IV, V
GluR3		κ.ν. & IV, V	
GluR4		κ.ν. & IV, V	
Καϊνικού	KA1	κ.ν	
	KA2	σποραδικά	
	GluR5	», κυρίως I	
	GluR6	»	
	GluR7	»	
	Μη ταξινομηθείσες (ορφανές)	δ1 και δ2	μικρή συχνότητα στη φαιά ουσία

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι υπομονάδες των ιονοτροπικών υποδοχέων⁴³ και η τοπογραφική κατανομή τους στις στιβάδες της φαιάς ουσίας του νωπιαίου μυελού⁴⁴.

3.2. NMDA υποδοχείς

3.2.1. Μοριακή Βιολογία

Ο NMDA υποδοχέας είναι σύμφωνα με κάποιους ερευνητές⁴⁵ μια τετραμερής πρωτεΐνη, αποτελούμενη από δύο NR₁ και δύο NR₂ υπομονάδες, ενώ κάποιοι άλλοι⁴⁶ υποστηρίζουν ότι πρόκειται περί πενταμερούς (δύο NR₁ και τρεις NR₂).

Η NR₁ εμφανίζεται σε 8 παραλλαγές, κωδικοποιούμενες όμως από το ίδιο γονίδιο⁴⁷, ενώ στην NR₂ διακρίνουμε 4 τύπους: NR_{2A}, NR_{2B}, NR_{2C}, NR_{2D}^{39,48}.

Ο πόρος του υποδοχέα για τη δίοδο των ιόντων σχηματίζεται μεταξύ των υπομονάδων NR₁ και NR₂ και είναι ασύμμετρος. Σημαντικό στοιχείο για τη διαπερατότητα του καναλιού στα ιόντα είναι το εύρος του. Αυτό φαίνεται να ρυθμίζεται από τη σύσταση δύο αμινοτελικών θέσεων των υπομονάδων NR₁ και NR₂ που βρίσκονται «αντικριστά». Έτσι αν η ασπαραγίνη στη θέση N598 της NR₁ αντικατασταθεί από τη μικρότερη σε μέγεθος γλυκίνη ή τη γλουταμίνη αυξάνει το εύρος και η διαπερατότητα του καναλιού. Παρομοίως μεταβολή των ιδιοτήτων προκαλεί η αλλαγή στη θέση N596 της NR₂⁴⁹.

3.2.2. Φαρμακολογία

Λόγω της ποικιλίας στη σύσταση και τους συνδυα-

σμούς υπομονάδων και τύπων τους, προκύπτουν διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες, οφειλόμενες κυρίως στην NR₂ υπομονάδα⁵⁰. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την πιθανή κλινική χρήση των διάφορων ανταγωνιστών των υποδοχέων σε παθήσεις του νευρικού συστήματος, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

I. Αγωνιστές του NMDA υποδοχέα:

1. NMDA
2. Γλουταμικό
3. L-ασπαρτικό
4. Γλυκίνη

Το γλουταμικό ενεργοποιεί τόσο τους NMDA όσο και τους μη-NMDA υποδοχείς, ενώ το ασπαρτικό μόνο τους NMDA. Η γλυκίνη είναι συναγωνιστής. Αυτή η θέση δράσης της γλυκίνης είναι διαφορετική από τον ευαίσθητο στη στρυχνίνη υποδοχέα γλυκίνης στο ΚΝΣ, που άγει ανασταλτικές ώσεις^{1,32,51}. Οι περιοχές σύνδεσης των υποδοχέων για τους διάφορους αγωνιστές και ανταγωνιστές φαίνεται να βρίσκονται σε μια υπομονάδα. Έτσι η θέση σύνδεσης του γλουταμικού βρίσκεται στην NR₂, ενώ της γλυκίνης στην NR₁^{53,54}.

Φαίνεται ότι η παρουσία γλυκίνης είναι απαραίτητη για τη διάνοξη του διαύλου³². Πιθανόν μάλιστα να συνδέεται και με τη θέση σύνδεσης για το NMDA. Η αλληλεπίδραση των δύο αυτών θέσεων είναι τεκμηριωμένη (αλλοστερικές επιδράσεις)¹, ενώ η γλυκίνη προκαλεί απευαισθητοποίηση του υποδοχέα⁵⁵.

II. Ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα:

α) *Συναγωνιστικοί*. Δρουν στον υποδοχέα της γλυκίνης και ανταγωνίζονται τη δράση της.

Σ' αυτούς ανήκουν:

- i) φωσφονοπαράγωγα όπως τα AP-5 και AP-7,
- ii) κινολιπιδιόνη, που όμως κύρια δράση τους είναι ο αποκλεισμός των AMPA υποδοχέων,
- iii) ανάλογα του κινουρενικού οξέος, όπως το 7-χλωροκινουρενικό και το διχλωροκινουρενικό⁵⁶,
- iv) η 3-αμινο-1-υδροξυπυρρολιδ-2-όνη (HA-966) με υψηλή συγγένεια για τη θέση αυτή^{57,58},
- v) οι ουσίες L-695902 και L-701324⁵⁹

β) *Μη συναγωνιστικοί*: Πρόκειται για ανταγωνιστές που η θέση σύνδεσής τους είναι διαφορετική αυτής των αγωνιστών. Οι ουσίες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλά πειραματικά μοντέλα και έχει αποδειχτεί η νευροπροστατευτική τους δράση κάτω από συνθήκες ισχαιμίας ή μετά τραυματισμό, διαπερνούν δε τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό¹⁰. Εντούτοις κάποιες εμφανίζουν σημαντικές συστηματικές παρενέργειες (π.χ. ψυχομμητι-

κό σύνδρομο από το MK-801, την κεταμίνη και την φενυλκυκλιδίνη)¹, γεγονός που περιορίζει την πιθανή κλινική χρήση τους. Παρόλα αυτά όμως φαίνεται να υπάρχουν ουσίες καλύτερα ανεκτές, όπως η μεμαντίνη και η αμανταδίνη γνωστά αντιπαρκινσονικά που αποδείχθηκε ότι είναι NMDA ανταγωνιστές⁶⁰⁻⁶².

• **Μαγνήσιο**: Αποκλείει τον υποδοχέα συνδεδεμένο σε θέσεις εντός του πόρου με ένα μηχανισμό εξαρτώμενο από το δυναμικό της μεμβράνης. Συγκεκριμένα δρα σε συνθήκες δυναμικού ηρεμίας⁶³. Όταν η μεμβράνη εκπολωθεί παύει να ανταγωνίζεται τη διάνοξη του πόρου². Δρα ισχυρότερα συνδεδεμένο στις NR_{2A} και NR_{2B}⁶⁴. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλέπε παρακάτω.

• **MK-801** [(+)-5-μεθυλ-10,11-διυδρο-5H-διβενζο(α,δ)κυκλοεπτεν-5,10-ιμινο-υδρογονο-μαλεϊκό]: Πρόκειται για τον περισσότερο μελετημένο πειραματικά ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων, με τεκμηριωμένη νευροπροστατευτική δράση σε βλάβες του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Συνδέεται σε θέση εντός του διαύλου, έχει σημαντική νευροπροστατευτική δράση, προάγοντας την επιβίωση των α-κινητικών νευρώνων μετά περιφερική αξονότμηση³¹, αλλά είναι τοξική ουσία. Δρα πιο ισχυρά επί υποδοχέων με σύσταση υπομονάδων NR_{1B}/NR_{2A}⁶⁵.

• **Πολυαμίνες**: Οι ενδογενείς πολυαμίνες σπερμίνη και σπερμιδίνη δρουν σε ιδιαίτερη θέση⁶⁶. Έχει προταθεί ότι δρουν με τρεις τρόπους: α) Ενδυναμώνουν τη συναπτική μεταβίβαση, β) Επάγουν θετικά τη συγγένεια για τη γλυκίνη, διεγείροντας τον υποδοχέα και γ) Αναστέλλουν τη διέγερση του υποδοχέα, λιγότερο ισχυρά από το μαγνήσιο, μειώνοντας τη συγγένεια για το γλουταμικό. Η συνισταμένη δράση τους εξαρτάται από τη σύσταση σε υπομονάδες, αφού δρουν ισχυρότερα στην NR_{2B}^{67,68}, καθώς και σε μία εκ των οκτώ παραλλαγών της NR₁ υπομονάδας⁶⁹. Με όμοιο τρόπο επηρεάζουν τη λειτουργία του υποδοχέα και τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά και ίσως έτσι να εξηγείται η ωτοτοξικότητά τους⁷⁰. Στην θέση αυτή πιθανόν συνδέεται η ιφενπροδύλη⁴, που δρα όπως φαίνεται στην NR_{2B} υπομονάδα⁷¹ και τα παράγωγά της ελιπροδύλη, αλοπεριδόλη, CP-101606, Ro 25-6981, Ro 8-4304, CP-98113, CP-101581⁷². Οι ουσίες αυτές έχουν αποδειχτεί επωφελείς σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας⁷²⁻⁷⁴. Φενυλκυκλιδίνη (PCP): Ο υποδοχέας της βρίσκεται εντός του πόρου^{75,76}, ενώ επηρεάζεται η λειτουργία της από τη γλυκίνη και τις πολυαμίνες. Στη θέ-

ση αυτή συνδέεται η **κεταμίνη** που βρέθηκε επωφελής χορηγούμενη σε συνθήκες ισχαιμίας στον ιππόκαμπο¹⁰.

- Τα παράγωγα της ρεμακεμίδης (μη οπιοειδές αντιβηχικό), δεξτρομεθορφάνη (δραστικός μεταβολίτης της ρεμακεμίδης και λιγότερο τοξική⁷⁷, και δεξτρορφάνη, απεδείχθησαν επίσης να έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες^{78,79}, χάρη στον ανταγωνισμό των υποδοχέων του γλουταμικού^{2,80,81}, με μηχανισμό μη συναγωνιστικό⁸². Οι ιδιότητες της δεξτρορφάνης μοιάζουν με αυτές της φενυλκυκλιδίνης. Δρα καλύτερα μετά ενδοπεριτοναϊκή παρά μετά υποδόρια έγχυση^{83,84}, ενώ τεκμηριώθηκε η νευροπροστατευτική δράση της σε πειραματικά μοντέλα τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης⁸⁵ και ισχαιμικής βλάβης στο νωτιαίο μυελό⁸⁶.

- Η μεμαντίνη και η αμανταδίνη, που χρησιμοποιήθηκαν κλινικά στη νόσο Parkinson και την άνοια, είναι πιθανώς καλύτερα ανεκτές από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών⁶⁰⁻⁶². Πειραματικό μοντέλο σε κονίκλους έδειξε ότι η μεμαντίνη ελαττώνει το νευρολογικό έλλειμμα μετά νωτιαία ισχαιμία⁸⁷, κάτι όμως που αντικρούουν τα αποτελέσματα άλλης έρευνας⁸⁸.

- **Zn²⁺**: Προκαλεί αποκλεισμό του καναλιού, αλλά σε αντίθεση με το μαγνήσιο κατά τρόπο μη εξαρτώμενο από το δυναμικό της μεμβράνης¹. Η συγγένειά του είναι μεγαλύτερη για την NR_{2A} υπομονάδα, ενώ και μία παραλλαγή της NR₁ υπομονάδας είναι πιο ευαίσθητη στην ανταγωνιστική του δράση⁶⁹, όπως ακριβώς συμβαίνει και για τις πολυαμίνες. Η κινάση της τυροσίνης ελαττώνει την ευαισθησία του υποδοχέα στη δράση του Zn²⁺. Επιπλέον όμως ο Zn²⁺ δρα ενισχύοντας τη διέγερση των AMPA υποδοχέων⁸⁹.

- **Φελβαμάτη**: Είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε κλινικά στην επιληψία Lepnox-Gastaut⁹⁰. Καταστέλλει τον υποδοχέα σε θέση διαφορετική της γλυκίνης. Αποκλείει τους υποδοχείς Ca²⁺ τύπου L και ενισχύει τη δράση του GABA^{91,92}, ενώ βρέθηκε ότι ασκεί ευνοϊκή δράση σε ισχαιμία εγκεφάλου σε πειραματόζωα⁹³, χορηγούμενη σε δόσεις μεγαλύτερες των αντιεπιληπτικών⁹⁴.

- Η **αιθανόλη** δρα ανταγωνιστικά επί των NR_{2A} και NR_{2B} υπομονάδων, σε τοξικές όμως δόσεις⁹⁵.

γ) *Ουσίες που ανταγωνίζονται τον NMDA υποδοχέα με άγνωστο μηχανισμό:*

- Το **νιτρώδες οξείδιο** (N₂O) και το **αλοθάνιο** δρουν ανταγωνιστικά επί των NMDA υποδοχέων πιθανώς με μη συναγωνιστικό μηχανισμό⁹⁶.

- Κάποιοι αγωνιστές των μεταβοτροπικών υποδοχέων, όπως η d-μεθυλ-4-καρβοξυφενυλγλυκίνη (MCPG), δρουν και ως αγωνιστές των NMDA⁹⁷

δ) *Αλλοστερικές δράσεις:* Αναφέρθηκαν προηγουμένως οι αλλοστερικές, εκτός των άλλων, δράσεις της γλυκίνης, των πολυαμινών, του Zn²⁺ επί του NMDA υποδοχέα, ενώ εκτενέστερα θα αναφερθεί σε άλλο κεφάλαιο η δράση του μαγνησίου.

Ακόμη η εξωκυττάρια συγκέντρωση οξυγόνου, επιδρώντας σε εξωκυτταρίως εντοπιζόμενες βάσεις κυστεΐνης, δρα ρυθμιστικά μειώνοντας την ικανότητα ιόντων όπως Mg²⁺ και Zn²⁺ να καταστέλλουν τη λειτουργία του υποδοχέα^{69,89}.

Τέλος το όξινο εξωκυττάριο pH που είναι δυνατό να προκύψει σε παθολογικές καταστάσεις όπως η ισχαιμία και οι πυρετικοί σπασμοί, καταστέλλει τους NMDA υποδοχείς (αρνητική ανατροφοδότηση)^{98,99}.

3.2.3. Μαγνήσιο. Μηχανισμός δράσης

Το μαγνήσιο αποτελεί μη συναγωνιστικό ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων⁶³ και λόγω αυτής της ιδιότητας δρα νευροπροστατευτικά.

Η ιδιότητα του μαγνησίου να αποκλείει τον δίαυλο του υποδοχέα είναι εξαρτώμενη από το δυναμικό της μεμβράνης: Σε τιμές κοντά στο δυναμικό ηρεμίας τα ιόντα Mg²⁺ καθιστούν τον υποδοχέα ανενεργό. Κατά την εκπόλωση της μεμβράνης καταργείται η ανασταλτική δράση τους και ο δίαυλος ανοίγει σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις εξωκυττάρια Mg²⁺. Το ίδιο το μαγνήσιο δε φαίνεται να εισέρχεται στο κύτταρο δια του ιοντικού διαύλου του NMDA υποδοχέα.

Η θέση σύνδεσής του φαίνεται ότι βρίσκεται εντός του πόρου του διαύλου, προκαλώντας κατά ένα «μηχανικό τρόπο» παρακώλυση της εισόδου κατιόντων όπως το Na⁺ και το Ca²⁺¹⁰⁰⁻¹⁰². Τελευταία τείνει να καταργηθεί η υπόθεση πως υπάρχει μια θέση σύνδεσης «βαθεία» μέσα στο δίαυλο. Πιθανότατα υπάρχουν δύο θέσεις σύνδεσης, η μια εκ των οποίων βρίσκεται περίπου στο μέσο του πεδίου που δημιουργεί το δυναμικό της μεμβράνης¹⁰³. Μια τέτοια εντόπιση συμπίπτει με την κορυφή της M₂ περιοχής της NR₂ υπομονάδας, που έχει προταθεί ως πιθανή θέση σύνδεσης από άλλους ερευνητές^{39,64}. Η άλλη θέση πιθανόν βρίσκεται στο 50-70 % του «βάθους» της ηλεκτρικής βαθμίδωσης της μεμβράνης^{103,104}. Οι θέσεις αυτές είναι δυνατόν να καταληφθούν τόσο από το εξωκυττάριο, όσο και από το ενδοκυττάριο μαγνήσιο^{105,106}, ενώ

άλλα ιόντα όπως το Na^+ , το Ca^{2+} και το Ba^+ επιδρούν στη σύνδεση του μαγνησίου και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα^{100,107,108}.

Η συγγένεια σύνδεσης του Mg^{2+} είναι μεγαλύτερη όταν ο υποδοχέας περιέχει τις $\text{NR}_{2\text{A}}$ και $\text{NR}_{2\text{B}}$ υπομονάδες^{64,109}.

Παράλληλα βρέθηκε ότι επιδρά αλλοστερικά με τη θέση σύνδεσης της γλυκίνης στον NMDA υποδοχέα και ενισχύει τη δράση της (αγωνιστής του υποδοχέα). Η γλυκίνη κατόπιν διεγείροντας τον υποδοχέα, επιτείνει τη φάση της εκπόλωσης, κατά την οποία το μαγνήσιο δεν ασκεί αποκλεισμό του υποδοχέα (αρνητική ανατροφοδότηση)^{2,110,111}.

Η νευροπροστατευτική δράση του μαγνησίου στον εγκέφαλο μετά ισχαιμία, τραυματισμό ή αυξημένη συγκέντρωση γλουταμικού, καθώς και η αντιεπιληπτική του δράση έχουν ήδη τεκμηριωθεί^{11,112-115}. Από τις μελέτες αυτές αποδείχτηκε και η δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μετά συστηματική (υποδόρια ή ενδοπεριτοναϊκή) χορήγηση¹¹⁶.

Από πειραματικές μελέτες σε γάτες¹¹⁷ διαπιστώθηκε ότι το μαγνήσιο όπως και το κινουρενικό καταστέλουν τα μετασυναπτικά δυναμικά ενεργείας (EPSP: Excitatory Postsynaptic Potential) στο νωτιαίο μυελό *in vitro*, ενώ αντίθετα το ασβέστιο τα ενισχύει. Νεότερη μελέτη³² καταδεικνύει τη νευροπροστατευτική δράση του μαγνησίου μετά σύνθλιψη περιφερικού νεύρου, προλαμβάνοντας τον κυτταρικό θάνατο κινητικών νευρώνων στο νωτιαίο μυελό, ενώ χορήγηση μαγνησίου σε επίμυες που υπέστησαν απόφραξη της θωρακικής αορτής, περιόρισε την έκταση της ισχαιμικής βλάβης¹¹⁸. Άλλα *in vitro* πειραματικά μοντέλα έδειξαν νευροπροστατευτική δράση υψηλών συγκεντρώσεων μαγνησίου σε καλλιέργειες κυττάρων που υπέστησαν νευροτοξικές βλάβες¹¹⁹.

Από άλλες μελέτες διαπιστώνεται η επίδραση του μαγνησίου και άλλων NMDA ανταγωνιστών στην ανάπτυξη των κυκλωμάτων του νωτιαίου μυελού, που ρυθμίζουν την κινητικότητα των άκρων του επίμυος κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο⁶⁸. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με τις μεταβολές στη σύσταση του υποδοχέα κατά την ανάπτυξη, που συζητείται σε άλλο κεφάλαιο, καταδεικνύει τη σημασία των υποδοχέων του γλουταμικού στο σχηματισμό συνάψεων και κυκλωμάτων^{120,121}.

Στον άνθρωπο παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου στο ENY μετά οξεία ισχαιμία εγκεφάλου, καθώς και αυξημένα επίπεδα γλουταμικού¹²⁷. Ακόμη βρέθηκε ότι αποκλείει τους NMDA

υποδοχείς στον εγκέφαλο νεογνών και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι σε ενήλικο άτομο¹²³, ενώ συζητείται η επίδραση της υπομαγνησιαμίας σε εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού συστήματος⁵². Οι αντιεπιληπτικές του ιδιότητες είναι γνωστές και εφαρμόζονται στην κλινική πράξη.

3.3. Υποδοχείς AMPA/Καϊνικού

3.3.1. Γενικά. Ο ρόλος τους στο νευρικό σύστημα

Η γλουταμινεργική διαβίβαση διά των υποδοχέων AMPA/καϊνικού παίζει σημαίνοντα ρόλο στην πρόκληση βλαβών στο ΚΝΣ, γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερο βάρος στην έρευνα των νευροπροστατευτικών δράσεων των ανταγωνιστών τους και στην εντόπιση των υπομονάδων των υποδοχέων στα διάφορα τμήματα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η συναπτική μεταβίβαση στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (κινητικοί νευρώνες) δια των AMPA υποδοχέων, που είναι διαπερατοί στο Ca^{2+} , είναι αποδεδειγμένη^{136,137}, κάποια ευρήματα μάλιστα^{135,137} την καθιστούν σημαντικότερη αυτής δια των NMDA. Βέβαιο είναι ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AMPA/Καϊνικού καταστέλλουν σε σημαντικό βαθμό τη νευροδιαβίβαση στο νωτιαίο μυελό¹³⁸⁻¹⁴⁰. Συναπτική διαβίβαση δια των AMPA υποδοχέων διαπιστώθηκε τόσο στις συνάψεις μεταξύ οπισθίων ριζών και κινητικών νευρώνων¹⁴¹, όσο και στα νευρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού¹⁴². Η νευροπροστατευτική τους δράση έχει τεκμηριωθεί από πλήθος πειραματικών μοντέλων, *in vitro* και *in vivo*, σε καταστάσεις όπως η οξεία εγκεφαλική ισχαιμία^{38,142}, η τραυματική ή νευροτοξική βλάβη του νωτιαίου μυελού^{35,140,144} και η διατομή περιφερικού νεύρου^{145,155}. Τέλος, ενεργοποίηση υποδοχέων AMPA/καϊνικού συμβαίνει και κατά τη μεταβίβαση αισθητικών διεγέρσεων^{117,146} και αλγινών ερεθισμάτων¹⁴⁷.

Οι AMPA υποδοχείς και οι υποδοχείς του καϊνικού οξέος εξετάζονται ως μία λειτουργική οντότητα, επειδή οι ουσίες, αγωνιστές και ανταγωνιστές, που ρυθμίζουν τη λειτουργία τους, δεν εμφανίζουν απόλυτη εκλεκτικότητα για κάποια από τις δύο κατηγορίες υποδοχέων. Όμως η διαφορετικού βαθμού συγγένεια των ουσιών αυτών για κάθε τύπο υποδοχέα και η μοριακή σύσταση τους που εμφανίζει κάποιες διαφορές, οδήγησε στο να διακρίνουμε τους υποδοχείς αυτούς σε δύο κατηγορίες.

3.3.2. AMPA υποδοχείς

3.3.2.1. Μοριακή Βιολογία

Στους AMPA υποδοχείς διακρίνουμε 4 τύπους υπομονάδων, που ονομάζονται GluR_{1...4}. Κάθε υπομονάδα αποτελείται από 900 περίπου αμινοξέα, εμφανίζοντας ομόλογες αλληλουχίες σε ένα ποσοστό 65-75% με τις υπόλοιπες. Ο AMPA υποδοχέας φαίνεται να αποτελεί πενταμερές⁴⁷, ενώ άλλες μελέτες προτείνουν τετραμερή δομή¹⁴⁸.

Κάθε υπομονάδα αποτελείται από τρεις διαμεμβρανικές περιοχές (M₁, M₃, M₄) και μια αλυσίδα «δίκην αγκύλης» εντός της μεμβράνης (M₂), που πιθανώς συμμετέχει στο σχηματισμό του καναλιού⁴⁰. Επιπλέον υπάρχουν δύο αλληλουχίες 150 αμινοξέων (S₁ και S₂) που χωρίζονται από τις περιοχές M₁ και M₃ και πιθανώς αποτελούν θέσεις αναγνώρισης ουσιών-αγωνιστών¹⁴⁹.

Χαρακτηριστικό της υπομονάδας GluR₂ είναι η χαμηλή διαπερατότητα στο Ca²⁺. Στη θέση 586 της αλυσίδας υπάρχει μια θετικά φορτισμένη αργινίνη (R), ενώ στις λοιπές υπομονάδες βρίσκουμε στην ίδια θέση μία ουδέτερη γλουταμίνη (Q). Η μετατροπή Q/R γίνεται κατά τη μεταγραφή του RNA από μία δεαμινάση της αδενοσίνης. Στον επίμυ μετά τη 14^η εμβρυϊκή ημέρα το 99% των GluR₂ είναι R τύπου, άρα μη διαπερατό στο Ca²⁺. Παρόμοιες μεταβολές είναι δυνατό να υποστούν και οι υπομονάδες GluR₅ και GluR₆ και να καταστούν λιγότερο διαπερατές στα ιόντα^{11,150}. Αντίθετα οι εμβρυϊκοί AMPA υποδοχείς είναι ιδιαίτερα διαπερατοί στο Ca²⁺¹⁵¹. Η μετατροπή Q/R έχει ιδιαίτερη σημασία αν αναλογιστούμε το ρόλο του Ca²⁺ στο μηχανισμό του κυτταρικού θανάτου λόγω της γλουταμινεργικής διαβίβασης, αλλά και τη συσχέτιση της με τα πρώιμα εξελικτικά στάδια. Στους νευρώνες των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού το mRNA του GluR₂ αποτελεί το 40% του ολικού mRNA που κωδικοποιεί τη σύνθεση υπομονάδων AMPA υποδοχέων¹⁵².

Και οι 4 τύποι υπομονάδων του AMPA υποδοχέα μπορούν να εμφανισθούν σε δύο παραλλαγές που χαρακτηρίζονται ως flip/flop μορφή, λόγω μεταλλαγής σε μια αλληλουχία 38 βάσεων που κωδικοποιεί την M₄ περιοχή. Οι flip μορφή απευαισθητοποιείται βραδύτερα. Εκφράζεται σε κάθε υπομονάδα κυρίως κατά την εμβρυϊκή ζωή, διατηρείται όμως σε κάποιο βαθμό και στα ενήλικα θηλαστικά. Η flop παραλλαγή εμφανίζεται στον επίμυ μετά την 8^η ημέρα από τη γέννηση¹⁷⁵. Αλλά και κάθε μια από τις flip/flop παραλλαγές με αλλαγή

μιας αργινίνης σε γλυκίνη (R/G) εμφανίζει μορφές που επηρεάζουν την κινητική του υποδοχέα: Η μορφή που περιέχει γλυκίνη σχηματίζει ταχέως απευαισθητοποιούμενους υποδοχείς και εμφανίζεται σε όλες τις υπομονάδες πλην της GluR₁⁶. Βρέθηκε πειραματικά¹⁵³ ότι εγκεφαλικοί (ιππόκαμπος και νεοφλοιός) κύριοι και διάμεσοι νευρώνες, καθώς και νευρογλοιακά κύτταρα τύπου Bergmann, στα οποία εκφράζεται η GluR₂ υπομονάδα στην flip παραλλαγή της εμφανίζουν βραδεία κινητική των AMPA υποδοχέων και ταυτόχρονα διαπερατότητα στο Ca²⁺. Αντίθετα η GluR₄ υπομονάδα προσδίδει στον υποδοχέα γρήγορη κινητική και χαμηλή διαπερατότητα στο Ca²⁺. Ακόμη πιο σύγχρονοι ερευνητές¹³⁷ υποστηρίζουν ότι ο ίδιος νευρώνας είναι δυνατό να παράγει τόσο τη flip, όσο και τη flop μορφή των AMPA υποδοχέων του και ότι τελικά η διαπερατότητα τους στο Ca²⁺ εξαρτάται εν πολλοίς από την κινητική του υποδοχέα, δηλαδή τους χρόνους ενεργοποίησης και απευαισθητοποίησης. Παράλληλα οι διάφοροι συνδυασμοί υπομονάδων στο σχηματισμό του υποδοχέα δημιουργούν υποδοχείς με ποικίλη ιοντική διαπερατότητα.

Κατανοούμε λοιπόν την έντονη ποικιλομορφία που εμφανίζει ο AMPA υποδοχέας, τόσο μεταξύ διαφορετικών δομών του ΚΝΣ, όσο και στα διάφορα εξελικτικά στάδια.

3.3.2.2. Φαρμακολογία

i) Αγωνιστές:

Αρχικά είχε ανιχνευτεί το κισκαλικό οξύ ως κύριος ανταγωνιστής των AMPA υποδοχέων, το οποίο αργότερα διαπιστώθηκε ότι αποτελεί κυρίως αγωνιστή των μεταβοτροπικών υποδοχέων.

Η θέση σύνδεσης των αγωνιστών φαίνεται να σχηματίζεται από τα τμήματα S₁ και S₂ μεταξύ των περιοχών M₁ και M₄. Η ευαισθησία τους εξαρτάται από την κατάσταση της Q/R θέσης. Η σειρά ευαισθησίας των υποδοχέων για τους αγωνιστές είναι: κισκαλικό > AMPA > γλουταμικού > καϊνικού.

Άλλοι αγωνιστές είναι η γουϊλαρδίνη [1-(2-αμινο-2-καρβοξυαιθυλ) πυριμιδίνη-2-4-διόνη] και τα αλογονομένα (5-φλουορο-, ιωδο-) παράγωγά της, καθώς και κάποια AMPA ανάλογα.

ii) Ανταγωνιστές:

α) Συναγωνιστικοί:

Πρόκειται για τις κινόξαλίνες, τις κινόξαλινοδίνες και τις υδροξυισοκινολίνες. Έχουν κατά κανόνα δράση και επί των υποδοχέων του καϊνικού, με ευαισθησία όμως 3-10 φορές μικρότερη (δοσοεξαρτώμενη), σε σχέση με τους AMPA¹⁵⁴. Βρέθηκε

ακόμη ότι είναι δυνατό να απενεργοποιήσουν και τους NMDA υποδοχείς σε υψηλές συγκεντρώσεις³⁷. Πιθανόν όμως η δράση τους αυτή να οφείλεται σε μηχανισμό διαφορετικό από την απευθείας επίδραση με τις θέσεις σύνδεσης του NMDA υποδοχέα. Ίσως η παράλληλη ενεργοποίηση των προσυναπτικών AMPA υποδοχέων να ελαττώνει τη συνολική διεγερτική δραστηριότητα του προσυναπτικού νευρώνα, με αποτέλεσμα να ελαττωθεί η μετάδοση διεγέρσεων στη συναπτική σχισμή και η διέγερση των μετασυναπτικών NMDA υποδοχέων από το γλουταμικό να μην είναι αρκετά ισχυρή για να υπερνικήσει τον προκαλούμενο από το μαγνήσιο αποκλεισμό³⁷.

Οι σημαντικότεροι ανταγωνιστές των AMPA υποδοχέων είναι οι εξής:

- **CNQX** (6-κυανο-7-κινόξαλινε-2,3-διόνη). Αποτελεί τον εκτεταμένα χρησιμοποιούμενο στην έρευνα ανταγωνιστή. Έχει αποδειχθεί επωφελής μετά τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού¹⁴⁴ και του ισχιακού νεύρου^{145,155} στον επίμυ, καθώς και σε μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας.

- **NBQX** (2,3-διυδροξυ-6-νιτρο-7-σουλφαμυλ-βενζο(F)κινόξαλίνη). Βρέθηκε να μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου χορηγούμενο σε επίμυες με οξεία εγκεφαλική ισχαιμία^{34,37}, ενώ δρα νευροπροστατευτικά στο νωτιαίο μυελό^{35,156}.

- **DNQX** (6,7-δινιτρο-κινόξαλινε-2,3-διόνη). Η πιθανή κλινική του σημασία περιορίζεται από το γεγονός ότι δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό¹⁵⁷.

- **PNQX** (πυριδο[3,4-f]-κινόξαλινε-2,3-διονη-1,4,7-10-εξαΐδρο-9-μεθυλ-6-νιτρο, μεθανοσουλφονικό). Πρόκειται για έναν από τους νεότερους και πιο εκλεκτικούς ανταγωνιστές των AMPA υποδοχέων. Εμφανίζει δόσοεξαρτώμενη συγγένεια με τη θέση σύνδεσης της γλυκίνης του NMDA υποδοχέα¹⁴³, ενώ τροποποιήσεις - παραλλαγές του μορίου του το καθιστούν περισσότερο ή λιγότερο εκλεκτικό στους υποδοχείς του καϊνικού¹⁵⁸. Αποδείχθηκε επωφελές σε μοντέλα, *in vitro* και *in vivo*, εγκεφαλικής ισχαιμίας σε επίμυες^{38,143}.

Οι περισσότεροι AMPA-ανταγωνιστές έχουν χαμηλή περίοδο ημίσειας ζωής, μικρού βαθμού συστηματική δράση και περιορισμένη διαπερατότητα δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Φαίνεται το PNQX να έχει σημαντική *in vivo* δράση, χορηγούμενο συστηματικά, άρα και πιθανή κλινική σημασία³⁷. Γίνονται μελέτες με σκοπό τη σύνθεση ουσιών με καλύτερες φαρμακολογικές ιδιότητες¹⁵⁸.

β) Μη συναγωνιστικοί:

Είναι οι 2,3-βενζοδιαζεπίνες που συνδέονται σε θέση διαφορετική των αγωνιστών. Οι πιο σημαντικοί είναι η GYKI-52466 [1-(4-αμινο-φενυλ)-4-μεθυλ-7,8-μεθυλ-ενδιοξυλ-5H-2,3-βενζοδιαζεπίνη] και η LY-300168 ή GYKI-53655^{37,154}, με αρκετά μεγαλύτερη συγγένεια για τους AMPA έναντι των υποδοχέων του καϊνικού¹⁵⁴. Η GYKI-52466 αποδείχθηκε επωφελής χορηγούμενο σε τραυματικές κακώσεις του νωτιαίου μυελού¹⁵⁵ και σε εγκεφαλική ισχαιμία³⁷.

iii) Θετικά αλλοστερικοί ρυθμιστές

Είναι οι πυρρολιδόνες (ανιρακετάμη, πιρακετάμη κ.α.) και οι βενζοθειαζίδες (κυκλοθειαζίδη, διαζοξίδη κ.α.). Φαίνεται ότι επιδρούν με τον υποδοχέα και μειώνουν το ρυθμό απευαισθητοποίησης¹⁵⁹.

iv) Άλλες ουσίες:

Κάποιες τοξικές ουσίες, χωρίς φυσικά πιθανή κλινική χρήση, επιδρούν στους AMPA υποδοχείς με διάφορους τρόπους και προσφέρονται για πειραματικές μελέτες των ιδιοτήτων του υποδοχέα. Παραδείγματα αποτελούν η Evans Blue (1,3-ναφθαλίνη δισουλφονικό οξύ) και η Joro Spider Toxin /JTX (τοξίνη της αράχνης) που δρα εκλεκτικά στις GluR_{1,2,4} και καθόλου στην GluR₃. Η Argioti-xin/ATX (αργιοτοξίνη-636) μια συνθετική πολυαμινική τοξίνη, δρα κυρίως επί των GluR_{3,4} και λιγότερο στην GluR₂ και μόνο στην Q μορφή της¹⁵⁹.

3.3.2.3. *Μεταβολές στη σύνθεση των υπομονάδων των AMPA υποδοχέων κατά την ανάπτυξη και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις*

Ήδη αναφέρθηκε ότι οι εμβρυικοί AMPA υποδοχείς είναι ιδιαίτερα διαπερατοί στο Ca²⁺¹⁵¹. Την 14η-15η εμβρυική ημέρα ανιχνεύονται AMPA υποδοχείς στους α-κινητικούς νευρώνες (όχι όμως και στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού ή τον ιππόκαμπο), με την GluR₂ υπομονάδα συχνότερα ανιχνεύσιμη (64%) και τη σειρά πυκνότητας των υπομονάδων να έχει ως εξής: GluR₂ > GluR₃ > GluR₄ > GluR₁¹³⁷. Υπενθυμίζεται ότι στο έμβρυο η GluR₂ ήδη R τύπου άρα μη διαπερατή στο Ca²⁺. Το γεγονός λοιπόν της αποδεδειγμένης υψηλής διαπερατότητας των εμβρυικών νευρώνων στο Ca²⁺ μοιάζει παράδοξο. Όπως όμως αναφέρθηκε και πιο πάνω η ίδια μελέτη¹³⁷ έδειξε ότι στον ίδιο νευρώνα είναι δυνατό να εκφράζονται η flip και η flop μορφή, με προεξάρχουσα όμως συνολικά στον πληθυσμό των α-κινητικών νευρώνων της flip μορφής, ενώ η GluR₂ υπομονάδα ανευρίσκεται τό-

σο στην εκπεφρασμένη (πρωτεϊνική), όσο και στην κωδικοποιημένη της μορφή. Διατυπώθηκε έτσι η υπόθεση ότι πιθανώς υψηλό ποσοστό κωδικοποιημένων αλλά μη σχηματισμένων GluR₂ υπομονάδων οδηγεί σε υψηλής διαπερατότητας AMPA υποδοχείς την περίοδο αυτή. Παρόλα αυτά η καλύτερη εξήγηση φαίνεται να είναι ότι και άλλοι παράγοντες όπως η κινητική του υποδοχέα ρυθμίζουν την ιοντική του διαπερατότητα. Στο νεογνό πειραματοζώο τόσο η συνολική πυκνότητα των AMPA υποδοχέων είναι υψηλότερη σε σχέση με το ενήλικο ζώο¹⁶⁰, όσο και η περιεκτικότητα σε υπομονάδες GluR₂ τύπου R, δηλαδή μη διαπερατών στο Ca²⁺^{41,161}. Είναι επίσης γνωστό ότι η νευροτοξικότητα είναι εντονότερη σε νευρώνες με υποδοχείς έντονα διαπερατούς στο Ca²⁺¹⁶². Έχει δε αποδειχτεί ότι η σύνθεση σε υπομονάδες του AMPA υποδοχέα κατά την πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη του επίμυος υφίσταται μεταβολές, με αποτέλεσμα να συμπίπτει με το ενήλικο πρότυπο την 21η ημέρα της ζωής του¹⁶⁰, οπότε ολοκληρώνεται και η περίοδος της ανωριμότητας - πλαστικότητας του νευρικού του συστήματος.

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τις μεταβολές αυτές, όπως μελετήθηκαν στο νωτιαίο μυελό του επίμυος¹⁶⁰.

Τα παραπάνω συμβαίνουν κατά τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ιδιαίτερα σημαντικές μεταβολές ως προς τη σύνθεση των υπομονάδων συμβαίνουν όμως και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Παρατηρήθηκε ότι μετά αξονότμηση περιφερικού νεύρου παρατηρήθηκε μαζικός θάνατος κινητικών νευρώνων και κυρίως αυτών που είχαν GluR₂ τύπου Q, δηλαδή διαπερατών στο Ca²⁺¹⁵⁵. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η περιφερική βλάβη οδηγεί σε μείωση των υπομονάδων GluR_{2/3} των κινητικών νευρώνων ενώ η συχνότητα των GluR₁ και GluR₄ μένει αναλλοίωτη¹⁶³. Δόθηκε η εξήγηση ότι η βλάβη επάγει μεταβολές, ώστε οι υποδοχείς να καθίστανται διαπερατοί στο Ca²⁺¹⁶⁴. Επιπλέον βρέθηκε ότι μετά τραυματισμό του νωτιαίου μυελού παρατηρείται μετατροπή στη σύνθεση των υπομονά-

δων των AMPA υποδοχέων κοντά στην εστία της βλάβης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η σύνθεση των GluR₂ τύπου R (μη διαπερατοί στο Ca²⁺) στους κινητικούς νευρώνες¹⁶⁵.

Τα παραπάνω αποτελέσματα χρήζουν περαιτέρω έρευνας, εντούτοις είναι φανερό ότι οι μεταβολές στη σύνθεση και τις ιδιότητες των υπομονάδων των AMPA υποδοχέων, σχετίζονται με μεταβολές στις ιδιότητες των νευρικών κυττάρων και των νευρωνικών κυκλωμάτων κατά την ανάπτυξη και μετά επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, που έχουν τη βάση τους στο φαινόμενο της νευροτοξικότητας μετά διέγερση.

3.3.3. Υποδοχείς καϊνικού

Για πρώτη φορά έγινε λόγος για εξειδικευμένους υποδοχείς με κύριο αγωνιστή το καϊνικό οξύ το 1981 από τους Watkins & Evans¹⁶⁶.

3.3.3.1. Μοριακή Βιολογία

Βρέθηκαν οι υπομονάδες KA₁ και KA₂¹⁶⁷ με μεγάλη συγγένεια σύνδεσης για το καϊνικό. Οι KA₁ και KA₂ εμφανίζουν 70% ομολογία μεταξύ τους και λιγότερο από 40% με τις υπομονάδες GluR₁₋₄ που αναγνωρίζουν κυρίως το AMPA ως αγωνιστή. Εντούτοις οι KA₁ και KA₂ από μόνες τους δεν είναι δυνατό να σχηματίσουν ιοντοδιαπερατό διάλυλο. Αυτό επιτυγχάνεται σε δομικό συνδυασμό με τις χαμηλότερης συγγένειας (σε σχέση με τις KA₁₋₂) για το καϊνικό υπομονάδες GluR₅, GluR₆, GluR₇⁴⁷.

Οι υπομονάδες GluR_{5,6} διακρίνονται από τις GluR₁₋₄ από τη γρηγορότερη απευαισθητοποίηση τους μετά επίδραση καϊνικού, εμφανίζουν δε κάποιες διαφορές σε σχέση με την GluR₇. Τα mRNA όλων των υπομονάδων του καϊνικού ανιχνεύτηκαν σε διάφορα σημεία του ΚΝΣ όπως η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος και ο νωτιαίος μυελός⁶.

Όπως και στις υπομονάδες του AMPA υποδοχέα, μεταβολή τύπου Q/R συμβαίνει στις GluR_{5,6}, αλλά όχι στην GluR₇ και εξαρτάται από το αναπτυξιακό στάδιο και την ηλικία. Βρέθηκε ότι η

Πίνακας 2. Μεταβολές στη σύνθεση σε υπομονάδες του AMPA υποδοχέα κατά την πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη του επίμυος

Υπομονάδα	Μέγιστη συχνότητα	Πρότυπο ενήλικου	Μείωση κατά	Κατανομή στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού
GluR1	7η ημέρα	21η ημέρα	80%	στιβάδες II - IV, X
GluR2/3	7η-14η ημέρα	21η ημέρα	40-50%	στιβάδες II, IX
GluR4	7η ημέρα	21η ημέρα	15-25%	όλη η φαιά ουσία

GluR₅ (R) δεν μπορεί να πάρει μέρος στο σχηματισμό καναλιού, ενώ η GluR₆ (R) είναι λιγότερο διαπερατή στο Ca²⁺ από την Q μορφή¹⁵⁰.

3.3.3.2 Φαρμακολογία

i) Αγωνιστές

Κύριοι αγωνιστές είναι το καϊνικό και τι δομοϊκό οξύ. Εκλεκτικοί αγωνιστές είναι το ATPA, το (2S-4R) μεθυλγλουταμικό (SYM 2081) και οι γουϊλαρδίνη και τα αλλογονομένα παράγωγά της 5-ιωδογουιλαρδίνη και 5-ιωδο-6-αζαγουιλαρδίνη.

Το ATPA εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα για την GluR₅, όπως και το LY-339434, καθώς και το SYM-2081 (δρα και στην GluR₆). Οι ουσίες αυτές ενεργοποιούν επίσης τους και τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς¹⁶⁸.

Τα παράγωγα της γουιλαρδίνης δε δρουν στην GluR₅ ενώ η 5-ιωδοξουιλαρδίνη συνδέεται 100 φορές ισχυρότερα με τον υποδοχέα καϊνικού έναντι του AMPA¹⁶⁹.

ii) Ανταγωνιστές

Μια οξίμη η NS102 αποτελεί τον πιο ήπιο ανταγωνιστή, ενώ οι δεκαϋδροξυϊσοκινολίνες είναι εκλεκτικοί GluR₅ ανταγωνιστές. Δε δρουν στην GluR₆, ενώ είναι λιγότερο ισχυροί AMPA ανταγωνιστές¹⁷⁰. Αναφέρουμε ακόμη κάποιες ουσίες με αλλοστερική δράση επί του υποδοχέα (γλυκοσυλίωση κάποιων θέσεών του), όπως η λεκτίνη και η κονκαβαλίνη που δρα στους υποδοχείς των ραχιαίων νωτιαίων γαγγλίων.

3.4. Ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων

3.4.1. Γενικά – Η ταχύτητα ενεργοποίησης

Οι NMDA και οι AMPA υποδοχείς εμφανίζουν διαφορές ως προς την ταχύτητα ενεργοποίησης και απενεργοποίησής τους. Το γλουταμικό ενεργοποιεί πολύ ισχυρότερα τους NMDA σε σχέση με τους υποδοχείς AMPA / Καϊνικού, οι οποίοι βέβαια εμφανίζουν ταχύτερη έναρξη της ενεργοποίησης, απενεργοποιούνται όμως πολύ σύντομα. Επιπλέον η απευαισθητοποίηση των AMPA υποδοχέων είναι 10 φορές γρηγορότερη σε σχέση με τους NMDA, γι' αυτό και η ενεργοποιημένη μορφή τους μπορεί να συντηρείται διαρκώς. Έτσι κατά τη μεταβίβαση της διέγερσης δια της συναπτικής σχισμής, με νευροδιαβιβαστή το γλουταμικό, αρχικά ενεργοποιούνται οι μετασυναπτικοί AMPA υποδοχείς. Η επακόλουθη δημιουργία δυναμικού ενεργείας στη μεμβράνη του μετασυναπτι-

κού νευρώνα, καταργεί τον αποκλεισμό των NMDA υποδοχέων που ασκεί το μαγνήσιο, με αποτέλεσμα να ενεργοποιηθούν στη συνέχεια οι NMDA υποδοχείς από το γλουταμικό. Η ενεργοποίηση φαίνεται να απαιτεί την ταυτόχρονη σύνδεση δύο μορίων γλουταμικού και δύο μορίων γλυκίνης κι ίσως αυτός είναι ένας ακόμη λόγος καθυστέρημένης ενεργοποίησης του NMDA διαύλου⁴¹.

3.4.2. Ρυθμιστικοί παράγοντες

Η ταχύτητα ενεργοποίησης του AMPA υποδοχέα εξαρτάται από την κατάσταση της flip/flop περιοχής. Η flip παραλλαγή έχει την ιδιότητα της πιο γρήγορης απευαισθητοποίησης και φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο παίζει μία θέση μεταξύ των M₃ -M₄ περιοχών. Στους υποδοχείς καϊνικού, η GluR₆ υπομονάδα εμφανίζει ταχεία απευαισθητοποίηση σε αντίθεση με την GluR₅, όταν ενεργοποιείται από το καϊνικό, ενώ αντίστροφη επίδραση έχει το δομοϊκό οξύ ως αγωνιστής.

Η απενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα επηρεάζεται επίσης από τις υπομονάδες που τον αποτελούν. Η NR_{2D} (που απαντάται συχνότερα κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο) εμφανίζει πιο αργή απενεργοποίηση. Η γλυκίνη και το Ca²⁺ αυξάνουν την ταχύτητα απευαισθητοποίησης, κυρίως μέσω της NR_{2A} (η πιο αργά απευαισθητοποιούμενη)⁴¹. Η συνεχής παρουσία γλουταμικού στη σύναψη από την άλλη, μειώνει την ικανότητα για ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα¹⁷¹.

Τέλος, ο NMDA υποδοχέας είναι δυνατό να «αυτορυθμίζει» την κατάσταση ενεργοποίησής του, αφού οι υπομονάδες του συνδέονται και αλληλεπιδρούν:

α) Με συστατικά του κυτταροσκελετού όπως ι) η σπεκτρίνη, ιι) η α-ακτινίνη (συνδέεται στις NR₁ και NR_{2B} και ρυθμίζει την εντόπιση του υποδοχέα), ιιι) η PSD-95.

β) Με ενδοκυττάρειες ρυθμιστικές πρωτεΐνες που προκαλώντας φωσφορυλιώσεις (κινάσες), επάγουν μεταβολή ιδιοτήτων του υποδοχέα. Τέτοιες είναι η εξαρτώμενη από το Ca²⁺ καλμοδουλίνη που συνδέεται στην NR1 και την απενεργοποιεί, η κινάση της καλμοδουλίνης (CAMK-II) που συνδέεται στην NR2B, οι φωσφοκινάσες C (PKC) και A (PKA), η φωσφολιπάση C (PLC), η κινάση της τυροσίνης (TKC) που δρα επί των NR_{2A} και NR_{2B}⁴¹ και η καλσινευρίνη (πρωτεάση εξαρτώμενη από το Ca²⁺ και την καλμοδουλίνη) που ευρίσκεται μόνο στους α-κινητικούς νευρώνες που νευρώνουν «ταχείες» μυϊκές ίνες¹⁷².

Η φωσφορυλίωση των NMDA υποδοχέων προάγει την ενεργοποίησή τους και την ικανότητα για διάνοιξη του πόρου, ενώ ελαττώνει τη συγγένεια σύνδεσης για το Mg^{2+} ¹⁷³ και τον Zn^{2+} ⁸⁹. Ενδιαφέροντα είναι η παρατήρηση πως η εισροή Ca^{2+} ενισχύει επιπλέον τη δράση της PKC (θετική ανατροφοδότηση)⁴¹.

Η φωσφορυλίωση των υποδοχέων AMPA/καϊνικού επίσης χαρακτηρίζεται από αυξημένη ικανότητα διάνοιξης του καναλιού παίζοντας ρόλο σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας¹⁷⁴. Οι θέσεις φωσφορυλίωσης βρίσκονται μεταξύ των περιοχών M_3 και M_4 , εξωκυτταρίως⁴¹.

Καταλυτικός είναι και ο ρόλος των μεταβοτροπικών υποδοχέων στη ρύθμιση της ενεργοποίησης των ιονοτροπικών, όπως θα αναλυθεί σε ακόλουθο κεφάλαιο.

4. ΜΕΤΑΒΟΤΡΟΠΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

4.1. Εισαγωγή

Το 1985¹⁷⁵ διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η ιδιότητα του γλουταμικού να διεγείρει τη φωσφολιπάση C (PLC), μέσω ενός υποδοχέα που δεν ανήκει ούτε στους NMDA ούτε στους μη-NMDA υποδοχείς. Επρόκειτο για τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες της μεμβράνης και επάγουν την ενεργοποίηση μορίων δευτέρων αγγελιοφόρων.

4.2. Τύποι μεταβοτροπικών υποδοχέων

Έχουν βρεθεί 8 τύποι cDNA που κωδικοποιούν διαφορετικές παραλλαγές μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού, που χαρακτηρίζονται ως $mGluR_1$... $mGluR_8$ βάσει της χρονικής σειράς ταυτοποίησής τους¹⁷⁶. Διακρίνονται σε τρεις ομάδες. Οι τύποι των υποδοχέων που ανήκουν στην ίδια ομάδα εμφανίζουν κοινές αλληλουχίες αμινοξέων σε ποσοστό 70%, ενώ στους υποδοχείς διαφορετικών ομάδων το ποσοστό αυτό πέφτει στο 45%. Στην ομάδα I ανήκουν οι $mGluR_1$ και $mGluR_5$, στην ομάδα II οι $mGluR_2$ και $mGluR_3$ και στην ομάδα III οι υπόλοιποι¹⁷⁷.

4.3. Φαρμακολογία

Το κισκαλικό οξύ ήταν γνωστό αρχικά ως αγωνιστής ιονοτροπικών μη-NMDA υποδοχέων του γλουταμικού. Αποδείχτηκε όμως περισσότερο ισχυρός αγωνιστής των μεταβοτροπικών υποδοχέων της ομάδας I. Αντίθετα το NMDA, το AMPA

και το καϊνικό οξύ δεν έχουν καμία επίδραση στους μεταβοτροπικούς υποδοχείς, ενώ το ίδιο συμβαίνει και με τους ανταγωνιστές των ιονοτροπικών υποδοχέων (π.χ MK-801, CNQX κτλ.).

Ειδικοί αγωνιστές των μεταβοτροπικών υποδοχέων είναι:

- Το ιβοτενικό (ομάδα I)
- Το 1-αμινο-κυκλοπεντανο-1,3-δικαρβοξυλικό (ACPD), (ομάδα I)¹⁷⁸,
- Το L-2-αμινο-φωσφονο-βουτυρικό ($L-AP_4$), (ομάδα III)
- Η 2-καρβοξυκυκλοπροπυλ-γλυκίνη (CCG) και τα ισομερή της¹⁷⁹, (ομάδα I)
- Η 3,5-διυδροξυφενυλγλυκίνη (DHPG) (ομάδα I)
- Η RS-α-μεθυλ-φωσφονοφενυλγλυκίνη (MPPG), (ομάδα III)
- Η S-α-μεθυλ-3-καρβοξυφενυλαλανίνη (M3 CPA), (ομάδα III).

Ανταγωνιστές υποδοχέων είναι παράγωγα της φενυλγλυκίνης όπως η (+)α-μεθυλ-4-καρβοξυφενυλγλυκίνη (MCDG) που δρα στον $mGluR_2$, ενώ άλλες φενυλγλυκίνες ανταγωνίζονται τον $mGluR_1$ ¹⁷⁶, ενώ φαίνεται να έχουν δράση και επί του ιονοτροπικού καναλιού.

4.4. Μηχανισμός δράσης

Οι υποδοχείς της ομάδας I ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση C (PLC), που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), επάγουν την απελευθέρωση από ενδογενείς πηγές και ενεργοποιούν την αδενυλκυκλάση. Γενικά δρουν προάγοντας την γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Αντίθετα οι υποδοχείς των ομάδων II και III που αναστέλλουν την αδενυλκυκλάση, δρουν ανασταλτικά¹⁸⁰. Τα παραπάνω αποτελούν βέβαια υπεραπλούστευση, αφού οι μηχανισμοί δράσης των μεταβοτροπικών υποδοχέων είναι πολύπλοκοι, συχνά αντικρουόμενοι, όπως θα αναφερθεί παρακάτω. Γενικά οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς έχουν ρυθμιστικό ρόλο επί της διέγερσης NMDA και AMPA υποδοχέων από το γλουταμικό.

Συγκεκριμένα οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμικού παίζουν πολύπλοκο ρόλο στην ομοίωση του Ca^{2+} στο νευρικό κύτταρο, άλλοτε αυξάνοντας κι άλλοτε ελαττώνοντας την έκκρισή του. Οι $mGluR_1$ ενεργοποιούμενοι π.χ. από το ACPD ή την DHPG, ενεργοποιούν διαύλους K^+ , εξαρτώμενους από το Ca^{2+} , επιτείνουν την κατάσταση εκπόλωσης του κυττάρου, ενισχύοντας την

διέγερση των NMDA και των AMPA υποδοχέων^{154,181,182}. Η ενεργοποίηση της PKC από ενεργοποίηση υποδοχέων της ομάδας I ελαττώνει την κατασταλτική δράση του Mg^{2+} στους NMDA υποδοχείς^{97,193}. Αντίθετα το L-AP4 δρα σε προσυναπτικούς «αυτούποδοχείς» της ομάδας III, καταστέλλοντας την γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση¹⁷⁶.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η λειτουργία των μεταβοτροπικών υποδοχέων παίζει σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς long-term potentiation (LTP) και long-term depression (LTD) που χαρακτηρίζουν το φαινόμενο της πλαστικότητας των συναψων¹⁷⁸. Ακόμη ο ρόλος τους στο μηχανισμό της νευροτοξικότητας λόγω γλουταμινεργικής διέγερσης κατά την ανάπτυξη¹⁸⁹, ή μετά αξονότμηση περιφερικού νεύρου¹⁸³ ή άλλη νευροτοξική βλάβη μεσολαβούμενη από το NMDA^{97,184,185}, έχει μελετηθεί πειραματικά. Βρέθηκε από τις μελέτες αυτές ότι στο νωτιαίο μυελό του επίμυος ανευρίσκονται mRNA των υπομονάδων mGluR_{1,5,3,4,7}, η συχνότητα των οποίων μειώνεται κατά την πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη, με εξαίρεση των mGluR₃ και mGluR₅. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των και στην ωρίμανση των λειτουργιών των κινητικών νευρώνων και του νωτιαίου μυελού. Παράλληλα οι αγωνιστές των υποδοχέων της ομάδας III, MPPG και M3CPA, παρέχουν νευροπροστασία έναντι της νευροτοξικότητας από διεγερσιμότητα¹⁸⁵, ενώ διέγερση υποδοχέων της ομάδας I από το κισκαλικό, το ACPD και τη DHPG, αυξάνει τη νευροτοξικότητα που προκαλεί το NMDA^{97,184}.

5. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η χρήση των ανταγωνιστών των NMDA και των AMPA/καϊνικού υποδοχέων του γλουταμικού οξέος, περιορίζεται προς το παρόν σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα. Οι φαρμακολογικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα, παρουσιάζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως από την ψυχική σφαίρα), γεγονός που καθιστά την κλινική τους χρήση ακόμη ανέφικτη. Επιπλέον, η μελέτη του ακριβή ρόλου της γλουταμινεργικής διαβίβασης στο νευρικό σύστημα και η σχέση της με την αιτιοπαθογένεια διαφόρων παθήσεων, δεν έχει αποκαλύψει ακόμη όλα τα μυστικά της.

Εντούτοις τα σύγχρονα δεδομένα όλο και περισσότερων μελετών σχετίζουν τις διαταραχές της γλουταμινεργικής διαβίβασης με την αιτιοπαθογένεια πολλών χρόνιων νευροεκφυλιστικών νόσων

του ΚΝΣ^{13,18,20,25}. Τέτοιες είναι η νόσος Parkinson¹⁹¹ (στην οποία ήδη αναφέρθηκε η θεραπευτική χρήση της μεμαντίνης και αμανταδίνης^{60,61}), η νόσος του κινητικού νευρώνα²⁰, η χορεία Huntington και η νόσος Alzheimer^{15,16,18}. Για την τελευταία έχει μάλιστα προταθεί η χορήγηση της D-κυκλοσερίνης, που αποτελεί μερικό αγωνιστή της θέσης της γλυκίνης του NMDA υποδοχέα και αποδείχθηκε ότι ενισχύει τη μνήμη σε πειραματικά μοντέλα ζώων.

Η επιληψία, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, μοιάζει ως ιδανικός θεραπευτικός στόχος με NMDA και AMPA ανταγωνιστές, των οποίων οι αντιεπιληπτικές ιδιότητες έχουν τεκμηριωθεί^{90,91}.

Από την άλλη η ενίσχυση της δράσης των NMDA υποδοχέων πιθανολογείται ότι δρα θετικά στη θεραπεία της σχιζοφρένειας¹⁹².

Η υπεραλγησία προκαλείται από μηχανισμό που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων του νωτιαίου μυελού^{2,3}. Προσπάθειες για κλινική εφαρμογή NMDA ανταγωνιστών απέτυχαν λόγω παρενεργειών.

Ορισμένοι ανταγωνιστές των NMDA (MK-801, CPP, GSP, CNS-1102 ή cerestat) και AMPA (NBQX, PNOX, GYKI 52466, CY 215490, YM 900) υποδοχέων έχουν αποδειχτεί ισχυρά νευροπροστατευτικοί χορηγούμενοι στην πρώιμη φάση μετά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) σε πειραματόζωα^{34,190,193}. Ελαττώνουν το μέγεθος του εμφράκτου αν χορηγηθούν εντός 90'-120' από την έναρξή του. Εντούτοις κλινικές μελέτες που έγιναν δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα. Ακόμη οι καρδιακές αρρυθμίες που προκαλούν, αλλά και το μικρό χρονικά θεραπευτικό παράθυρο (<6 ώρες) για το ΑΕΕ στον άνθρωπο, αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες στη χρήση τους¹⁹³.

Τέλος σε πειραματικά μοντέλα τραυματικής βλάβης του νωτιαίου μυελού μελετήθηκε η χρήση της γασυκλιδίνης (gacyclidine)^{194,195}, χημικού αναλόγου της φενκυκλιδίνης, με νευροπροστατευτική δράση ισχυρότερη του MK-801 και πολύ μικρότερη τοξικότητα. Η γασυκλιδίνη βρέθηκε να ευνοεί την επιβίωση κινητικών νευρώνων μετά τραυματισμό, ενώ έχουν ήδη ξεκινήσει κλινικές μελέτες.

Συνοψίζοντας επομένως τα παραπάνω: α) η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη γλουταμινεργική διαβίβαση, β) η διαλεύκανση της αιτιοπαθογένειας των εκφυλιστικών νόσων του νευρικού συστήματος και γ) η παρασκευή μη τοξικών φαρμακευτικών παραγόντων, αποτελούν προ-

υποθέσεις για τη μελλοντική ουσιαστική κλινική εφαρμογή των ανταγωνιστών των υποδοχέων του γλουταμικού στη θεραπεία βλαβών του νευρικού συστήματος.

Η μελέτη των ιδιοτήτων των υποδοχέων και των ουσιών ανταγωνιστών τους είναι δυνατόν να προσφέρουν στο μέλλον τη γνώση για την κατανόηση μηχανισμών λειτουργίας του νευρικού συστήματος, καθώς και πιθανές θεραπευτικές λύσεις.

ABSTRACT

Gougoulas N, Albani M. Glutamate receptors in the CNS. *Hell Iatr* 2003, 69: 113-131.

Glutamate is an excitatory neurotransmitter in the synapses of the CNS. Its action is mediated by membrane receptors of the nerve cell, which are distinguished to ionotropic and metabotropic. Ionotropic receptors (NMDA and AMPA/kainate) form an ion-channel through which Ca^{++} ions enter the cell, when activated. Metabotropic receptors act as regulators, action mediated by G-proteins. Function and properties of glutamate receptors undergo changes throughout development and CNS maturation. It has also been proved that excitatory amino acids, participate in the course and mechanisms of many nervous system diseases as epilepsy, acute brain ischaemia, injury of the central and peripheral nervous system, Parkinson's, Alzheimer's, Huntington's disease, ALS, as well as in the mechanisms of pain transmission. The detailed study of the properties of glutamate receptors and its antagonists, will possibly support our knowledge to understand the mechanisms of CNS function and offer new therapeutic tools against disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *TIPS* 1990, 11: 81-6.
- Kemp JA, Foster AC, Wong EHF. Non-competitive antagonists of EAA receptors. *TINS* 1987, 10(7): 294-8.
- Cotman CW, Iversen LL. Excitatory amino acids in the brain - focus on NMDA receptors. *TINS* 1987, 10(7): 264-5.
- Watkins JC, Olverman HJ. Agonists and antagonists for excitatory amino acid receptors. *TINS* 1987, 10(7): 265-72.
- Watkins JC, Krosgaard-Larsen P, Honore T. Structure-activity relationships in the development of EAA receptor antagonists and competitive antagonists. *TIPS* 1990, 11: 25-33.
- Bleakman D, Lodge D. Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1998, 37: 1187-204.
- Sladecsek F, Pin JP, Recasens M, Bockaert J, Weiss J. Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurons. *Nature* 1985, 317: 717-9.
- Hayashi T. Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio J Med* 1954, 3: 183-92.
- Curtis DR, Phillis JW, Watkins JC. Chemical excitation of spinal neurons. *Nature* 1959, 183: 611-2.
- Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *TINS* 1987, 10(7): 299-302.
- McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces NMDA-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett* 1990, 109: 234-38.
- Doyle KM, Feerick S, Kirkby DL, Eddleston A, Higgins GA. Comparison of various NMDA-antagonists in a model of short-term memory and an overt behavior. *Behav Pharmacol* 1998, 9(8): 671-81.
- Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the CNS and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol* 1998, 54(4): 309-415.
- Cuppini R, Sartini S, Amborgini P, Falcieri E, Mltarello MC, Gallo G. Control of neuron outgrowth by NMDA receptors. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1999, 31(1): 31-40.
- Hoffmann H, Gremme T, Hatt H, Gottmann K. Synaptic activity-dependent developmental regulation of NMDA receptor subunit expression in cultured neocortical motoneurons. *J Neurochem* 2000, 75(4): 1590-9.
- Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988, 1: 623-34.
- Krieger C, Jones K, Kim SU, Eisen AA. The role of intracellular free calcium in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1994, 124 (suppl. 1): 27-32.
- Ikonomidou C, Turski L. Neurodegenerative disorders: clues from glutamate and energy metabolism. *Crit Rev Neurobiol* 1996, 10(2): 239-63.
- Bittigau P, Ikonomidou C. Glutamate in neurologic disorders. *J Child Neurol* 1997, 12(8): 471-85.
- Shaw PJ. Motor neurone disease. *Br Med J* 1999, 318: 1118-21.
- Sazontova TG, Matskevich AA, Arkhipenko YV. Calpains: physiological and pathophysiological significance. *Pathophysiology* 1999, 6(2): 91-102.
- Vrbova G, Gordon T, Jones R. *Neve Muscle interaction*, 2nd ed London: Chapman and Hall, 1995.
- Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998, 29(3): 705-18.
- Alberi S, Raggenbass M, de Bilbao F, Dubois-Dauphin M. Axotomized neonatal motoneurons overexpressing bcl-2 proto-oncogene retain functional electrophysiological properties. *Natl Acad Sci USA* 1996, 93(9): 3978-83.
- Rothstein JD, Kund RW. Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 1995, 65(2): 643-51.
- Rivot JP, Sousa A, Montagne-Clavel J, Besson JM. NO release by glutamate and NMDA in the dorsal horn of

- the spinal cord: an in vivo electrochemical approach in the rat. *Brain Res* 1999, 821(1): 101-10.
27. *Casanovas A, Ribeira J, Hukkanen K, Riveiros-Morenos v, Esquerda JE.* Prevention by lamotrigine, MK-801 and N-Nitro-L-Arginine Methyl Ester of motoneuron cell death after neonatal axotomy. *Neuroscience* 1996, 71(2): 313-25.
 28. *Urushitani M, Shimohama S, Kihara T, et al.* Mechanism of selective motoneuronal death after exposure of spinal cord to glutamate: involvement of glutamate induced nitric oxide in motor neuron toxicity and nonmotor neuron protection. *Ann Neurol* 1998, 44(5): 769-807.
 29. *Connold AL, Evers JV, Vrbova G.* Effect of low calcium and protease inhibitors on synapse elimination during postnatal development in the rat soleus muscle. *Brain Res* 1986, 393(1): 99-107.
 30. *Harding DI, Greensmith L, Mason M, Anderson RM, Vrbova G.* Overexpression of GAP-43 induces prolonged sprouting and causes death of adult motoneurons. *Eur J Neurosci* 1999, 11(7): 2237-42.
 31. *Mentis GZ, Greensmith L, Vrbova G.* Motoneurons destined to die are rescued by blocking NMDA receptors by MK-801. *Neuroscience* 1993, 54(2): 283-5.
 32. *Greensmith L, Mooney EC, Waters HJ, Houlihan-Burne DG, Lowrie MB.* Magnesium ions reduce motoneuron death following nerve injury or exposure to NMDA in the developing rat. *Neuroscience* 1995, 68(3) : 807-12.
 33. *Dick J, Greensmith L, Vrbova G.* Blocking of NMDA receptors during a critical stage of development reduces the effects of nerve injury at birth on muscles and motoneurons. *Neuromuscul Disord* 1995, 5(5): 371-82.
 34. *Graham SH, Chen J, Lan JQ, Simon RP.* A dose response study of neuroprotection using the AMPA antagonist NBQX in rat focal cerebral ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 276(1): 1-4.
 35. *Liu S, Ruenes GL, Yerzierski RP.* NMDA and non-NMDA receptor antagonists protect against excitotoxic injury in the rat spinal cord. *Brain Res* 1997, 756(1-2): 160-7.
 36. *Lawson SJ and Lowrie MB.* The role of apoptosis and excitotoxicity in the death of spinal motoneurons and interneurons after neonatal nerve injury. *Neuroscience* 1998, 87(2): 337-48.
 37. *Mathiesen C, Varming T, Jensen LH.* In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal and cultured mouse cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1998, 353: 159-67.
 38. *Schiellek GP, Kupina NC, Boxer PA, Bigge CF, Welthy DF, Iadecola C.* The neuroprotective effect of the novel AMPA receptor antagonist PD 152247 (PNQX) in temporary focal ischemia in the rat. *Stroke* 1999, 30(7): 1472-7.
 39. *Kuner T, Wollmuth LP, Karlin A, Seeburg PH, Sakmann B.* Structure of the NMDA receptor channel M2 segment inferred from the accessibility of substituted cysteines. *Neuron* 1996, 17(2): 343-52.
 40. *Bennett JA, Dingledine R.* Topology profile for a glutamate receptor: three transmembrane domains and a channel lining reentrant membrane loop. *Neuron* 1995, 373-84.
 41. *Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF.* The glutamate receptor ion channel. *Pharmacol Rev* 1999, 51(1): 7-61.
 42. *Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K.* Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology*, 1998, 54(5): 581-618.
 43. *Temkin R, Lowe R, Jensen P, Hatt H, Smith DO.* Expression of glutamate receptor subunits in a-motoneurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, 82(1): 38-45.
 44. *Tolle TR, Berthele A, Zieglansberger W, Seeburg PH, Widen W.* The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. *J Neurosci* 1993, 13: 5009-28.
 45. *Behe P, Stern P, Wyllie DJA, Nassar M, Schoepfer R, Colquhoun D.* Determination of NMDA NR1 subunit copy number in recombinant NMDA receptors. *Proc R Soc Lond Ser B* 1995, 262: 205-13.
 46. *Prekumbar LS, Auerbach A.* Stoichiometry of recombinant NMDA receptor channels inferred from single channel current patterns. *J Gen Physiol* 1997, 110: 485-502.
 47. *Hollmann M, Heinemann S.* Cloned glutamate receptors. *Annal Rev Neurosci* 1994, 7: 31-108.
 48. *Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi N.* Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 1991, 354: 31-7.
 49. *Wollmuth LP, Kuner T, Seeburg PH, Sakmann B.* Differential contribution of the NR1 and NR2 subunits to the selectivity filter of recombinant NMDA receptor channels. *J Physiol* 1996, 491(3): 779-97.
 50. *Dunah AW, Yasuda RP, Luo J, Wang Y, Prybylowsky K, Wolfe LB.* Biochemical studies of the structure and function of the NMDA subtype of glutamate receptors. *Mol Neurobiol* 1999, 19(2): 151-79.
 51. *Johnson JW and Ascher P.* Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse neurons. *Nature* 1987, 325: 539.
 52. *Durlach J, Bac P, Durlach A, Bara M, Quiet-Bara A.* Are age related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion? *Magnesium Research* 1997, 10(4): 339-53.
 53. *Anson LC, Chen PE, Wyllie DJA, Colquhoun D, Schoepfer R.* Identification of amino acid residues of the NR2A subunit that control glutamate potency in recombinant NR1/NR2 NMDA receptors. *J Neurosci* 1998, 18: 581-9.
 54. *Hirai H, Kirsch J, Laube B, Betz H, Kuhse J.* The glycine binding site of the NMDA-receptor subunit NR1: Identification of novel determinants of co-antagonists potentiation in the extracellular M3-M4 loop region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 6031.
 55. *Mayer ML, Vyklicky L, Clemens J.* Regulation of NMDA receptor desensitization in mouse hippocampal neurons by glycine. *Nature* 1989, 338: 425-7.
 56. *McNamara D, Smith ECR, Calligaro DO, O'Malley PJ, McQuaid LA, Dingledine R.* 5,7-dichlorokynurenic acid, a potent and selective competitive antagonist of

- the glycine site on NMDA receptors. *Neurosci Lett* 1990, 120: 17-20.
57. *Henderson G, Johnson JW, Ascher P.* Competitive antagonists and partial antagonists at the glycine modulatory site of the mouse NMDA receptor. *J Physiol* 1990, 430: 189-212.
 58. *Maruoka Y, Ohno Y, Tanaka H, et al.* Selective depression of the spinal polysynaptic reflex by the NMDA receptor antagonists in an isolated spinal cord in vitro. *Gen Pharmacol* 1997, 29(4): 6.
 59. *Priestley T, Laughton P, Macanlay AJ, Hill RG, Kemp JA.* Electrophysiological characterization of the antagonist properties of two novel NMDA receptor, glycine site antagonists, L-695902 and L-701324. *Neuropharmacology* 1996, 35(11): 1573-81.
 60. *Parsons CG, Quack G, Bresink I, et al.* Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. *Neuropharmacology* 1995, 34(10):1239-58.
 61. *Parsons CG, Danysz W & Quack G.* Memantine is a well tolerated NMDA receptor antagonist. A review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999, 38(6): 735-67.
 62. *Nicholson KL, Jones HE, Balster RL.* Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus properties of the low affinity NMDA receptor channel blocker memantine. *Behav Pharmacol* 1998, 9(3): 231-43.
 63. *Nowak L, Bregstovsky P, Asher P, Herbert A, Prochiantz A.* Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature* 1984, 307: 462-5.
 64. *Kuner T, Schoepfer R.* Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg²⁺ block in NMDA receptor channels. *J Neurosci* 1996, 16(11): 3549-58.
 65. *Monaghan DT, Larsen H.* NR1 and NR2 subunit contribution to NMDA receptor channel blocker pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280(2): 614-20.
 66. *Ranson RW, Stec NL.* Cooperative modulation of [3H] MK-801 binding to NMDA receptor ion channel complex by L-glutamate, glycine and polyamines. *J Neurochem* 1988, 51: 830-6.
 67. *Williams K.* Interactions of polyamines with ion channels. *Biochem J* 1997, 325: 289-97.
 68. *Bertrand S, Cazalets JR.* Regulation by glycine, Mg²⁺, and polyamines of the NMDA-induced locomotion in the neonatal rat spinal cord in vitro. *Neuroscience* 1999, 94(4): 1199-206.
 69. *Traynelis SF, Hartley M, Heinemann SF.* Control of proton sensitivity of the NMDA receptor by RNA splicing and polyamines. *Science (Wash DC)* 1991, 253: 1028-31.
 70. *Segal JA, Skolnik P.* Polyamine-like actions of aminoglycoside derivatives at NMDA-receptors. *Eur J Pharmacol* 1998, 347: 311-7.
 71. *Nash JE, Hill MP, Brotchie JM.* Antiparkinsonian actions of blockade of NR2B-containing NMDA receptors in the reserpine-treated rat. *Exp Neurol* 1999, 155(1): 42-8.
 72. *Mutel V, Buchy D, Klingelschmidt A, et al.* In vitro binding properties in rat brain of [3H] Ro-256981, a potent and selective antagonist of NMDA receptors containing NR2B subunit. *J Neurochem* 1998, 70(5): 2147-55.
 73. *Gotti B, Duverger D, Bertin J, et al.* Ifenprodil and SL 820715 as cerebral antiischemic agents. Evidence for efficacy in models of focal cerebral ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 247(3):1211-20.
 74. *Okiyama K, Smith DH, White WF, McIntosh TK.* Effects of NMDA-antagonist CP-98113 on regional cerebral edema and cardiovascular, cognitive and neurobehavioral function following experimental brain injury in the rat. *Brain Res* 1998, 792(2): 291-8.
 75. *Javitt DC, Frusciante MJ, Zukin SR.* Activation-related and activation independent effects of polyamines on phencyclidine receptor binding within the NMDA receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 270(2): 604-13.
 76. *Dilmore JG, Johnson JW.* Open channel block and alteration of NMDA receptor gating by an analogue of phencyclidine. *Biophys J* 1998, 75(4): 1801-16.
 77. *Fossati A, Vimercati MG, Caputo R, Valenti M.* Pharmacological profile of dextrorphan. *Arzneimittelforschung* 1995, 45(11): 1188-93.
 78. *Block F, Schwarz M.* Dextromethorphan reduces functional deficits and neuronal damage after global ischemia in rats. *Brain Res* 1996, 741(1-2): 153-9.
 79. *Britton P, Lu XC, Laskosky MS, Tortella FC.* Dextromethorphan protects against cerebral injury following transient, but not permanent, focal ischemia in rats. *Life Science* 1997, 60(20): 1729-40.
 80. *Tortella FC, Klette KL, De Coster MA, Davis BJ, Newman AH.* Dextromethorphan analogs are neuroprotective in vitro and block glutamate induced excitotoxic calcium signals in neurons. *Neurosci Lett* 1995, 198(2): 79-82.
 81. *Blanpied TA, Boeckman FA, Aizenman E, Johnson JW.* Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *J Neurophysiol* 1997, 77(1): 309-23.
 82. *Grant KA, Colombo G, Grant J, Rogawski MA.* Dizocilpine-like discriminative stimulus effect of low affinity uncompetitive NMDA antagonists.
 83. *Holtzman SG.* Discriminative stimulus effect of dextromethorphan in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)* 1994, 116(3): 249-54.
 84. *Wu D, Otton SV, Kalow W, Sellers EM.* Effects of route of administration on dextromethorphan pharmacokinetics and behavioral response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274(3): 1431-7.
 85. *Golding EM, Vink R.* Efficacy of competitive vs non-competitive blockade of the NMDA channel following traumatic brain injury. *Mol Chem Neuropathol* 1995, 24(2-3): 137-50.
 86. *Kato H, Kanellopoulos GK, Matuo S, et al.* Protection of rat spinal cord from ischemia with dextrorphan and cycloheximide: effects on necrosis and apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 114(4): 609-18.
 87. *Ehrich M, Knolle E, Ciovisa R, et al.* Memantine for prevention of spinal cord injury in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999, 117(2): 285-91.

88. Von Euler M, Li-Li M, Whitmore S, Seiger A, Sundstrom E. No protective effect of the NMDA antagonist mecamantine in experimental spinal cord injuries. *J Neurotrauma* 1997, 14(1): 53-61.
89. Zheng F, Gringrich MB, Traynelis SF, Conn PJ. Tyrosine kinase potentiates NMDA receptor currents by reducing tonic Zn²⁺ inhibition. *Nat Neurosci* 1998, 1: 185-91.
90. Corradetti R, Pugliese AM. Electrophysiological effects of felbamate. *Life Sci* 1998, 63(13):1075-88.
91. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996, 37(suppl. 6): 4-11.
92. Brown WM, Aiken SP. Felbamate: clinical and molecular aspects of a unique antiepileptic drug. *Crit Rev Neurobiol* 1998, 12(3): 205-22.
93. Wasterlain CG, Adams LM, Wichmann JK, Sofia RD. Felbamate protects neurons from apoptosis in a gerbil model of global ischemia. *Stroke* 1996, 27(7): 1236-40.
94. Frey HH, Bartels I. Felbamate and mebrobamate: a comparison of their anticonvulsant properties. *Epilepsy Res* 1997, 27(3): 151-64
95. Peoples RW, Weight FF. Inhibition of excitatory amino acid-activated currents by trichloroethanol and trifluoroethanol in mouse hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 1998, 124: 1159-64.
96. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA-antagonist neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998, 4: 460-3.
97. Holohean AM, Hackman JC, Davidov RA. Mechanisms involved in the mGluR-enhancement of NMDA-mediated motoneurone responses in frog spinal cord. *Br J Pharmacol* 1999, 126(1): 333-41.
98. Kaku DA, Giffard RG, Choi DW. Neuroprotective effects of glutamate antagonists and extracellular acidity. *Science* 1993, 260: 1516-8.
99. Chen YU, Wu ML, Fu WM. Regulations of presynaptic NMDA responses by external and intracellular pH changes at developing neuromuscular synapses. *J Neurosci* 1998, 18(8): 2982-90.
100. Mayer MS, Westbrook GL. Permeation and block of NMDA receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurons. *J Physiol (London)* 1987, 394: 501-27.
101. Ascher P. Divalent cations and the NMDA channel. *Biomed Res* 1998, 9 (suppl. 2): 31-7.
102. Wollmuth LP, Kuner T, Sackman B. Intracellular Mg²⁺ interacts with structural determinants of the narrow constriction contributed by the NR1 subunit in the NMDA receptor channel. *J Physiol (Lond)* 1998, 506: 33-52.
103. Antonov SM, Johnson JW. Permeant ion regulation of NMDA receptor channel block by Mg²⁺. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96(25): 14571-6.
104. Johnson JW, Ascher P. Voltage-dependent block by intracellular Mg²⁺ of NMDA-activated channels. *Biophys J* 1990, 57(5): 1085-90.
105. Li-Smerin Y, Johnson JW. Kinetics of the block by intracellular Mg²⁺ of the NMDA-activated channel in cultured rat neurons. *J Physiol* 1996, 491(1): 121-35.
106. Li-Smerin Y, Johnson JW. Effects of intracellular Mg²⁺ on channel gating and steady-state responses of the NMDA receptor in cultured rat neurons. *J Physiol* 1996, 491(1): 137-50.
107. Antonov SM, Gmiro VE, Johnson JW. Binding sites for permeant ions in the channel of NMDA receptors and their effects of channel block. *Nat Neurosci* 1998, 1(6): 451-61.
108. Ishii T, Moriyoshi K, Sugihara H, et al. Molecular characterization of the family of the NMDA receptor subunits. *J Biol Chem* 1993, 268: 2836-43.
109. Momiyama A, Feldmeyer D, Cull-Candy SG. Identification of a native low-conductance ion NMDA channel with reduced sensitivity to Mg²⁺ in rat central neurons. *J Physiol (London)* 1996, 494(2): 479-92.
110. Wang LY, McDonald JF. Modulation by Magnesium of the affinity of NMDA receptors for glycine in murine hippocampal neurons. *J Physiol (London)* 1995, 486(1): 83-95.
111. Paoletti P, Neyton J, Ascher P. Glycine independent and subunit specific potentiation of NMDA responses by extracellular Mg²⁺. *Neuron* 1995, 15: 1109-20.
112. Wolf G, Keilhoff G, Fischer S, Hass P. Subcutaneously applied magnesium protects reliably against quinolinate-induced NMDA-mediated neurodegeneration and convulsions in rats: are there therapeutic implications? *Neurosci Lett* 1990, 117: 207-11.
113. Wolf G, Fischer S, Hass P, Abbicht K, Keilhoff G. Magnesium sulphate subcutaneously injected protects against kainate induced convulsions and neurodegeneration: in vivo study on the rat hippocampus. *Neurosci* 1991, 43: 31-4.
114. Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, Elvans MI, Cotton DB. Peripheral magnesium sulphate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. *Am J Obst Gynecol* 1992, 167: 109-15.
115. Fischer S, Wolf G, Keilhoff G, Hass P. Magnesium antagonizes AMPA-induced brain damage and convulsions. *Eur J Pharmacol* 1993, 232: 121-4.
116. Chan AWK, Minski MJ, Lim L, Lai JK. Changes in brain regional manganese and magnesium levels during postnatal development: modulation by chronic manganese administration. *Metab Brain Disease* 1992, 7: 21-3.
117. Walmsley B, Bolton PS. An in vivo pharmacological study of single group Ia fibre contacts with motoneurons in the cat spinal cord. *J Physiol (London)* 1994, 481(3): 731-41.
118. Follis F, Miller K, Scremin OU, Pett S, Kessler R, Wernly J. NMDA receptor blockade and spinal cord ischaemia due to aortic crossclamping in the rat model. *Can J Neurol Sci* 1994, 21(3): 227-32.
119. Regan RF, Jasper E, Guo Y, Panter SS. The effect of magnesium on oxidative neuronal injury in vitro. *J Neurochemistry* 1998, 70(1): 77-85.
120. Kato N, Artola A, Singer W. Developmental changes in the susceptibility to long-term potentiation of neurons

- in rat visual cortex slices. *Brain Res Dev Brain Res* 1991, 60: 43-50.
121. *Kleckner NW, Dingledine R.* Regulation of hippocampal NMDA receptors by magnesium and glycine during development. *Brain Res Mol Brain Res* 1991, 11: 151-9.
 122. *Vazquez-Espierez C, Castillo J, Naveiro J, Martinez-Villa E.* Magnesium in CSF in acute cerebral ischemia: its relation to glutamate neurotoxicity. *Rev Neurol* 1998, 26(153): 811-3.
 123. *Chadal H, D'Souza SW, Barson AJ, Slater P.* Modulation by magnesium of NMDA receptors in developing rat brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998, 78(2): 116-20.
 124. *Ziskind-Conheim L.* NMDA receptors mediate poly- and monosynaptic potentials in motoneurons of rat embryos. *J Neurosci* 1990, 10: 125-35.
 125. *Hori Y, Kanda K.* Developmental alterations in NMDA receptor mediated $[Ca^{2+}]_i$ elevation in substantia gelatinosa neurons of neonatal spinal cord. *Brain Res Dev Brain Res* 1994, 80(1-2): 141-8.
 126. *Gonzalez DL, Fuchs JL, Droge MH.* Distribution of NMDA receptor binding in developing mouse spinal cord. *Neurosci Lett* 1993, 151(2): 134-7.
 127. *Kalb RG & Hockfield S.* Activity dependent development of spinal cord motoneurons. *Brain Res Brain Res Rev* 1992, 17(3): 283-9.
 128. *Yoshimura H, Kato N.* Attenuation of Mg^{2+} -block of synaptic NMDA receptors in the visual cortex of rats under optic nerve blockade. *Brain Research* 1996, 733(1): 108-12.
 129. *Piehl F, Tabar G, Cullheim S.* Expression of NMDA receptor mRNAs in rat motoneurons is down-regulated after axotomy. *Eur J Neurosci* 1995, 7(10): 2101-10.
 130. *Virgo L, Dekkers J, Mentis GZ, Navarrette R, Belleroche J.* Changes in expression of NMDA receptor subunits in the rat lumbar spinal cord following neonatal nerve injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000, 26(3): 258-72.
 131. *Hughes S, Lowrie MB, Smith ME.* Evidence for two population of NMDA receptors in neonatal rat spinal cord. The effect of peripheral nerve axotomy. *Dev Brain Res* 1998, 105(2): 209-17.
 132. *Laurie DJ, Seeburg PH.* Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. *J Neurosci* 1994, 14 (5 pt 2): 3180-94.
 133. *Paupard MC, Friedman LK, Zukin RS.* Developmental regulation and cell-specific expression of NMDA splicing variants in rat hippocampus. *Neuroscience* 1997, 79(2): 399-409.
 134. *Palecek JL, Abdrachmanova G, Vlachova V, Vyklicki LJ.* Properties of NMDA and receptors in rat spinal cord motoneurons. *Eur J Neurosci* 1999, 11(3): 827-36.
 135. *Popratiloff A, Kharazia VN, Weinberg RJ, Laopinin B, Rustioni A.* Glutamate receptors in spinal motoneurons after sciatic nerve transection. *Neuroscience* 1996, 74(4): 953-8.
 136. *Bar-Peled O, O'Brien RJ, Morrison JH, Rothstein JD.* Cultured motor neurons possess calcium-permeable AMPA/kainate receptors. *Neuroreport* 1999, 10(4): 855-9.
 137. *Greig A, Donevan SD, Mujtaba TJ, Parks TN, Rao MS.* Characterization of the AMPA-activated receptors present on motoneurons. *J Neurochem* 2000, 74(1): 179-91.
 138. *Liu RH, Fung SJ, Reddy VK, Barnes CD.* Localization of glutamergic neurons in the dorsolateral pontine tegmentum projecting to the spinal cord of the cat with a proposed role of glutamate on lumbar motoneuron activity. *Neuroscience* 1995, 64(1): 193
 139. *Kremer E, Lev-Tov A.* Localization of the spinal network associated with generation of hindlimb locomotion in the neonatal rat and organization of its transverse coupling system. *J Neurophysiol* 1997, 77(3): 1155-70.
 140. *Kwak S, Nakamura R.* Acute and late neurotoxicity in the rat spinal cord in vivo induced by glutamate receptor agonists. *J Neurol Sci* 1995, 129(suppl): 99-103.
 141. *Long SK, Smith DA, Starey RJ, Evans RH.* Effects of CNQX on dorsal root NMDA, kainate and quisqualate mediated depolarization of rat motoneurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1990, 100(4): 850-4.
 142. *Ziak D, Chratal A, Sykova E.* Glutamate, kainate and NMDA evoked membrane currents in identified glial cells in rat spinal cord slice. *Physiol Res* 1998, 47(5): 365-75.
 143. *Bigge CF, Malone TC, Boxer PA, et al.* Synthesis of PNQX and related quinoxalinediones: characterization of AMPA and NMDA receptor and anticonvulsant activity. *J Med Chem* 1995, 38(19): 3720-40.
 144. *Agrawal SK, Fehlings MG.* Role of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 1997, 17(3): 1055-63.
 145. *Iwasaki Y, Ikeda K, Shiojama T, Kinshita M.* CNQX prevents spinal motor neuron death following sciatic nerve transection in newborn rats. *J Neurol Sci* 1995, 134(1-2): 21-5.
 146. *Cumberbatch MJ, Herrero JF, Headley PM.* Studies of synaptic transmission in vivo: Indirect vs direct effects of AMPA/kainate antagonists on rat spinal sensory responses. *Neurosci Lett* 1996, 204 (1-2): 33-6.
 147. *Sluka KA, Jordan HH, Willis WD, Westlund KN.* Differential effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on spinal release of amino acids after development of acute arthritis in rats. *Brain Res* 1994, 664 (1-2): 77-84.
 148. *Rosemund C, Stern-Bach Y, Stevens C.* The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. *Science* 1998, 280: 1596-9.
 149. *Keindnen K, Arvola M, Kuusinen A, Johnson M.* Ligand recognition in glutamate receptors: insights from mutagenesis of the soluble AMPA-binding domain of glut type D. *Biochem Soc Trans* 1997, 25: 835-8.
 150. *Burnashev N, Villarroel A, Sackmann B.* Dimensions and ion selectivity at recombinant AMPA and kainate receptor channels and their dependence on Q/R site residues. *J Physiol* 1996, 496: 165-73.
 151. *Rohrbough J, Spitzer NC.* Ca^{2+} permeable AMPA rece-

- ptors and spontaneous presynaptic transmitter release at developing excitatory spinal synapses. *J Neurosci* 1999, 19(19): 8528-41.
152. Vandenberghe W, Robberecht W, Brorson JR. AMPA receptor calcium permeability, GluR2 expression and selective motoneuron vulnerability. *J Neurosci* 2000, 20(1): 123-32.
 153. Geiger JR, Melcher T, Koh DS, et al. Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron* 1995, 15(1): 193-204.
 154. Bleakman D, Schoepp DD, Ballyk B, et al. Pharmacological discrimination of GluR5 and GluR6 kainate receptor subtypes by tetrazole-ethyl-decahydroisoquinoline-carboxylic acid. *Mol Pharmacol* 1996, 49: 58.
 155. Abdrachmanova G, Vlachova V, Vyklicki LJ. Axotomy induced change in the properties of AMPA receptor channels in rat motoneurons. *Neuroscience* 2000, 99(1): 119-31.
 156. Li S, Stys P. Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord matter. *J Neurosci* 2000, 20(3): 1190-8.
 157. Tokarev D, Jezova D. Effect of central administration of the non-NMDA receptor antagonist DNQX on ACTH and corticosterone release before and during immobilization stress. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1997, 19(5): 3
 158. Nikam SS, Cordon JJ, Ortwine DF, et al. Design and synthesis of novel quinoxaline-2,3-dione AMPA/GlyN receptor antagonists: amino acid derivatives. *J Med Chem* 1999, 42(12):2266-71.
 159. Fletcher EJ, Lodge B. New developments in the molecular pharmacology of AMPA and kainate receptors. *Pharmacol Ther* 1996, 70: 65-89.
 160. Jakowec MW, Fox AJ, Martin LJ, Kalb RG. Quantitative and qualitative changes in AMPA receptor expression during spinal cord development. *Neuroscience* 1995, 67(4): 893-907.
 161. Washburn M, Numberger M, Zhang S, Dingledine R. Differential dependence on GluR2 expression of three characteristic features of AMPA receptors. *J Neurosci* 1999, 17(24): 55-65.
 162. Carriedo SG, Yin HZ, Weiss JH. Motor neurons are selectively vulnerable to AMPA/kainate receptor-mediated injury in vitro. *J Neurosci* 1996, 16(13): 4069-79.
 163. Kennis JHH, Holstege JC. A differential and time dependent decrease in AMPA-type glutamate receptor subunits in spinal motoneurons after sciatic nerve injury. *Exp Neurol* 1997, 147: 18-27.
 164. Alvarez FJ, Fyffe RE, Dewey DE, Haftel VK, Cope TC. Factors regulating AMPA-type glutamate receptor subunit changes induced by sciatic nerve injury in rats. *J Comp Neurol* 2000, 426(2): 229-42.
 165. Grossman SD, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathal JR. Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord contusion injury. *J Neurosci* 1999, 19(4): 5711-20.
 166. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980, 21: 165-204.
 167. Werner P, Voigt M, Keindnen K, Wisden W, Seeburg PH. Cloning of a putative high affinity kainate receptor expressed predominantly in hippocampal CA3 cells. *Nature* 1991, 351: 742-4.
 168. Small B, Thonias J, Kemp M, et al. LY 339434, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 1998, 37: 1261-7.
 169. Jane DE, Hoo K, Kamboj E, Deverill M, Bleakman D, Mandelzys A. Synthesis of willardiine and 6-azawillardiine analogues: Pharmacological characterization on cloned homomeric human AMPA and kainate receptor subtypes. *J Med Chem* 1997, 40: 3645-50.
 170. Clarke VRJ, Ballyk BA, Ho KH, et al. A hippocampal GluR5 kainate receptor inhibitory synaptic transmission. *Nature* 1997, 389: 599-603.
 171. McBain CJ, Mayer ML. NMDA receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994, 74: 723-60.
 172. Stack S, Wadzinski BE, Ebner FF. Localization of the calcium/ calmodulin-dependent protein phosphatase calcineurin, in the hind-brain and spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 1996, 375(1): 66-76.
 173. Chen L, Huang L-YM. Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992, 356: 521-3.
 174. Hayashi Y, Zvimann MM, Brand JG, Teeter JH, Restrepo D. Measurement of membrane potential and [Ca²⁺]_i in cell ensembles: Application to the study of glutamate taste in mice. *Biophys J* 1996, 71: 1057-70.
 175. Sommer B, Keindnen K, Verdoorn TA, et al. Flip and Flop: a cell-specific functional switch in glutamate operated channels of the CNS. *Science* 1990: 1580-5.
 176. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology* 1995, 34(1): 1-26.
 177. Nakanishu S. Molecular diversity of glutamate receptors and implication for brain function. *Science* 1992, 258: 597-603.
 178. Thompson GA, Jones PL, Kilpatrick IC. The action of a range of EAA's at ACPD-depolarizing receptors on neonatal rat motoneurons. *Neuropharmacology* 1995, 34(8): 857-63.
 179. Shinizaki H, Ishida M, Shimamoto K, Ohfune Y. Potent NMDA like actions and potentiation of glutamate response by a glutamate analogue in the rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 1989, 98(4): 1213-24.
 180. Nicoletti F, Bruno V, Copani A, Casanoba G, Knoepfel T. Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders. *TINS* 1996, 19(7): 267-71.
 181. Spanswick D, Pickering AE, Gibson IC, Logan SD. Excitation of sympathetic preganglionic neurons via metabotropic excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 1995, 68(4):1247-61.
 182. Ugolini A, Corsi M, Bordi F. Potentiation of NMDA and AMPA responses by group I mGluR in spinal cord motoneurons. *Neuropharmacology* 1997, 36(8): 1047-55.
 183. Annesser JMH, Berthele A, Borasio GD, Castro-Lopes JM,

- Ziegelguensberger W, Toelle TR.* Axotomy of the sciatic nerve differentially affects expression of mGluR mRNA in adult rat motoneurons. *Brain Res* 2000, 868(2): 215-21.
184. *Bruno V, Copani A, Knoepfel T, et al.* Activation of mGluR coupled to Inositol Phospholipid Hydrolysis amplifies NMDA-induced neuronal degeneration in cultured cortical cells. *Neuropharmacology* 1995, 34(8): 1089-98.
185. *Bruno V, Copani A, Bonanno L, et al.* Activation of group III mGluR is neuroprotective in cortical slices. *Eur J Pharmacol* 1996, 310(1): 61-6.
186. *Navarrette R, Vrbova G.* Differential effect of nerve injury at birth on the activity pattern of reinnervated slow and fast muscles of the rat. *J Physiol* 1984, 351: 675-85.
187. *Vrbova G, Lowrie MB, Evers J.* Reorganization of synaptic inputs to developing rat muscle fibres. *Ciba Found Symp* 1988, 138: 131-51.
188. *Bennet MR, Balcar VJ.* Regulation by glycine, Mg²⁺ and polyamines of the NMDA-induced locomotion in the neonatal rat spinal cord in vitro. *Neuroscience* 1999, 94(4): 1199-12
189. *Berthele A, Boxall SJ, Urban A, et al.* Distribution and developmental changes in metabotropic glutamate receptor messenger RNA expression in the rat lumbar spinal cord. *Dev Brain Res* 1999, 122(1): 39-53.
190. *Lees GJ.* Pharmacology of AMPA / kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. *Drugs* 2000, 59(1): 33-78.
191. *Lange KW, Riederer P.* Glutamergic drugs in Parkinson's disease. *Life Sci* 1994, 55 (25-26): 2067-75.
192. *Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J.* A revised excitotoxic hypothesis on schizophrenia: therapeutic implications. *Clin Neuropharmacol* 2001, 24(1): 43-9.
193. *Gill R.* The pharmacology of AMPA/kainate antagonists and their role in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994, 6(3) : 225-56.
194. *Feldblum S, Arnaud S, Simon M, Robin O, D'Arbigny P.* Efficacy of a new neuroprotective agent, gacyclidine, in a model of rat spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000, 17(11): 1079-93.
195. *Hirbec H, Gaviria M, Vigron J.* Gacyclidine: a new neuroprotective agent acting at the NMDA receptor. *CNS Drug Rev* 2001, 7(2): 172-98.

Αλληλογραφία:

Μ. Αλμπάνη

Εργ. Πειρ. Φυσιολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Albani

Department of Experimental Physiology

Aristotle University

Faculty of Medicine

541 24 Thessaloniki

Greece

Ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. και ο ρόλος του στις ουρολοιμώξεις και άλλες παθήσεις του ουροποιογεννητικού συστήματος

Απόστολος Αποστολίδης, Ιωάννης Χρυσογονίδης

Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χαλκιδικής, Πολύγυρος

Περίληψη. Η υψηλή συχνότητα των υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων σε ευπαθείς ομάδες πληθυσμού και η αυξανόμενη αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα καθιστούν φανερή την ανάγκη για εναλλακτικές μεθόδους πρόληψης ή/και αντιμετώπισης αυτών. Η αντίληψη ότι ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. διαθέτει προληπτική ή/και θεραπευτική αξία στις λοιμώξεις και άλλες παθήσεις του ουροποιογεννητικού είναι ευρέως διαδεδομένη και βασίζεται σε ισχυρές ενδείξεις για τη δυνατότητα οξινοποίησης του pH των ούρων, αναστολής, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, της βακτηριδιακής προσκόλλησης ικανού αριθμού στελεχών της *Escherichia Coli* στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα, μείωσης της παραγωγής βλέννης και του σχηματισμού ουρολίθων οι

οποίοι είναι περισσότερο διαλυτοί σε όξινο περιβάλλον. Περαιτέρω έρευνα, ωστόσο, απαιτείται ώστε οι ιδιότητες αυτές να βρουν ευρεία κλινική εφαρμογή σε ομάδες αυξημένου κινδύνου, όπως οι γυναίκες της τρίτης ηλικίας, ασθενείς με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, υποτροπιάζουσα ουρολιθίαση, οι φέροντες ουροστομία, καθώς και ασθενείς με νευρογενή κύστη ή εντεροκυστεοπλαστικές που εκτελούν διαλείποντες καθετηριασμούς ή φέρουν μόνιμο ουροκαθετήρα. Μέχρι τότε, η σωστή χρήση του χυμού από τους φορείς υγείας απαιτεί γνώση των ιδιοτήτων του αλλά και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και προηγηθείσα εξατομικευμένη εκτίμηση του κάθε ασθενή.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 132 - 137.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι, σήμερα, γνωστό ότι το 60% των γυναικών θα νοσήσουν από ουρολοιμώξη κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 11 εκατομμύρια γυναίκες θα λάβουν αντιμικροβιακή αγωγή για ουρολοιμώξη, με κόστος που ξεπερνά τα 1,6 δις δολάρια¹. Η σεξουαλική δραστηριότητα θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ουρολοιμώξης². Τουλάχιστον το 1/3 των γυναικών που νόσησαν από ουρολοιμώξη θα παρουσιάσουν υποτροπή τον επόμενο χρόνο, συνηθέστερα αυτές που ανήκουν στις ηλικιακές ομάδες 25-29 χρόνων και άνω των 55 χρόνων³. Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις αποτελούν συχνά ένδειξη για μακροχρόνια προ-

φυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή. Ωστόσο, η ανάπτυξη αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα υπογραμμίζει την αναγκαιότητα εναλλακτικών μεθόδων αντιμετώπισης^{4,5}.

Τα βακτηρίδια που προκαλούν τις ουρολοιμώξεις προέρχονται από τα κόπρανα. Διαιτητικές μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν την ισορροπία των δυνητικά παθογόνων εντερικών μικροβίων⁶. Σήμερα, πιστεύεται όλο και πιο διαδεδομένα ότι ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L., ενός φρούτου που ευδοκιμεί στη Βόρεια Αμερική (στην Ελλάδα το συγγενέστερο φυτό της ίδιας οικογένειας είναι το *Vaccinium myrtillus* ή μύρτιλο), διαθέτει θεραπευτική αξία στις λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος^{7,8}. Η δράση του, όμως, εναντίον των μικροβίων που προκαλούν τις περισσότερες

ουρολοιμώξεις φαίνεται ότι αποτελεί ένα μόνο από τα χαρακτηριστικά του και η επίδραση του χυμού βατόμουρου στο ουροποιητικό σύστημα βρίσκεται υπό συνεχή διερεύνηση, καθώς περισσότερες ιδιότητές του γίνονται γνωστές.

Σκοπός της σύντομης αυτής ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν οι ιδιότητες του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L., με ιδιαίτερη βαρύτητα στη χρήση του για την πρόληψη και αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων, την επίδραση του στο σχηματισμό ουρολίθων και στην παραγωγή βλέννης.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

A. Οξινοποίηση των ούρων

Αρχικά θεωρήθηκε ότι η αξία του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. στην αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων έγκειται στην ικανότητά του να οξινοποιεί τα ούρα. Αφεψήματα πλούσια σε βιταμίνη C, όπως ο χυμός από πορτοκάλι, μπορούν να αυξήσουν το pH των ούρων, αντίθετα με τα βατόμουρα, τα ξηρά και φρέσκα δαμάσκηνα που τείνουν να μειώσουν το pH των ούρων^{9,10}. Το συστατικό που αρχικά θεωρήθηκε υπεύθυνο γι' αυτό το αποτέλεσμα ήταν το βενζοϊκό οξύ, ένας πρόδρομος του ιππουρικού οξέος, το οποίο εξουδετερώνεται στα ούρα. Ωστόσο, η ποσότητα του βενζοϊκού οξέος που περιέχεται στο χυμό δεν είναι αρκετή για να παραχθεί η ποσότητα του ιππουρικού οξέος που ανιχνεύεται στα ούρα. Κάποια άλλη, επομένως, πηγή ιππουρικού οξέος έπρεπε να είναι υπεύθυνη για την οξινοποιητική δράση του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. Η ουσία αυτή διαπιστώθηκε ότι είναι το κουϊνικό οξύ¹¹.

Μελέτες του pH των ούρων σε άτομα που καταναλώνουν χυμό του *Vaccinium oxycoccos* L. κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα^{12,13}. Η διακύμανση στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις / πυκνότητες του φρούτου στους χυμούς που καταναλώνονταν. Έτσι, ο χυμός που χρησιμοποιήθηκε στη μία μελέτη παρουσίαζε πυκνότητα 80%¹³ έναντι 26% περιεκτικότητας των χυμών που διατίθενται στο εμπόριο. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι για να οξινοποιηθούν τα ούρα σε βαθμό τέτοιο (pH 5,5) ώστε να επιτευχθεί και να διατηρηθεί η βακτηριοστατική δράση απαιτούνται είτε πολύ μεγάλες ποσότητες χυμού (1500-4000 ml ημερησίως) ή χυμός με υψηλή περιεκτικότητα σε *Vaccinium oxycoccos*¹⁴.

B. Συνδυασμοί

Ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με φάρμακα, αποσκοπώντας είτε σε μεγαλύτερη μείωση του pH των ούρων ή σε ενίσχυση της δραστηριότητας των φαρμάκων στο ουροποιητικό σύστημα. Σε μια μελέτη όπου συγκρίθηκε ο συνδυασμός χυμού από πορτοκάλι και ασκορβικού οξέος με το συνδυασμό χυμού *vaccinium oxycoccos* και ασκορβικού οξέος διαπιστώθηκε ότι ο τελευταίος υπήρξε πιο αποτελεσματικός στη μείωση του pH στα ούρα ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας¹⁵.

Ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνδυασμό με φάρμακα που, ενώ είναι περισσότερο δραστικά σε συνθήκες όξινου pH, η αποτελεσματικότητά τους μειώνεται όταν το pH αυξάνει. Για παράδειγμα, το μανδελικό οξύ στη μεθенаμίνη απελευθερώνει φορμαλδεΰδη, η οποία διαθέτει αντιμικροβιακή δράση τόσο για Gram (+) όσο και για Gram (-) μικρόβια. Η δραστηριότητά της, όμως, μειώνεται καθώς το pH αυξάνει. Η συνδυασμένη χρήση της μεθенаμίνης με το χυμό του *Vaccinium oxycoccos* μπορεί να ενισχύσει τις αντιμικροβιακές ιδιότητες της πρώτης, διατηρώντας το pH των ούρων σε βακτηριοστατικά επίπεδα¹⁶.

Γ. Αντι-προσκολλητική δράση

Σήμερα πιστεύεται ότι η αντιμικροβιακή δράση του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. οφείλεται στην ικανότητά του να αναστέλλει τη βακτηριδιακή προσκόλληση ικανού αριθμού στελεχών της *Escherichia Coli* τόσο in vitro όσο και in vivo. Συγκεκριμένα, σε σύνολο 77 κλινικών στελεχών της *E. Coli* που εξετάστηκαν, βρέθηκε ότι ο συγκεκριμένος χυμός αναστέλλει την προσκόλληση κατά 75% σε περισσότερο από 60% των απομονωμένων στελεχών¹⁷. Αυτό αποτελεί ένδειξη ανασταλτικής δράσης ως προς την προσκόλληση των μικροβίων και τον αποικισμό βλεννογονιακών επιφανειών. Η δράση αυτή οφείλεται στην περιεκτικότητα του χυμού σε "αναστολείς" οι οποίοι προσκολλώνται σε υποδοχείς της επιφάνειας των μικροβίων πιο αποτελεσματικά απ' ό,τι σε επιθηλιακά κύτταρα¹⁸. Το διάλυμα φρουκτόζης 5% παρουσιάζει παρόμοια δράση με το χυμό του *Vaccinium oxycoccos* L. σε στελέχη της *E. Coli* που φέρουν κροσσούς τύπου 1, αλλά ο χυμός ασκεί την αντιπροσκολλητική του δράση και σε μικρόβια που δεν αναστέλλονται από τη φρουκτόζη¹⁹. Το γεγονός ότι ο χυμός του

Vaccinium oxycoccos L. περιέχει φρουκτόζη μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την αντιπροσκολλητική του δράση, όμως γίνεται φανερό ότι υπάρχει και κάποιο άλλο ανασταλτικό συστατικό στο χυμό.

Αυτός ο δεύτερος αναστολέας είναι μια μη δι-αλυτή ουσία υψηλού μοριακού βάρους που συνδέεται με τους υποδοχείς¹⁹. Οι αναστολείς αυτοί, οι οποίοι περιέχονται και σε άλλα μούρα της οικογένειας *Vaccinium*, διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για συμπυκνωμένες ταννίνες, που ονομάζονται προανθοκυανιδίνες²⁰. Οι προανθοκυανιδίνες αποτελούν σταθερά φαινολικά σύμπλοκα που είναι ευρέως διαδεδομένα στη φύση και ορισμένες από αυτές διαθέτουν αντιϊικές, αντιβακτηριδιακές, αντισυγκολλητικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες^{21, 22}. Αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων και την κυτταρική έκφραση μορίων προσκόλλησης εμποδίζουν τη βακτηριδιακή προσκόλληση σε κυτταρικές επιφάνειες²¹⁻²³. Το προφίλ των ταννινών διαφέρει στα διάφορα μούρα και οι προανθοκυανιδίνες που περιέχονται στα εκχυλίσματα του *Vaccinium oxycoccos* L. απο-τελούνται κυρίως από επικατεχίνη²⁴.

Η δράση των προανθοκυανιδινών σε μικροβιακό επίπεδο έγκειται σε αναστολή της έκφρασης των κροσσών τύπου P της *E. Coli*²⁰. Η *E. Coli* είναι το πιο κοινό ουροπαθογόνο και οι κροσσοί τύπου P πιστεύεται ότι διαθέτουν την ισχυρότερη λοιμογόνου δύναμη, όσον αφορά στην πρόκληση ουρολοιμώξεων. Η ανασταλτική δράση του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. στην προσκόλληση μέσω των κροσσών εμποδίζει τον αποικισμό των ουροεπιθηλιακών κυττάρων από την *E. Coli* και άλλα Gram (-) μικρόβια^{18,19,25}. Επιπλέον, οι αναστολείς αυτοί μπορούν να δράσουν και σε εντερικό επίπεδο – το έντερο είναι η πηγή των περισσότερων ουροπαθογόνων – με την επιλογή μικροβιακών στελεχών στα κόπρανα με μικρότερη ικανότητα προσκόλλησης, υποδεικνύοντας ένα δεύτερο πιθανό μηχανισμό πρόληψης των ουρολοιμώξεων, ο οποίος μπορεί να δρα παράλληλα με την αναστολή προσκόλλησης των βακτηριδίων στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα^{8,17,19}.

Η έρευνα σχετικά με τις αντιπροσκολλητικές ιδιότητες του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. έχει επεκταθεί και σε άλλους μικροοργανισμούς, όπως ο πρωτέας, η κλεμψιέλλα, το εντεροβακτηρίδιο και η ψευδομονάδα που απομονώθηκαν από ούρα, πτύελα, ξιδρώματα τραυμάτων και κόπρανα. Τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν στα ούρα φαίνεται να προσκολλώνται στα επιθη-

λιακά κύτταρα του ουροποιητικού σε μεγαλύτερους αριθμούς από τα μικρόβια που απομονώθηκαν από άλλες πηγές προέλευσης (300% περισσότερο στην περίπτωση της *E. Coli*). Οι μελέτες έδειξαν ότι ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορεί να δράσει ενάντια στην ψευδομονάδα και τον πρωτέα, αλλά η αντιμικροβιακή του δράση δεν επεκτείνεται σε όλα τα Gram (-) βακτηρίδια (18).

Οι ιδιότητες αυτές του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορούν να βρουν εφαρμογή, στην κλινική καθημερινότητα, ομάδων πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας από ουροπαθόγωνα, ανθεκτικά στα συνήθη αντιβιοτικά. Έτσι, μελέτες σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού έδειξαν σημαντική μείωση του φορτίου της μικροβιακής βιομάζας των ουροεπιθηλιακών κυττάρων²⁶. Η μεταβολή αυτή οφειλόταν σε μείωση της προσκόλλησης τόσο των Gram (-) όσο και των Gram (+) μικροβίων στα κύτταρα. Η καθημερινή κατανάλωση 300 ml χυμού *Vaccinium oxycoccos* για 6 μήνες οδήγησε σε μείωση κατά 50% της βακτηριουρίας και της πυουρίας σε ηλικιωμένες γυναίκες²⁷. Σε παρόμοιο πληθυσμό (μέσος όρος ηλικίας 78,5 έτη), μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη κατέγραψε περιορισμένη ικανότητα του χυμού στην πρόληψη των ουρολοιμώξεων, αλλά σημαντική ικανότηταθάρασης των μολυσμένων ούρων από τα μικρόβια, αφού η πιθανότητα να παραμείνουν βακτηριουρίες μετά τη “θεραπεία” μειώθηκε κατά 73%, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου²⁸. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L., αν και δεν αποτελεί υποκατάστατο των αντιβιοτικών, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην πρόληψη, όσο και στη θεραπεία των ουρολοιμώξεων, ιδίως όταν χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικό της δράσης ορισμένων φαρμάκων²⁷. Ωστόσο, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας επισημαίνουν ότι δεν υπάρχει ικανός αριθμός ποιοτικών μελετών που να στηρίζουν το θεραπευτικό ρόλο του χυμού στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος²⁹, ενώ μεγαλύτερος αριθμός μελετών απαιτείται ώστε οι υπάρχουσες μέχρι σήμερα ενδείξεις για το ρόλο του στην πρόληψη των ουρολοιμώξεων να οδηγήσουν σε ανεπιφύλακτη σύσταση χορήγησής του σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών³⁰. Στα πλαίσια αυτά, μια νεότερη τυχαίοποιημένη μελέτη, συγκριτική της δράσης του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. με ποτό περιέχον *Lactobacillus*, σε γυναίκες με ιστορικό πρόσφατης ουρολοιμώξεως κατέδειξε μείωση του κινδύνου υποτρο-

πής της ουρολοίμωξης κατά 20%, με καθημερινή χρήση του χυμού³¹, ενώ τυχαιοποιημένη μελέτη σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς ιστορικό ουρολοιμώξεων έδειξε μείωση κατά το ήμισυ του κινδύνου εμφάνισης ουρολοίμωξης με βάση τη συχνότητα σεξουαλικής δραστηριότητας³². Τα υψηλά ποσοστά των ασθενών που αποχώρησαν από τις υπάρχουσες μελέτες, ωστόσο, αποτελούν μια ένδειξη ότι ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορεί να μην είναι αποδεκτός σε μακροχρόνια χρήση³⁰, ανοίγοντας το δρόμο για άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές, όπως τα από του στόματος δισκία.

ΆΛΛΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πολλές από τις επιπλοκές που σχετίζονται με τις ουροστομίες, όπως η υπερκεράτωση, η αιμορραγία, η παραγωγή βλέννης, η εξέλκωση, η στένωση, οι ουρολοιμώξεις, η κακοσμία και ο σχηματισμός ουρολίθων έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αλκαλικών ούρων⁹. Η οξινολογία των ούρων, σε πολλές περιπτώσεις, μπορεί να προλάβει ή και να αναστρέψει το πρόβλημα. Για να ερευνηθεί η υπόθεση αυτή, έγιναν μετρήσεις του pH του δέρματος γύρω από τη στομία και του pH των ούρων σε ασθενείς με ουροστομία, πριν και μετά τη λήψη χυμού από *Vaccinium oxycoccos* L., σε καθημερινή βάση για 6 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αναστροφή των δερματικών αλλοιώσεων σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και στατιστικά σημαντική μείωση – από 8,0 σε 7,3 – του pH των ούρων, που συλλέγονταν από τους σάκους των ουροστομιών, παρά την αναπάντεχη αύξηση του pH των φρέσκων ούρων από 5,8 σε 6,2³³. Οι ασθενείς με εντεροκυστεοπλαστικές παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο παρόμοιων επιπλοκών, ενώ η κατακράτηση βλέννης και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε σχηματισμό ουρολίθων³⁴. Ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. μπορεί να δράσει, τόσο σε επίπεδο πρόληψης, όσο και θεραπευτικά σε ασθενείς των οποίων οι λίθοι είναι περισσότερο διαλυτοί σε όξινο περιβάλλον³⁵.

Η παραγωγή βλέννης αποτελεί επιπρόσθετο πρόβλημα σε ασθενείς που εκτελούν διαλείποντες αυτοκαθετηριασμούς μετά από επεμβάσεις ανακατασκευής του κατώτερου ουροποιητικού, όπως η μεγέθυνση της ουροδόχου κύστης με τμήμα εντέρου ή η δημιουργία νεοκύστης από έντερο. Στους ασθενείς αυτούς η υπερπαραγωγή της βλέννης μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του καθετήρα, καθιστώντας την κένωση της νεοκύστης δύσκολη ή και αδύνατη^{34,36}. Σημαντική μείωση στην παραγωγή

της βλέννης έχει διαπιστωθεί με τη χρήση ρανιτιδίνης³⁶, ενώ ασθενείς με εντεροκυστεοπλαστικές, οι οποίοι κάνουν χρήση χυμού *vaccinium oxycoccos* για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων φαίνεται να παρουσιάζουν λιγότερο σημαντικό πρόβλημα με τη βλέννη³⁷.

Μια μελέτη πάνω στη χρήση του χυμού από παιδιά που είτε υποβάλλονταν σε διαλείποντες αυτοκαθετηριασμούς ή έφεραν αυτοσυγκρατούμενους καθετήρες αναφέρει μείωση της δυσσομίας και καθαρότερα ούρα. Επιπλέον, τα παιδιά που είχαν υποβληθεί σε εντεροκυστεοπλαστική ανέφεραν σημαντική μείωση στην παραγωγή της βλέννης, με αποτέλεσμα λιγότερα προβλήματα στη λειτουργία των καθετήρων³⁸. Τα αποτελέσματα αυτά, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκαν από νεότερη μελέτη σε παιδιά με νευρογενή κύστη, που υποβάλλονταν σε διαλείποντες καθετηριασμούς. Στα παιδιά αυτά ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L. δεν είχε επίπτωση στη συχνότητα της βακτηριουρίας, η οποία παρέμεινε ιδιαίτερα υψηλή (70%)³⁹.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ο χυμός του *Vaccinium oxycoccos* L., ωστόσο, δεν αποτελεί πανάκεια για όλους τους ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και η αβασάνιση σύσταση χορήγησής του από τους φορείς υγείας, χωρίς προηγηθείσα εξατομικευμένη εκτίμηση του κάθε ασθενή μπορεί να επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα⁴⁰. Όπως προαναφέρθηκε, περιορισμένος αριθμός μικροβίων επηρεάζονται από τον εν λόγω χυμό, και συγκεκριμένα τα στελέχη της *E. Coli* που φέρουν κροσσούς τύπου 1 και P, ενώ από τα υπόλοιπα Gram (-) μικρόβια μόνο ο πρωτέας και η ψευδομονάδα φαίνονται να ανταποκρίνονται στη συστηματική χρήση του χυμού. Από την άλλη, είναι γνωστό ότι ο σχηματισμός λίθων από οξαλικό και ουρικό οξύ ευνοείται σε όξινο περιβάλλον ούρων και η πρόσληψη χυμού *Vaccinium oxycoccos* σε ποσότητα μεγαλύτερη από 1 λίτρο ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό λίθων από ουρικό οξύ³⁹. Επιπλέον, ο χυμός αυτός παρουσιάζει μια σχετικά αυξημένη περιεκτικότητα σε οξαλικά και η χορήγησή του θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό νεφρολιθίασης⁴¹. Επιβεβαιώνοντας τις παρατηρήσεις αυτές, μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν δισκία συμπυκνωμένου εκχυλίσματος του *Vaccinium oxycoccos* L. στην προβλεπόμενη από την παρασκευάστρια εταιρεία δόση για 7 ημέρες κατέγραψε αύξηση της αποβολής οξαλικών στα ούρα κατά

43,4%, αλλά και άλλων λιθογόνων ιόντων όπως ασβεστίου, φωσφόρου και νατρίου. Παράλληλα, όμως, διαπιστώθηκε και αυξημένη αποβολή ιόντων Mg και K, που δρουν προστατευτικά στο σχηματισμό ουρολίθων⁴¹. Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν διαρροϊκές κενώσεις σε ασθενείς με ευερέθιστο έντερο και αύξηση του σωματικού βάρους, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του χυμού σε σάκχαρα¹³. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για τέτοιες επιπλοκές δεν πρέπει να πίνουν περισσότερο από 250 ml δύο φορές την ημέρα^{37,38}, ή το αντίστοιχο σε μίγμα του χυμού με άλλα φρουτοποτά, ώστε να γίνει η γεύση του πρώτου περισσότερο ανεκτή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την απουσία ικανού αριθμού ποιοτικών μελετών που να αποδεικνύουν τη θεραπευτική και προληπτική αξία του χυμού του *Vaccinium oxycoccos* L. στην αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τον πιθανό προστατευτικό του ρόλο στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Οι μηχανισμοί δράσης του περιλαμβάνουν την οξινοποίηση των ούρων και την αναστολή προσκόλλησης συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα. Η σωστή χρήση του από φορείς υγείας που έχουν γνώση, τόσο των θεραπευτικών ιδιοτήτων του, όσο και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του μπορεί να αποτελέσει σημαντικό βοήθημα στην πρόληψη ή / και αντιμετώπιση παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος και επιπλοκών αυτών σε επιλεγμένες ομάδες πληθυσμού ή ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν. Τέτοιες κατηγορίες αποτελούν οι ουρολοιμώξεις σε γυναίκες της τρίτης ηλικίας και σε ασθενείς με νευρογενή κύστη, οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, η υπερπαραγωγή βλέννης σε ασθενείς με στομίες ή εντεροκυστεοπλαστικές, ο σχηματισμός ουρολίθων που αναπτύσσονται σε αλκαλικό περιβάλλον. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να διευκρινιστεί με ακρίβεια ο μηχανισμός δράσης του χυμού στις καταστάσεις αυτές, ώστε η τυχόν προληπτική ή / και θεραπευτική του αξία να τεθεί σε αυστηρά επιστημονική βάση, ξεφεύγοντας από το επίπεδο των φολκλορικών διαδόσεων και θεωριών.

ABSTRACT

Apostolidis A, Chrissogonidis I. Cranberry juice: its role in the prevention and treatment of infections

and other diseases of the urinary tract. *Hell Iatr* 2003, 69: 132-137.

The high incidence of recurrence of urinary tract infections in susceptible patient groups and the emerging antimicrobial resistance underline the need for alternatives in prevention and treatment. There is a now widespread belief that the juice of cranberry possesses a preventive, if not therapeutic value in infections and other diseases of the urinary tract, that is based on strong evidence of its ability to acidify the urine, inhibit the bacterial adherence of several *Escherichia coli* and other Gram (-) bacteria isolates to uroepithelial cells, reduce mucus overproduction and the formation of stones dialyzable in acidic urine environment. Further research is needed, however, to establish the wide clinical application of the use of cranberry juice in high-risk patient groups, such as elderly women, patients with recurrent UTI's or recurrent urolithiasis, urostomy patients and those with neurogenic bladder or enterocystoplasties who, either practise intermittent catheterizations or have indwelling catheters. Until then, cranberry juice should be used intelligently by health carers, who are aware of its properties and its potential side effects, following the assessment of each situation individually.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000, 10: 509-15.
2. Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean NT, Layde PM. Risk factors for urinary tract infections. *Am J epidemiol* 1987, 126: 685-94.
3. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996, 22: 91-9.
4. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999, 281:736-8.
5. Reid G. Probiotic therapy and functional foods for prevention of urinary tract infections: state of the art and science. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2: 518-22.
6. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. *Br J Nutr* 1998, 80: 209-12.
7. Soloway M, Smith R. Does cranberry juice help in urinary infections? *JAMA* 1988, 260: 1465.
8. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, et al. Anti-*Escherichia coli* adhesion activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991, 324: 22, 1599.
9. Walsh BA. Urostomy and urinary pH. *J Enterostomal*

- Nurs 1992, 19: 119-23.
10. *Blatherwick NR, Long ML.* Studies of urinary acidity II: the increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biological Chem* 1923, 57: 815-8.
 11. *Fellers CR, Redmon BC, Parrott EM.* Effect of cranberries on urinary acidity and blood alkali reserve. *J Nutr* 1933, 6:5, 455-63.
 12. *Kahn HD, Panariello VA, Saeli J, et al.* *J Am Dietetic Assoc* 1967, 51: 251-4.
 13. *Kinney AB, Blount M.* Effect of cranberry juice on urinary pH. *Nurs Research* 1979, 28:5, 287-90.
 14. *Bussutil Leaver R.* Cranberry juice. *Prof Nurs* 1996, 11:8, 525-7.
 15. *Schultz A.* Efficacy of cranberry juice and ascorbic acid in acidifying the urine in multiple sclerosis subjects. *J Community Health Nurs* 1984, 1:3, 159-69.
 16. *Papas NP, Brusich CA, Ceresia GC.* Cranberry juice in the treatment of urinary tract infections. *Southwestern Med* 1966, 47:1, 17-20.
 17. *Sobota AE.* Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984, 131: 1013-6.
 18. *Schmidt DR, Sobota AE.* An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and non-urinary bacterial isolates. *Microbios* 1988, 55: 173-81.
 19. *Zafiri D, Ofek I, Andar R, Pocino M, Sharon N.* Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33: 92-8.
 20. *Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY.* Inhibition of adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998, 339: 1085-6.
 21. *Scalbert A.* Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991, 30: 3875-83.
 22. *Sen CK, Bagchi D.* Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract. *Mol Cell Biochem* 2001, 216: 1-7.
 23. *Jones GA, McAllister TA, Muir AD, Cheng KJ.* Effect of sainfoin (*Onobrychis viciifolia* Scop) condensed tannins on growth and proteolysis by four strains of ruminal bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1994, 60: 1374-8.
 24. *Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N.* The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000, 54: 173-81.
 25. *Ahuja S, Kaack B, Roberts J.* Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol* 1998, 159: 559-62.
 26. *Reid G, Hsieh J, Potter P, et al.* Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001, 39: 26-30.
 27. *Fleet JC.* New support for a folk remedy: cranberry juice reduces bacteriuria and pyuria in elderly women. *Nutr Rev* 1994, 52: 168-70.
 28. *Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al.* Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994, 271: 10, 751-4.
 29. *Jepson RG, Mihalhevic L, Craig J.* Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, (2): CD001322.
 30. *Jepson RG, Mihalhevic L, Craig J.* Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, (2): CD001321.
 31. *Kontiokari T, Sundkvist K, Nuutinen M, et al.* Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001, 322: 1571-9.
 32. *Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS.* First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995, 6: 162-8.
 33. *Tsukada K, Tokunaga K, Iwama T, et al.* Cranberry juice and its impact on peri-stomal skin conditions in urostomy patients. *Ostomy Wound Manage* 1994, 40: 60-8.
 34. *Woodhouse CRJ.* The infective, metabolic and histological consequences of enterocystoplasty. *European Urology Update Series* 1994, 3: 2, 10-5.
 35. *Sternlieb P.* Cranberry juice in renal disease. *N Engl J Med* 1963, 258: 57.
 36. *George VK, Gee JM, Wortley MI, et al.* The effect of ranitidine on urine mucus concentration in patients with enterocystoplasty. *Br J Urol* 1992, 70: 30-2.
 37. *Rosenbaum TP, Shah PJR, Rose GA, Lloyd Davis RW.* Cranberry juice and the mucus production in enterocystoplasties. *Neurourol Urodyn* 1989, 8: 4, 344-5.
 38. *Rogers J.* Pass the cranberry juice. *Nurs Times* 1991, 87: 48, 36-7.
 39. *Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO.* Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999, 135: 698-702.
 40. *The cranberry juice cure: fact or fiction?* *Am Urol Assoc Allied J* 1987, 8: 13-8.
 41. *Terris MK, Issa MM, Tacker JR.* Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001, 57: 26-9.

Αλληλογραφία:

Α. Αποστολίδης
 Ζεύξιδος 3
 546 22 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Apostolidis
 3, Zethxidos Str.
 546 22 Thessaloniki
 Greece

Επιπολασμός της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της ρινίτιδας στη Β. Ελλάδα

Λ. Σικλετίδης, Ι. Τσιότσιος, Δ. Χλωρός, Α. Γαβριηλίδης,
Ε. Δασκαλοπούλου, Θ. Κωνσταντινίδης

Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ., Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η ρινίτιδα αποτελούν αυξανόμενο πρόβλημα της δημόσιας υγείας, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ορισμένοι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες είναι πιθανόν κοινοί και για τις δύο παθήσεις. Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο προσδιορισμός του επιπολασμού της ΧΑΠ και της ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό στη Β. Ελλάδα, η ανεύρεση τυχόν κοινών αιτιολογικών παραγόντων και η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων. Στο διάστημα 2000-2001 κλήθηκαν 8.151 άτομα ηλικίας 21-80 ετών από τρεις περιοχές της Βόρειας Ελλάδας. Προσήλθαν και εξετάστηκαν 6.112 άτομα, δηλ. ποσοστό 75%. Οι περιοχές που μελετήθηκαν ήταν: Α) Θεσσαλονίκη, (1.733 εξετασθέντες, ηλικίας $52,7 \pm 18,6$), αστική πόλη με φωτοχημική αλλά κυρίως με σωματιδιακή ρύπανση, Β) Εορδαία (3.537 εξετασθέντες, ηλικίας $51,4 \pm 15,5$), περιοχή καθαρά βιομηχανική με σωματιδιακή ρύπανση και με καθημερινές υπερβάσεις των ανώτερων επιτρεπτών ορίων των ρύπων και Γ) Γρεβενά (εξετασθέντες 842, ηλικίας $55,6 \pm$

15,4), περιοχή ορεινή, χωρίς ρύπανση. Οι εξετασθέντες συμπλήρωσαν το ειδικό ερωτηματολόγιο για την έρευνα των αναπνευστικών συμπτωμάτων του MRC και υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση και ρινομανομέτρηση. Βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό είναι 5,6% (άνδρες 8,2%, γυναίκες 2,5%) και της ρινίτιδας 24,7% (άνδρες 27,4%, γυναίκες 21,4%). Διαπιστώθηκε ότι η ΧΑΠ και η ρινίτιδα συσχετίζονται με κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες (κάπνισμα, ηλικία, φύλο). Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η ρινίτιδα σχετίζεται και με το βαθμό της σωματιδιακής ρύπανσης του περιβάλλοντος. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γυναίκες μη καπνίστριες με ρινίτιδα έχουν σημαντικά μικρότερη μεσοεκπνευστική ροή σε σχέση με εκείνες χωρίς ρινίτιδα ($93,7 \pm 34,3\%$ έναντι $96,8 \pm 32,3$, $p < 0,05$). Συμπερασματικά ο επιπολασμός της ΧΑΠ στη Β. Ελλάδα δε διαφέρει από εκείνον άλλων ανεπτυγμένων χωρών, ενώ της ρινίτιδας είναι αρκετά υψηλότερος. Πιθανολογείται λειτουργική σχέση μεταξύ των ανώτερων και κατώτερων αεροφόρων οδών.
Ελλην Ιατρ 2003, 69: 138 - 147.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες και χαρακτηρίζεται από προοδευτική απόφραξη των αεροφόρων οδών¹. Ο επιπολασμός της σχετίζεται στενά με τις καπνισματικές συνήθειες και εκτιμάται περίπου στο 10% των ενηλίκων σε βιομηχανικές χώρες². Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΑΠ είναι μεγαλύτερη σε χώρες ό-

που το κάπνισμα υπήρξε, ή ακόμη είναι, πολύ συχνό και είναι χαμηλότερη σε χώρες όπου το κάπνισμα είναι λιγότερο συχνό ή η ανά άτομο συνολική κατανάλωση καπνού είναι χαμηλή³. Στην Ελλάδα, μια χώρα με υψηλές καπνισματικές συνήθειες του πληθυσμού, η συχνότητα της ΧΑΠ, όπως προκύπτει από ληξιαρχικά στοιχεία που αφορούν τη θνησιμότητα, είναι σχετικά μικρή και φαίνεται ότι απέχει από εκείνη άλλων βιομηχανικών χω-

ρών⁴. Ωστόσο, τα δεδομένα θνησιμότητας υποεκτιμούν τη ΧΑΠ ως αιτία θανάτου, αφού η πάθηση είναι πιο πιθανό να αναφερθεί ως ένας από τους συνυπάρχοντες παρά ως ο κύριος παράγοντας θανάτου, ή ακόμη να μην αναφερθεί καθόλου⁵. Στη χώρα μας όπου τόσο η συχνότητα της ΧΑΠ όσο και η θνησιμότητα αναμένεται να αυξηθούν τα επόμενα χρόνια⁴ δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες επιπολασμού για τη ΧΑΠ.

Η συχνότητα της ρινίτιδας ανέρχεται περίπου στο 25% του συνόλου του πληθυσμού⁶ και είναι γνωστή η σχέση της με το άσθμα⁷, ελάχιστες πληροφορίες όμως υπάρχουν για τη σχέση ρινίτιδας και ΧΑΠ^{8,9}. Η μελέτη της ρινικής παθολογίας πάντως έχει προταθεί για τη διερεύνηση της φλεγμονής των κατώτερων αεροφόρων οδών¹⁰. Η σχέση ΧΑΠ και καπνίσματος είναι σαφής, αλλά δε συμβαίνει το ίδιο και για τη ρύπανση του περιβάλλοντος¹¹. Ακόμη αναγνωρίζονται σημαντικά κενά στην επιδημιολογική έρευνα της σχέσης της ρύπανσης και του καπνίσματος με τη ρινίτιδα¹². Επειδή η συχνότητα και των δύο παθήσεων αυξάνεται τα τελευταία χρόνια, είναι πιθανό το γεγονός αυτό να οφείλεται στην ύπαρξη κοινών αιτιολογικών παραγόντων.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο προσδιορισμός του επιπολασμού της ΧΑΠ και της ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό στη Βόρεια Ελλάδα, η ανεύρεση των πιθανών κοινών αιτιολογικών παραγόντων και η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Άτομα

Για τη μελέτη κλήθηκαν 8.151 άτομα, ηλικίας 21-80 ετών από τρεις περιοχές της Βόρειας Ελλάδας: Α) Από το δήμο της Θεσσαλονίκης με πληθυσμό 369.987 επιλέχτηκαν τέσσερις περιοχές με διαφορετική κοινωνικοοικονομική διαστρωμάτωση, συνολικού πληθυσμού 35.472 ατόμων, Β) Από την Εορδαία του νομού Κοζάνης, περιλήφθηκαν οι δύο μεγαλύτερες πόλεις Κοζάνη και Πτολεμαίδα με πληθυσμό 35.242 και 28.679 αντίστοιχα και Γ) Από το νομό Γρεβενών με πληθυσμό 37.017 επιλέχτηκαν ορεινές περιοχές με συνολικό πληθυσμό 13.361 άτομα.

Από τους καταλόγους του οργανισμού υδρεύσεως έγινε επιλογή των ατόμων με τη μέθοδο της συστηματικής τυχαίας δειγματοληψίας έτσι, ώστε το ποσοστό της δειγματοληψίας να είναι 10%. Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιήθηκε, επειδή το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ μεγάλο. Στη συνέχεια έγινε ενημέρωση-πρόσκληση για συμμετοχή στη μελέτη με επισκέψεις «πόρτα-πόρτα». Αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό τραύματος ή εγχείρησης στο θώρακα, καρδιακού νοσήματος, πνευμονικής φυματίωσης, βρογχικού

άσθματος και πνευμονικού νεοπλασματος. Οι εξετάσεις έγιναν σε δημοτικούς χώρους με τη βοήθεια της τοπικής αυτοδιοίκησης. Η ανταπόκριση ήταν στη Θεσσαλονίκη 67,6%, στην Εορδαία 76,5% και στα Γρεβενά 87,2%. Προσήλθαν και τελικά εξετάστηκαν 6.112 άτομα, συγκρίσιμοι αριθμοί ανδρών και γυναικών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Η μελέτη έγινε τα έτη 2000-2001. Σε κάθε άτομο γίνονταν σπιρομέτρηση και ρινομανομέτρηση και συμπληρώνονταν ειδικό ερωτηματολόγιο.

α) Ερωτηματολόγιο

Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο της Επιτροπής για την Περιβαλλοντική και Επαγγελματική Υγιεινή του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικών Ερευνών (Medical Research Council-MRC 1986)¹³, το οποίο θεωρείται κατάλληλο για επιδημιολογικές έρευνες όσον αφορά στον έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος (το αντίστοιχο τμήμα του παρουσιάζεται στο παράρτημα Ι). Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του MRC η χρόνια βρογχίτιδα εκδηλώνεται με επίμονο βήχα και απόχρεμψη τουλάχιστον τρεις μήνες το χρόνο τα τελευταία δύο χρόνια (θετική απάντηση στις ερωτήσεις 1 ή 2 και 3 και στις ερωτήσεις 4 ή 5 και 6)¹⁴.

β) Σπιρομέτρηση

Αμέσως μετά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου τα άτομα σε όρθια θέση εκτελούσαν βίαιη εκπνευστική προσπάθεια, μετά από μέγιστη εισπνοή, σε ένα ξηρό σπιρομέτρο τύπου Vitalograph, τουλάχιστον τρεις φορές. Λαμβανόταν υπόψη η καλύτερη προσπάθεια, με την προϋπόθεση ότι οι ενδείξεις μεταξύ των καλύτερων προσπαθειών δε διέφεραν μεταξύ τους περισσότερο από 5% ή από 100 ml¹⁵. Καταγραφόταν ο δυναμικός εκπνευστικός όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second-EV₁) και η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity-FVC). Κατόπιν υπολογιζόταν ο λόγος FEV₁/FVC και η δυναμική εκπνευστική ροή μεταξύ 25-75% της FVC (Forced Expiratory Flow 25-75%-FEF_{25-75%}). Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Θώρακος (European Respiratory Society)¹⁶.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια χαρακτηρίστηκε: α) Από την ύπαρξη συμπτωμάτων από το ερωτηματολόγιο του MRC που είναι βήχας-απόχρεμψη τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας τουλάχιστον για 3 μήνες το χρόνο (θετικές απαντήσεις στις ερωτήσεις 1 ή 2 και 3 και στις ερωτήσεις 4 ή 5 και 6) και δύσπνοια κατά το γρήγορο βάδισμα σε επίπεδο δρόμο ή ελαφρό ανήφορο (θετική απάντηση στην ερώτηση 8α). β) Από FEV₁ <80% της προβλεπόμενης και FEV₁/FVC <70%, σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Θώρακος (British Thoracic Society-BTS)¹⁷.

γ) Ρινομανομέτρηση

Με τη μέθοδο της πρόσθιας ρινομανομέτρησης¹⁸ προσδιορίστηκαν οι ρινικές ροές και, έμμεσα, οι ρινικές αντιστάσεις με τη χρήση του οργάνου Rhinotest mP500 (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Germany). Οι μετρήσεις γίνονταν σε 150 Pascal (Pa) και οι ροές μετρούνταν σε ml/sec.

Ρινίτιδα θεωρήθηκε ότι είχαν τα άτομα με συμπτώματα από το ερωτηματολόγιο του MRC που εκδηλώνονταν με ρινική καταρροή ή απόφραξη θετική απάντηση στην ερώτηση 13θ₁ ή θ₂ και με ροές κάτω από 500 ml/sec¹⁹.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Βήχας

1. Βήχετε συνήθως το πρωί, μόλις ξυπνάτε, το χειμώνα;
2. Βήχετε συνήθως κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, το χειμώνα;
Av Nαι στην 1 ή στη 2
3. Βήχετε έτσι τις περισσότερες ημέρες, τουλάχιστον για τρεις μήνες το χρόνο;

Απόχρεμψη

- 4 Έχετε συνήθως απόχρεμψη το πρωί, μόλις ξυπνάτε, το χειμώνα;
- 5 Έχετε συνήθως απόχρεμψη κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, το χειμώνα;
Av Nαι στην 4 ή στην 5
- 6 Έχετε τέτοια φλέγματα τις περισσότερες ημέρες, τουλάχιστον για τρεις μήνες το χρόνο;

Περίοδοι βήχα και απόχρεμψης

- 7α Είχατε κατά τα τελευταία τρία χρόνια περίοδο μεγαλύτερη από τρεις εβδομάδες που βήχατε με περισσότερη απόχρεμψη από ό,τι συνήθως;
Av Nαι
- 7β Είχατε περισσότερες από μια τέτοιες περιόδους;

Δύσπνοια

- Av ο εξεταζόμενος έχει δυσκολία στη βράδιση από οποιαδήποτε άλλη πάθηση, εκτός από καρδιακή ή πνευμονική, παραλείψτε την ερώτηση 8
- 8α Έχετε δύσπνοια, όταν βαδίζετε γρήγορα σε επίπεδο δρόμο ή ανεβαίνετε ελαφρό ανήφορο;
Av Nαι
- 8β Αισθάνεστε δύσπνοια, όταν περπατάτε με συνομηλίκους σας σε επίπεδο δρόμο;
Av Nαι
- 8γ Χρειάζεται να σταματήσετε από δύσπνοια, όταν περπατάτε με «κανονικό ρυθμό» σε επίπεδο δρόμο;

Συρίτπουσα αναπνοή

- 9 Είχατε ποτέ προσβολές συριγμού κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους;

- 10α Είχατε ποτέ προσβολές δύσπνοιας με συριγμό;
Av Nαι
- 10β Είναι ή ήταν η αναπνοή σας εντελώς φυσιολογική στα μεσοδιαστήματα των προσβολών αυτών;
- 11 Ξυπνήσατε ποτέ τη νύχτα από προσβολή δύσπνοιας κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους;

Θωρακικά νοσήματα

- 12α Είχατε ποτέ κατά τα τελευταία τρία χρόνια οποιαδήποτε νόσο του θώρακα που σας κράτησε μακριά από τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας για περισσότερο από μία εβδομάδα;
Av Nαι
- 12β Είχατε εντονότερη απόχρεμψη από ό,τι συνήθως στη διάρκεια αυτών των επεισοδίων;
Av Nαι
- 12γ Είχατε περισσότερα από ένα τέτοια επεισόδια τα τελευταία τρία χρόνια;

Ιστορικό παλαιών ασθενειών

- Είχατε ποτέ ή σας έχουν πει ότι είχατε:
- 13α Τραύμα ή εγχείρηση στο θώρακα;
- 13β Καρδιακό νόσημα
- 13γ Βρογχίτιδα;
- 13δ Πνευμονία;
- 13ε Πλευρίτιδα;
- 13στ Πνευμονική φυματίωση;
- 13ζ Βρογχικό άσθμα;
- 13η Άλλο θωρακικό νόσημα;

Ρινικός κατάρρους

- 13θ1 Έχετε συνήθως ρινική απόφραξη ή συνάχι το χειμώνα;
- 13θ2 Υποφέρετε απ' αυτό και άλλες εποχές του χρόνου;

A K Φ
⏟ ⏟ ⏟

2. Περιγραφή των συνθηκών περιβάλλοντος

Στη Θεσσαλονίκη, τη δεύτερη σε μέγεθος και πληθυσμό πόλη της Ελλάδας, οι συγκεντρώσεις των αιωρούμενων σωματιδίων είναι συνήθως υψηλές, ιδιαίτερα κατά την ψυχρή περίοδο του έτους. Ενδεικτικά οι μέσες ετήσιες συγκεντρώσεις κυμαίνονται από 213 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ έως 277 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ στις πλέον επιβαρυνμένες περιοχές των μετρήσεων (στοιχεία του Υ.Π.Ε. ΧΩ. Δ.Ε.).

Η περιοχή της Εορδαίας αποτελεί ένα λεκανοπέδιο, που βρίσκεται σε ύψος 700 περίπου μέτρων, έχει έκταση 450.000 στρεμμάτων και πληθυσμό 81.736 ατόμων. Το λεκανοπέδιο αυτό είναι ένα από τα δύο μεγαλύτερα λιγνιτοφόρα πεδία της Ελλάδας και από τις πλέον ανεπτυγμένες βιομηχανικά περιοχές της χώρας. Λειτουργούν 15 ατμοηλεκτρικοί σταθμοί της Δημόσιας Επιχείρησης Ηλεκτρισμού που καταναλώνουν περίπου 40 εκατ. τόνους λιγνίτη ετησίως για την παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος 3,6 GWatt. Τόσο τα προτεινόμενα από τον ΠΟΥ ημερήσια όρια για σωματίδια

(120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) όσο και τα όρια επαγρύπνησης που καθορίστηκαν για την Αθήνα και Θεσσαλονίκη (250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) υπερβαίνονται καθημερινά (μέση ετήσια τιμή 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) και αυτό οφείλεται στην εκμετάλλευση του λιγνίτη (επιφανειακή εξόρυξη, μεταφορά, ιπτάμενη τέφρα). Η κοκκομετρική διαβάθμιση των αιωρούμενων σωματιδίων έδειξε κάτω του 9% εισπνεύσιμο κλάσμα (<5 μm) του συνόλου των σωματιδίων. Τα στοιχεία προέρχονται από το εργαστήριο Φυσικής της Ατμόσφαιρας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Δεν υπήρχαν μετρήσεις για την περιοχή του νομού Γρεβενών, η οποία θεωρείται μη ρυπασμένη. Πρόκειται για ορεινή περιοχή, χωρίς βιομηχανική ανάπτυξη.

3. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν το student's t test και η

ανάλυση μεταβλητότητας μιας κατεύθυνσης (ANOVA, one-way), ενώ για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Εφαρμόστηκε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression) για τον προσδιορισμό των ανεξαρτήτως σχετιζόμενων μεταβλητών (independent correlated variables). Η βιοστατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, 10.1 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός των εξετασθέντων και η μέση ηλικία ήταν: Α) Θεσσαλονίκη 1.733 άτομα, ηλικίας $52,7 \pm 18,6$, Β) Εορδαία 3.537 άτομα, ηλικίας $51,4 \pm 15,5$ και Γ) Ν. Γρεβενών 842 άτομα, ηλικίας $55,6 \pm 15,4$. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,01$) ως προς την ηλικία. Αυτή αποδόθηκε στο ότι κυρίως στην περιοχή των Γρεβενών υπάρχει γήρανση του πληθυσμού λόγω της αστυφιλίας.

Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ και της ρινίτιδας κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα φαίνονται στον πίνακα 2.

Διαπιστώθηκε ότι: α) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ

αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία και στις τρεις περιοχές και η αύξηση αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών περιοχών στο σύνολο του πληθυσμού και β) Ο επιπολασμός της ρινίτιδας μειώνεται παράλληλα με την ηλικία στη Θεσσαλονίκη και την Εορδαία ($p < 0,001$) και παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,001$) μεταξύ των τριών περιοχών στο σύνολο του πληθυσμού.

Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του επιπολασμού της ΧΑΠ ($p < 0,001$) ανά ηλικιακή ομάδα και στις 3 περιοχές. Ο επιπολασμός της ρινίτιδας παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση με την πάροδο της ηλικίας ($p < 0,001$) στους άνδρες στη Θεσσαλονίκη και Εορδαία, ενώ στις γυναίκες μόνο στη Θεσσαλονίκη.

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ και της ρινίτιδας σε σχέση με το κάπνισμα, τον τόπο διαμονής και το φύλο, παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Διαπιστώθηκε ότι: α) Η ΧΑΠ ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερη στους πρώην καπνιστές· στη

Πίνακας 1. Έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας

	FVC% πρ.	FEV% πρ.	FEF25-75% πρ.	FEV1/FVC ευρ.
Θεσ/νίκη	95,6±30,5	99,6±24,8	92,1±37,4	81,9±9,4
Εορδαία	99,9±23,8	102,9±20,3	100,3±37,9	80,9±8
Γρεβενά	99,2±18,5	101,4±20,5	93,5±36,2	80,9±8,9
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Πίνακας 2. Επιπολασμός της ΧΑΠ και της ρινίτιδας ανά 20ετία ηλικιών

Ηλικίες	Θεσσαλονίκη		Εορδαία		Ν. Γρεβενών		Σύνολο	
	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα%	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %	ΧΑΠ %	Ρινίτιδα%	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %
21-40	0,7	29,8	0,9	33,2	0	5,1	0,8	26,6
41-60	4,6	26,7	3,5	28,0	3,2	6,4	3,7	24,4
61-80	12,5	23,5	10,2	23,2	10	8,7	10,9	20,9
21-80	6,9	26,2	4,9	28,0	5,7	7,2	5,6	24,7
α) Άνδρες								
21-40	1,9	32,2	1,2	38,3	0	5,7	1,2	34,7
41-60	12,2	25,9	4,3	32,1	6,6	7,5	5,7	27,7
61-80	19,2	22,1	13,8	24,5	13,7	8,5	15,5	21,3
21-80	13,9	25,2	6,3	31,7	8,8	7,6	8,2	27,4
β) Γυναίκες								
21-40	0,3	28,7	0,3	21,8	0	4,6	0,3	23,5
41-60	0,7	27,1	2	21,8	0	5,0	1,3	20,5
61-80	5,1	24,6	5,2	20,0	5,7	8,9	5,3	20,5
21-80	2,1	26,5	2,8	21,2	2,4	6,5	2,5	21,4

Πίνακας 3. Επιπολασμός της ΧΑΠ και της ρινίτιδας σε σχέση με το κάπνισμα, τον τόπο διαμονής και το φύλο**α) Σε σχέση με το κάπνισμα και τον τόπο διαμονής**

	Θεσσαλονίκη		Εορδαία		Ν. Γρεβενών	
	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα%	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %
Καπνιστές	6,4	29,3	5,5	34,1	7,2	9,3
Πρώην καπνιστές	11,1	28,5	8,5	30,8	12,9	7,6
Μη καπνιστές	3,3	23,0	3,4	23,1	4	6,3

β) Σε σχέση με το κάπνισμα και το φύλο

	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα%	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %	ΧΑΠ%	Ρινίτιδα %
Καπνιστές	8	30,7	0,4	25,3	6	29,9
Πρώην καπνιστές	10,1	27,6	4,2	19,1	9,9	27
Μη καπνιστές	4,6	22,1	3	19	3,5	20,1

Θεσσαλονίκη και Εορδαία $p < 0,001$ και στο νομό Γρεβενών $p < 0,01$. Μεταξύ των τριών περιοχών δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ρινίτιδα ήταν συχνότερη στους καπνιστές με στατιστική σημαντικότητα στη Θεσσαλονίκη και Εορδαία ($p < 0,001$) όχι όμως και στο νομό Γρεβενών (NS). Οι διαφορές δε μεταξύ των τριών περιοχών ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$). β) Οι πρώην καπνιστές, τόσο άνδρες όσο και γυναίκες, έχουν στατιστικά σημαντικότερο ($p < 0,001$) επιπολασμό της ΧΑΠ ενώ ο επιπολασμός της ρινίτιδας είναι σημαντικά αυξημένος ($p < 0,001$) στους καπνιστές σε σχέση με τους πρώην και μη και στα δύο φύλα.

Ως προς το ιστορικό κάπνισματος και τη σχέση του με τη ΧΑΠ και τη ρινίτιδα τόσο στους καπνιστές όσο και στους πρώην καπνιστές τα ευρήματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των καπνιζόμενων τσιγάρων (πακέτα-έτη) παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,001$) μεταξύ των καπνιστών και των πρώην με ΧΑΠ ή ρινίτιδα σε σχέση με τους καπνιστές και πρώην χωρίς ΧΑΠ ή ρινίτιδα.

Αναζητήθηκε η σχέση ρινίτιδας και μεσοεμπνευστικής ροής ($FEF_{25-75\%}$) στις μη καπνίστριες

Πίνακας 4. Σχέση ΧΑΠ και ρινίτιδας με το ιστορικό κάπνισματος

	Πακέτα-έτη	
	Καπνιστές	Πρώην
Με ΧΑΠ	54,8±33,9	55,4±36,6
Χωρίς ΧΑΠ	27,6±24,6	37,8±29,1
Με ρινίτιδα	31,1±25,8	40,6±30,3
Χωρίς ρινίτιδα	27,3 ±26,4	38,3±30,6

γυναίκες, για να αποκλειστεί η επίδραση της εργασίας και του κάπνισματος στο αναπνευστικό σύστημα. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες μη καπνίστριες με ρινίτιδα έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη μεσοεμπνευστική ροή σε σχέση με εκείνες χωρίς ρινίτιδα ($93,7 \pm 34,3$ έναντι $96,8 \pm 32,3$, $p < 0,05$).

Βρέθηκε ότι το 27,5% των ατόμων που έχουν ΧΑΠ έχουν επίσης και ρινίτιδα, ενώ μόνο το 24,5% αυτών που δεν έχουν ΧΑΠ παρουσιάζουν ρινίτιδα. Παρατηρείται, δηλαδή μια θετική συσχέτιση μεταξύ απόφραξης ανώτερων και κατώτερων αεροφόρων οδών χωρίς όμως αυτή να φτάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Τέλος, έγινε εφαρμογή μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή α) Τη ΧΑΠ και β) Τη ρινίτιδα και ανεξάρτητες μεταβλητές α) Το φύλο, β) Την ηλικία, γ) Το κάπνισμα και δ) Τον τόπο διαμονής (Πίν. 5).

Η εφαρμογή μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό των ανεξαρτήτως σχετιζόμενων μεταβλητών έδειξε ότι: α) Η παρουσία της ΧΑΠ σχετίζεται με την ηλικία (αυξάνεται προοίησης της ηλικίας), με το φύλο (είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες), με το κάπνισμα (είναι συχνότερη στους καπνιστές), ενώ δε φαίνεται να παίζει ρόλο η ατμοσφαιρική ρύπανση των περιοχών που μελετήθηκαν, παρουσιάζεται όμως μια διαφοροποίηση μεταξύ Θεσσαλονίκης και Εορδαίας. β) Η παρουσία της ρινίτιδας σχετίζεται με την ηλικία (μειώνεται όσο αυξάνει η ηλικία), με το φύλο (είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες), με το κάπνισμα (είναι συχνότερη στους καπνιστές- στη στατιστική ανάλυση οι πρώην καπνιστές ομαδοποιήθηκαν μαζί με τους καπνιστές). Όσον αφορά στις γεωγραφικές διαφοροποιήσεις είναι συχνότερη στην Ε-

Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση

		ΧΑΠ			Ρινίτιδα		
		OR		(95%CI)	OR		(95%CI)
Ηλικία	21-40	1,00	ref		1,00	ref	
	41-60	5,42		(3,04 - 9,67)	0,78		(0,68 - 0,89)
	61-80	18,00		(10,41 - 31,11)	0,60		(0,53 - 0,69)
Φύλο	Άνδρες	1,00	ref		1,00	ref	
	Γυναίκες	0,43		(0,31 - 0,60)	0,70		(0,62 - 0,80)
Κάπνισμα	ΟΧΙ	1,00	ref		1,00	ref	
	ΝΑΙ	2,17		(1,63 - 2,91)	1,16		(1,02 - 1,32)
Τόπος	ΘΕΣ/ΝΙΚΗ	1,00	ref		1,00	ref	
	ΕΟΡΔΑΙΑ	0,75		(0,58 - 0,97)	0,93		(0,82 - 1,05)
	ΘΕΣ/ΝΙΚΗ	1,00	ref		1,00	ref	
	ΓΡΕΒΕΝΑ	0,82		(0,56 - 1,19)	0,17		(0,13 - 0,21)
	ΕΟΡΔΑΙΑ	1,00	ref		1,00	ref	
	ΓΡΕΒΕΝΑ	1,07		(0,76 - 1,51)	0,18		(0,14 - 0,22)

ορδαία και τη Θεσσαλονίκη, αλλά λιγότερο συχνή στα Γρεβενά, δηλαδή είναι ανάλογη με το επίπεδο ρύπανσης κάθε περιοχής. Διαπιστώθηκε τελικά ότι η ΧΑΠ σχετίζεται με την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα, ενώ η ρινίτιδα με τους ίδιους παράγοντες αλλά και τον τόπο διαμονής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν 5,6% στο σύνολο των εξετασθέντων. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στις βόρειες ευρωπαϊκές χώρες είναι 6-11%²⁰. Σε άλλες όμως μελέτες ο επιπολασμός διαφέρει έτσι στη Δανία αναφέρεται ότι είναι 3,7%²¹ και στη Νορβηγία 4,5%²². Σε μελέτη στη Βρετανία στην οποία περιλήφθηκαν 2484 άνδρες και 3063 γυναίκες 18-65 ετών, στους οποίους έγινε σπιρομέτρηση στο σπίτι, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν 10% στους άνδρες και 11% στις γυναίκες²³. Από αντίστοιχη μελέτη στην Ισπανία ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 4,8%²⁴. Συνεπώς φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ελλάδα, είναι παρόμοιος με αυτόν των άλλων δυτικών χωρών. Ως προς τη θνησιμότητα από ΧΑΠ, σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ²⁵, η Ελλάδα κατατάσσεται τελευταία. Όμως τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τις ληξιαρχικές πράξεις θανάτου και δεν αντανakλούν απόλυτα τον επιπολασμό της πάθησης, ο οποίος μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από καλά σχεδιασμένες μελέτες.

Από την εφαρμογή της λογιστικής συσχέτισης φαίνεται ότι η ΧΑΠ αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας, είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες και συχνότερη στους καπνιστές. Η αύξηση της συχνότητας της ΧΑΠ με την άνοδο της ηλικίας είναι γνω-

στή από παλιά²⁶. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν υψηλότερος στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες ηλικιών. Μολονότι η συχνότητα του καπνίσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις γυναίκες, η παραπάνω διαφορά παρέμεινε και μετά τη «διόρθωση» ως προς το κάπνισμα. Από τις περισσότερες μελέτες στο γενικό πληθυσμό διαπιστώνεται ότι οι άνδρες έχουν υψηλότερο επιπολασμό ΧΑΠ. Η διαφορά παραμένει και μετά τη «διόρθωση» για το κάπνισμα, αλλά όχι και για την επαγγελματική έκθεση²⁷. Δεν είναι σαφές εάν οι άνδρες είναι πιο ευαίσθητοι στον καπνό του τσιγάρου από τις γυναίκες. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα^{28,29}. Στη Δανία σε 14.000 ενήλικες που παρακολούθηθηκαν για 16 χρόνια αναφέρθηκε ότι οι γυναίκες καπνίστριες έχουν ταχύτερη απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας και μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας από ό,τι οι άνδρες³⁰.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι στους άνδρες καπνιστές ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν 8% και στις γυναίκες 0,4%, ενώ ο επιπολασμός στους μη καπνιστές άνδρες ήταν 4,6% και στις γυναίκες 3%. Αυτό πιθανότατα σχετίζεται εν μέρει με την ποσότητα του καπνίσματος καθώς και με το γεγονός ότι η συνήθεια του καπνίσματος στην Ελλάδα διαδίδεται τα τελευταία χρόνια στις γυναίκες. Δηλαδή ο χαμηλός επιπολασμός ΧΑΠ στις καπνίστριες οφείλεται στο ότι η μεγάλη πλειονότητα των καπνιστριών ανήκει στη νεότερη ηλικιακή ομάδα. Εξάλλου υπάρχουν και άλλοι γνωστοί παράγοντες που ενοχοποιούνται στην παθογένεια της ΧΑΠ, όπως η ρύπανση της ατμόσφαιρας, το επαγγελμα, ο τόπος διαμονής, η κοινωνική τάξη, το

μέγεθος της οικογένειας, οι αναπνευστικές λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία, η αποπία και η παρουσία μη ειδικής βρογχικής υπεραντιδραστικότητας³¹. Δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθεί η επιμέρους επίδραση καθενός από τους ανωτέρω παράγοντες στην παρούσα μελέτη. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του μελετηθέντος πληθυσμού κρίνεται μάλλον χαμηλή, γεγονός που πιθανόν συμβάλλει στο σχετικά υψηλό ποσοστό ΧΑΠ στους μη καπνιστές. Η αρνητική επίδραση της χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην πνευμονική λειτουργία θεωρείται από ορισμένους μικρής σημασίας σε σχέση με το κάπνισμα³². Ωστόσο από πιο πρόσφατα στοιχεία φαίνεται ότι το εισόδημα και το επίπεδο εκπαίδευσης συνδέονται στενά με την πνευμονική λειτουργία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η αναπνευστική λειτουργία (FEV_1) προκειμένου για άτομα χαμηλής τάξης προσομοιώνεται με την ανάλογη ατόμων υψηλής τάξης, ηλικίας μεγαλύτερης κατά 40 έτη³³.

Το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσημάτος και υπολογίζεται ότι το 80-90% του κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ οφείλεται σε αυτό³⁴. Η διαπίστωση ενισχύεται και από την παρούσα μελέτη όπου παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση εμφάνισης ΧΑΠ και βαρύτητας καπνίσματος. Σύμφωνα με στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας: Ο επιπολασμός του καπνίσματος στην Ελλάδα είναι 46% στους άνδρες και 28% στις γυναίκες, ενώ 37% στη Δανία, 36,4% και 35,5% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα στη Νορβηγία και 24% και 22% σε άνδρες και γυναίκες στη Σουηδία³⁵.

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ δε διέφερε στις τρεις μελετηθείσες περιοχές που έχουν διαφορετικού είδους ρύπανση. Μολονότι είναι γνωστό ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση επιδεινώνει τα αναπνευστικά συμπτώματα, η αιτιολογική σχέση ρύπανσης και ΧΑΠ παραμένει ασαφής³⁶. Το κατά πόσον η χρόνια έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση είναι σημαντικός παράγοντας πρόκλησης ΧΑΠ είναι δύσκολο να απαντηθεί. Η δυσκολία προκύπτει εν μέρει από το γεγονός ότι όλοι οι κάτοικοι μιας ορισμένης περιοχής δεν εκτίθενται στον ίδιο βαθμό.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι ο επιπολασμός της ρινίτιδας ήταν 24,7% στο σύνολο των ερωτηθέντων. Από μελέτη που έγινε με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου που ταχυδρομήθηκε σε 5.349 άτομα στο Λονδίνο⁶, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ρινίτιδας ανέρχεται στο 25% περίπου του συνόλου του πληθυσμού. Σε παλαιότερη μελέτη στο

γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ με τη μέθοδο προσωπικής συνέντευξης κατ' οίκον, βρέθηκε ότι η αλλεργική ρινίτιδα έφθανε στο 6,4% του γενικού πληθυσμού²⁶. Στην παρούσα μελέτη η μεθοδολογία ανίχνευσης της ρινίτιδας ήταν πληρέστερη, διότι εκτός από την καταγραφή των συμπτωμάτων στο ερωτηματολόγιο, μετρήθηκε και η βατότητα των ρινικών αεροφόρων οδών με τη μέθοδο της ρινομανομέτρησης.

Ο αυξημένος επιπολασμός ρινίτιδας που διαπιστώθηκε οφείλεται κυρίως στην αυξημένη σωματιδιακή ρύπανση στην Εορδαία (βιομηχανική περιοχή με καθημερινές υπερβάσεις των ορίων των ρύπων³⁷), αλλά και στη Θεσσαλονίκη (αστική περιοχή με φωτοχημική αλλά κυρίως με σωματιδιακή ρύπανση). Στην κοκκομετρική διαβάθμιση των αιωρούμενων σωματιδίων στην περιοχή της Εορδαίας βρέθηκε ότι μικρό μόνο ποσοστό (9%) από το σύνολο των σωματιδίων ήταν εισπνεύσιμο (<5 μ.). Η ρινική βλάβη αποδόθηκε στη μεγάλη συγκέντρωση των μεγαλοσωματιδίων.

Η λογιστική συσχέτιση έδειξε ότι η ρινίτιδα μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες, σχετίζεται με το κάπνισμα και εξαρτάται από τον τόπο διαμονής (Εορδαία > Θεσσαλονίκη > Γρεβενά). Η παρατηρηθείσα μείωση του επιπολασμού της ρινίτιδας παράλληλα με την ηλικία αποδόθηκε στην αύξηση της συχνότητας της ατροφικής ρινίτιδας που παρατηρείται στους ηλικιωμένους³⁸. Ο συχνότερος επιπολασμός της ρινίτιδας στους άνδρες αποδόθηκε στην επαγγελματική έκθεση του ανδρικού πληθυσμού της Εορδαίας, που απασχολείται στα λιγνιτωρυχεία επιφανείας της περιοχής. Ο επιπολασμός της ρινίτιδας ήταν μεγαλύτερος στους καπνιστές. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση ρινίτιδας συσχετίζεται με τη βαρύτητα του καπνίσματος. Αντίθετα, έχει βρεθεί παλαιότερα ότι στις ΗΠΑ η ρινίτιδα ήταν συχνότερη στους μη καπνιστές από ό,τι στους καπνιστές²⁶. Σε μελέτη στο Ην. Βασίλειο³⁹ διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα προκαλεί υποσμμία τόσο στους καπνιστές όσο και στους παθητικούς καπνιστές, χωρίς όμως να προκαλεί άλλα ρινικά συμπτώματα. Στη μελέτη αυτή όμως δε μετρήθηκε η ρινική λειτουργία με αντικειμενικές μεθόδους.

Στις γυναίκες μη καπνίστριες ασχολούμενες με τα οικιακά, στις οποίες εξ ορισμού αποκλείεται η αιτιολογική επίδραση του καπνίσματος και της επαγγελματικής απασχόλησης στην αναπνευστική λειτουργία, διαπιστώθηκε ότι η βαρύτητα της ρινικής απόφραξης σχετίζεται με τη μεσοεκπνευστική

ροή. Από πρόσφατη μελέτη φάνηκε η συχνή συνύπαρξη ρινικών συμπτωμάτων με ΧΑΠ και εμφύσημα⁹ που αποδόθηκε από τους συγγραφείς στην έκθεση των αεραγωγών (ανώτερων και κατώτερων) στον καπνό του τσιγάρου. Η σχέση μύτης και βρόγχων έχει μελετηθεί κατά το παρελθόν. Σε αλλεργικά άτομα η ρινική πρόκληση με το υπεύθυνο αλλεργιογόνο είναι δυνατόν να προκαλέσει άμεση βρογχική αντίδραση, αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και εωσινοφιλική φλεγμονή των βρόγχων^{40,41}. Ενδιαφέρον είναι ότι η βρογχική πρόκληση σε τμηματικούς βρόγχους προκαλεί ρινικά συμπτώματα και φλεγμονή σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα⁴². Η συσχέτιση ρινίτιδας και άσθματος έχει διαπιστωθεί ακόμη και σε μη αποπικά άτομα⁴³. Στην περίπτωση αυτή δρουν μηχανισμοί διαφορετικοί από εκείνους της αλλεργικής φλεγμονής. Οι ανώτερες αεροφόροι οδοί λειτουργούν ως φυσικό φίλτρο, θερμαίνοντας και υγραίνοντας τον εισπνεόμενο αέρα. Η αποτυχία των λειτουργιών αυτών θα μπορούσε να μεταβάλλει την ομοιόσταση των κατώτερων αεροφόρων οδών⁴⁴, μολονότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση της αποπίας στη σχέση ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού.

Η ελάττωση της μεσοεπνευστικής ροής μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση νευρικών αντανακλαστικών μηχανισμών που «συνδέουν» τη μύτη με τους βρόγχους. Πράγματι, η εισπνοή από τη μύτη σκόνης πυριτίου, σε ποσότητες που δημιουργούν ερεθισμό, προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών σε φυσιολογικά άτομα, η οποία προλαμβάνεται με την προληπτική χορήγηση ατροπίνης⁴⁵. Σε άλλες μελέτες δε στάθηκε δυνατόν να μετρηθεί κάποια αξιολογή μεταβολή στην πνευμονική λειτουργία μετά από ρινική πρόκληση με ισταμίνη ή αντιγόνο σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με αλλεργικό άσθμα⁴⁶. Παρά την πρόκληση έντονων συμπτωμάτων και την αύξηση των ρινικών αντιστάσεων, η πνευμονική λειτουργία δεν επηρεάστηκε από τη ρινική πρόκληση, ευρήματα που έχουν οδηγήσει ορισμένους στην αμφισβήτηση της ύπαρξης νευρικών αντανακλαστικών που «συνδέουν» τη μύτη με τους πνεύμονες⁴⁷. Ακόμη, το γεγονός ότι η τοπική θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος σε ασθενείς που πάσχουν από ρινίτιδα και άσθμα ταυτόχρονα πιθανολογείται ότι οφείλεται στη βελτίωση της ρυθμιστικής λειτουργίας της μύτης ως φίλτρου του αναπνεόμενου αέρα και τη μείωση της έκθεσης των κατώτερων αεραγωγών στα αεροαλλεργιογόνα⁴⁸.

Μπορεί λοιπόν να πιθανολογηθεί ότι η βλάβη των ανώτερων αναπνευστικών οδών, που εκδηλώνεται ως ρινική δυσλειτουργία, σχετίζεται με την εμφάνιση έκπτωσης της λειτουργίας του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η διαπιστωμένη παράλληλη αύξηση της συχνότητας ΧΑΠ και ρινίτιδας, μολονότι δε φτάνει σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ενισχύει την ερμηνεία αυτή.

Συμπερασματικά: Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις άλλων μελετών για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του καπνίσματος στην εμφάνιση της ΧΑΠ. Αντιθέτως, η σωματιδιακή ατμοσφαιρική ρύπανση δεν αποδείχτηκε ότι συμβάλλει στην πρόκληση ΧΑΠ. Όσον αφορά στη ρινίτιδα, διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση με την ηλικία και εξάρτηση τον επιπολασμό της από το φύλο, το κάπνισμα και την περιβαλλοντική ρύπανση. Τέλος, από τα ευρήματα πιθανολογείται λειτουργική σχέση μεταξύ των αεροφόρων οδών του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Ευχαριστίες

Η εργασία υποστηρίχτηκε οικονομικά από την εταιρεία Boehringer Ingelheim Ελλάς, την οποία ευχαριστούμε.

ABSTRACT

Sihletidis L, Tsiotsios I, Chloros D, Gavriilidis A, Daskalopoulou E, Konstantinidis Th. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in Northern Greece. Hell Iatr 2003, 69: 138-147.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and rhinitis constitute a serious health problem, especially in developing countries. Some etiologic factors may be common in both diseases. The relation between rhinitis and COPD has been examined in a very limited number of studies. 8,151 subjects, aged from 21 to 80 years old, from three regions of Northern Greece, were invited to participate in the study; 6,112 of them were examined, i.e. 75%. The regions of subjects participating in the study were: a) Thessaloniki (1,733 examined subjects, 52.7±18.6 years old), an urban area with photochemical but mainly air particulate pollution, b) Eordea (3,537 examined subjects, 51.4±15.5 years old), a typical industrial area with air particulate pollution presenting daily values over the limit and c) Grevena (842 examined subjects, 55.6±15.4 years old), a mountainous

area without pollution. The examined subjects filled out the special questionnaire for the research of respiratory symptoms of MRC and underwent spirometry and rhinomanometry tests. It was found that the prevalence of COPD was 5.6% (8.2% in men, 2.5% in women) and that of rhinitis was 41.1% (45.6% in men, 35.6% in women). COPD and rhinitis are related to common predisposing factors (smoking, age and sex). Moreover, it has been detected that rhinitis is related to air particulate pollution levels. It was also detected that women non smokers with rhinitis present significantly lower mid-expiratory flow compared to those without rhinitis ($93.7 \pm 34.3\%$ predicted vs. $96.8 \pm 32.3\%$, $p < 0.05$). The prevalence of COPD in Northern Greece does not differentiate from that found in other industrial countries, whereas that of rhinitis is quite higher. A functional relation between upper and lower airways is speculated.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000, 343: 269-80.
2. Anto JM, Vermeire P, Sunyer J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2000, 15: 1-22.
3. Murray CJL, Lopez AD, (eds). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
4. Thorn TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 27-34.
5. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 814-8.
6. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991, 46: 895-901.
7. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 201-205.
8. Chew W, Burns D. The sinobronchial syndrome. *Ear Nose Throat J* 1979, 58: 446-56.
9. Montnemy P, Svensson C, Adelroth E, et al. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J* 2001, 17: 596-603.
10. Person CGA, Svensson C, Greiff L, et al. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract. *Thorax* 1992, 47: 993-1000.
11. Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999, 5: 93-9.
12. Saleh HA, Lund VJ. The nose as a target of air pollution. *Eur Respir Mon* 2001, 18: 143-52.
13. Medical Research Council's Committee on Environmental and Occupational Health. Questionnaire on respiratory symptoms. London 1986.
14. Medical Research Council Special Committee on Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965, 1: 775-9.
15. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 1285-98.
16. Quanjer PH, Tammeling GL, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party. Standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, 6 (Suppl 16): 5-40.
17. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society: BTS guidelines of the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997, 52 (Suppl 5): 1-28.
18. Clement PAR. Committee report on Standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984, 22: 151-5.
19. Bachmann W, Bachert C, (eds). Die Behinderte Naseatmung: Ein diagnostisches Vademekum. München-Deisenhofen, Duster-Verlag Dr. Karl Feistle, 1987: 25.
20. Bakke P, Blondal T, Haathela T, Lundgren R, Rasmussen FV, Walstad R. Care of obstructive lung disease in Nordic countries. *Eur Respir Rev* 1995, 53: 350-5.
21. Lange P, Groth S, Nyboe J, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989, 226: 25-32.
22. Bakke PS, Baste V, Hanao R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991, 46: 863-70.
23. Cox BD. Blood pressure and lung function. In: The health and lifestyle survey. Preliminary report of a nationwide survey of the physical and mental health, attitudes and lifestyle of a random sample of 9003 British adults. Health Promotion Research Trust. London, 1987: 17-33.
24. Sobradillo V, Miravilles M, Jimenez CA, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Broncopneumol* 1999, 35: 159-66.
25. WHO: World Health Statistics Annual, 1995. Geneva: WHO 1995.
26. Wilson RW. Cigarette smoking, disability days and respiratory conditions. *J Occup Med* 1973, 15: 236-40.
27. Sherill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996, 109: 1001-5.
28. Dockery DW, Speizer FE, Perna BG Jr, Ware JH, Louis TA, Spiro A. III. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 286-92.
29. Xu X, Weiss ST, Rijken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994, 7: 1056-61.

30. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997, 10: 822-7.
31. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990, 11: 375-87.
32. Higgins MW, Keller JB, Metzner HL. Smoking, socioeconomic status, and chronic respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1997, 116: 403-10.
33. Prescott E, Lange P, Vestbo J. The Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD. *Eur Respir J* 1999, 13: 1109-14.
34. *US Surgeon General*: The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1984. [DHHS publication no. 84-50205].
35. WHO. Tobacco or Health: A Global Status Report. Geneva: WHO, 1998.
36. Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute workshop summary. *JAMA* 1997, 277: 246-53.
37. Sichletidis L, Tsiotsios I, Daskalopoulou E, Ziomas I, Michailidis C, Chloros A. Environmental pollution impact on the respiratory system of lignite miners. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 169.
38. de Shazo RD. Allergic rhinitis. In: Goldman L and Bennett JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 21st ed. Philadelphia, WB Saunders 2000: 1445-50.
39. Collins MM, Hawthorne M, El-Hmd K, Gray J. The subjective effects of smoking on nasal symptoms. *Clin Otolaryngol* 1999, 24: 324-7.
40. Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 89: 611-8.
41. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogesteden HC, Wokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107: 469-76.
42. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogesteden HC, Wokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 2051-7.
43. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Kiard R, Neukirk F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 301-4.
44. Fontanni P, Burnet H, Zattera-Hartmann C, Jammes Y. Changes in airways resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996, 81: 1739-43.
45. Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969, 100: 626-30.
46. Schumacher MJ, Cota KA, Taussig LM. Pulmonary response to nasal challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986, 78: 30.
47. Mc Fadden ER Jr. Physiological and pathological interaction between the upper and lower airways and bronchial asthma. In: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R (eds). *Rhinitis and asthma*. Munksgaard, Copenhagen 1990: 139-49.
48. Reed CE, Markou JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on nasal symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81: 1042.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης
Κ. Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichletidis
3, C. Diel Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Μεταβολές των επιπέδων της β-ενδορφίνης σε σχέση με την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης μετά άσκηση αντοχής διάρκειας τεσσάρων μηνών

Η. Καλλίστρατος, Β. Καλφακάκου, Π. Βεζυράκη,
Ρ. Λιάσκο, Α. Ευαγγέλου

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να εξετάσουμε τις μεταβολές της β-ενδορφίνης (ΕΝΔ) στον ορό του αίματος και τη σχέση της με την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (ΝΕΡ) και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΑΚΕ) μετά από άσκηση αντοχής, διάρκειας τεσσάρων μηνών. Στην έρευνα αυτή έλαβαν μέρος τριάντα αθλητές (15-άνδρες και 15 γυναίκες) και τριάντα υγιή απροπόνητα άτομα ως μάρτυρες. Οι αθλητές ήταν ενεργοί για τουλάχιστον δύο χρόνια. Η μέγιστη ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2max}) και το επίπεδο φυσικής κατάστασης προσδιορίστηκε πριν την έναρξη της μακρόχρονης άσκησης μετά από εργομέτρηση σε κυκλοεργόμετρο. Σε όλα τα άτομα έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς. Τα δείγματα του αίματος συλλέχθηκαν στην αρχή και στο τέλος της 4μηνιας περιόδου. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ΕΝΔ και η δραστηριότητα των ενζύμων καταβολισμού της, της ΝΕΡ (ειδικού ενζύμου) και του ΑΚΕ (μη ειδικού). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συγκεκριμένη μακράς διάρκειας άσκηση αύξησε σημαντικά ($p < 0,001$) τα επίπεδα των ΕΝΔ (pg/ml) των αθλού-

μενων, αλλά η αύξηση αυτή ήταν σημαντική μόνο στις γυναίκες αθλούμενες ($p < 0,002$). Η αύξηση των ΕΝΔ δε σχετίστηκε με τη VO_{2max} (ml/kg/min) και το επίπεδο φυσικής κατάστασης των αθλητών. Η δραστηριότητα της ΝΕΡ (pmol/ml/min) παρέμεινε αμετάβλητη. Η δραστηριότητα του ΑΚΕ (units) των αθλούμενων, μειώθηκε σημαντικά ($p < 0,001$) και η μείωση αυτή αφορούσε και τα δύο φύλα. Η δραστηριότητα των ΑΚΕ ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες αθλούμενους και πριν και μετά την άσκηση. Τα μη αθλούμενα άτομα δεν παρουσίασαν αξιόλογες μεταβολές στις εξεταζόμενες ουσίες. Από τα ευρήματά μας φαίνεται ότι η ΝΕΡ δεν επηρέασε την έκκριση των ΕΝΔ, ενώ η μείωση της δραστηριότητας του ΑΚΕ, το οποίο καταβολίζει μη ειδικά τις ενδορφίνες, συνέβαλε στη διατήρηση αυξημένων επιπέδων ΕΝΔ. Πολλαπλοί μηχανισμοί προσαρμογής στη μακρόχρονη άσκηση και στο στρες που προκαλείται εξ αιτίας της, συμβάλλουν στη διατήρηση αυξημένων επιπέδων ΕΝΔ, οι οποίες είναι γνωστόν ότι εμπλέκονται στη καρδιακή υπερτροφία των αθλούμενων. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 148 - 153.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το στρες από ποικιλία ερεθισμάτων προκαλεί την έκκριση των ενδορφινών μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Η έκκριση των ενδορφινών ελέγχεται από κεντρικούς μηχανισμούς¹. Οι β-ενδορφίνες έχουν ευρέως ερευνηθεί σε διάφορους

τύπους φυσικής ή αθλητικής προπόνησης^{2,3} αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις⁴. Οι πεπτιδάσες από την πλευρά τους παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο κεντρικό νευρικό σύστημα^{5,6} και στην προσαρμογή στο φυσικό στρες⁷. Η β-ενδορφίνη αποδομείται από μια ομάδα ψευδαργυροπεπτιδάσων

μεταξύ των οποίων η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP, E.C.3.4.24.11, zinc metalloprotease) κατέχει βασικό ρόλο⁸. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι μια ψευδαργυροπεπτιδάση⁹ η οποία καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II¹⁰. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης εμπλέκεται μαζί με την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση στην έκκριση της αγγειοτασίνης II, η οποία είναι μια ισχυρότατη αγγειοσυσπαστική ουσία^{11,12}. Και η NEP και το ACE εμπλέκονται στον καταβολισμό των ενδογενών οπιοειδών και της β-ενδορφίνης^{8,13}. Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που εξετάζουν τις αυξήσεις των ενδορφινών, μετά από τους διάφορους τύπους σύντομων ή/και παρατεταμένων προγραμμάτων αεροβικής άσκησης ή προπόνησης αντοχής. Οι τροποποιήσεις των ενδορφινών συνδέονται κυρίως με τη διάρκεια, το είδος, την ένταση, και το διάλειμμα της άσκησης¹⁶⁻¹⁸. Εν τούτοις δεν είναι γνωστό εάν τα αυξανόμενα κυκλοφορούντα επίπεδα β-ενδορφίνης οφείλονται επίσης στη μειωμένη δραστηριότητα των ειδικών και μη ειδικών καταβολικών της ενζύμων, όπως της NEP και του ACE^{19,20}. Η πλειονότητα των μελετών έχει ερευνήσει τις μεταβολές των ενδορφινών με πρωτόκολλα μικρής ή μεσαίας χρονικής διάρκειας. Σε αυτή τη μελέτη η προσοχή μας εστιάστηκε σε μεταβολές χωρίς την παρουσία έντονης άσκησης ή στρες που θα προκαλούσαν την αντιδραστική έκκριση ενδορφινών σε σχέση βέβαια με τις μεταβολές στη δραστηριότητα των δύο ψευδοαργυροπεπτιδασών, σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Άτομα

Σ' αυτήν την έρευνα συμμετείχαν δύο ομάδες. Η Α ομάδα αποτελιζόταν από 30 δρομείς μεγάλων αποστάσεων (μέσης ηλικίας: 21,7±3,5 ετών), 15 άνδρες (μέσης ηλικίας: 21,7±2,5 ετών) και 15 γυναίκες (μέσης ηλικίας: 22,10±4,7 ετών), ενώ η Β ομάδα (ελέγχου) από υγιή μη ασκούμενα άτομα (μέσης ηλικίας: 22,52±3,43 ετών), 15 άνδρες (μέσης ηλικίας 21,75±5,46 ετών) και 15 γυναίκες (μέσης ηλικίας 23,05±5,33 ετών). Τα φυσικά χαρακτηριστικά των αθλητών έναντι των μη-αθλητών ήταν τα παρακάτω (μέση τιμή±τυπική απόκλιση): ύψος, 1,71±0,1 έναντι 1,69±0,09 m, σωματικό βάρος 58,45±12,63 έναντι 64,50 kg: Δείκτης μάζας σώματος (BMI), 19,7±2,3 έναντι 22,23±2,23; καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, 61,07±4,45 έναντι 73,93±4,51 παλμών ανά λεπτό. Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2max}) ήταν 60,95±3,17 έναντι 36,72±3,56 ml.kg⁻¹.min⁻¹. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε κλινικό έλεγχο και καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό τους. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική (Doppler Ultra Mark 9. Digital Plus, ALT USA) εξέταση της καρδιάς για να ελεγχθεί η κατάστασή της. Μετά την άσηπτη και προσεκτική προς απο-

φυγή αιμόλυσης, αφαίρεση του αίματος, όλα τα άτομα εργομετρήθηκαν σε κυκλοεργόμετρο (Mod.EC-1000, Cat Eye Ergosiser, Japan) για να βεβαιωθεί η ορθότητα κατάταξής τους σε ομάδες γυμνασμένων και αγύμναστον ατόμων. Η αιμοληψία έγινε στην αρχή και στο τέλος της περιόδου των 4 μηνών, όπου οι αθλητές έφθαναν από το βασικό στο υψηλότερο επίπεδο φυσικής κατάστασης. Το πρόγραμμα άσκησης τους ήταν το τυπικό - με κάποιες μικροδιαφορές - το οποίο χρησιμοποιούν οι προπονητές για να προετοιμάσουν τους αθλητές τους για τους αγώνες και το συναγωνισμό. Η ομάδα ελέγχου απείχε από κάθε συστηματική αθλητική δραστηριότητα.

Μετρήσεις των ορμονών

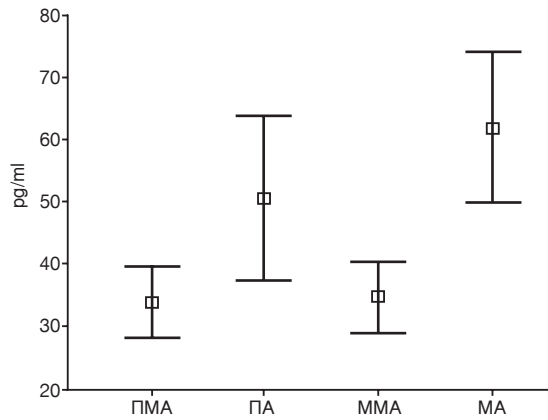
Όλα τα άτομα το πρωινό της αιμοληψίας ήταν νηστικά, ενώ είχαν αποφύγει τη λήψη καφεΐνης για τουλάχιστον 12 ώρες πριν. Η αιμοληψία έγινε το πρωί σε καθιστή θέση. Τα επίπεδα των β-ενδορφινών προσδιορίστηκαν στον ορό του αίματος με ραδιοανοσοχημική μέθοδο της εταιρείας (Nichols Diagnostics B.V., Netherlands) και μετρήθηκαν σε μετρητή γ-ακτινοβολίας (Mod. 1600 Sample Changer, Th Nucleus Inc. USA). Το ACE προσδιορίστηκε στον ορό του αίματος με ενζυμοκινητική μέθοδο της εταιρείας Buhlmann Lab. AG, Switzerland. Για να πάρουμε τον ορό τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε ψυχόμενη φυγόκεντρο (Biofuge 17RS, Heraeus SEPATECH, Germany). Ο προσδιορισμός του ACE, έγινε με τη βοήθεια αυτόματου βιοχημικού αναλυτή (Hitachi 717, Japan). Η δραστηριότητα της NEP προσδιορίστηκε στο πλάσμα του αίματος στο οποίο προστέθηκε αρχικά σαν αντιπηκτικό, ηπαρίνη. Για το προσδιορισμό της NEP χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο (Perkin-Elmer, LS-5, Luminescence Spectrometer, USA) και φθορισμομετρική μέθοδος η οποία περιγράφεται από τους Spillantini και συν.²¹.

Στατιστικές μέθοδοι

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 8.4. Η κανονικότητα της κατανομής ελέγχθηκε με τη τεχνική κατά Kolmogorov-Smirnov. Για τον έλεγχο της διαφοράς των μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε, η παραμετρική τεχνική Student's T-test. Για τον έλεγχο της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των δύο μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η τεχνική κατά Pearson.

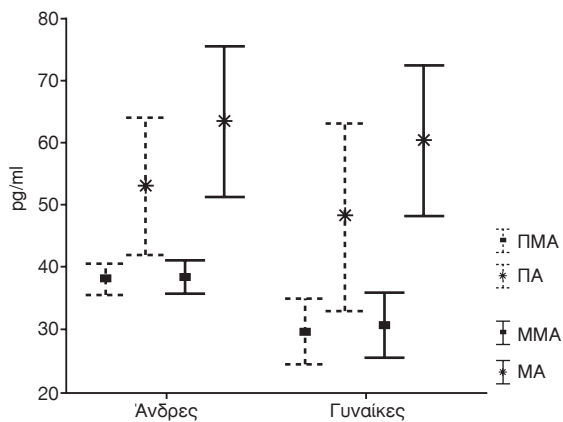
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι αθλητές έναντι των μη-αθλητών είχαν σημαντικές διαφορές στα φυσικά χαρακτηριστικά (βάρος: p<0,001, δείκτη μάζας σώματος: p< 0,0001, καρδιακή συχνότητα ηρεμίας: p<0,0001). Η VO_{2max} ήταν μεγαλύτερη στους αθλητές (p< 0,0001). Στα παραπάνω χαρακτηριστικά δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και γυναικών τόσο στην ομάδα των αθλητών, όσο και στην ομάδα των μη αθλητών. Μετά την 4μηνιαία περίοδο άσκησης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των β-ενδορφινών στους αθλητές (αθλητές, ΕΝΔ πριν: 52,39±15,9, ΕΝΔ μετά: 61,96±12 pg/ml, p<0,001), ενώ δε

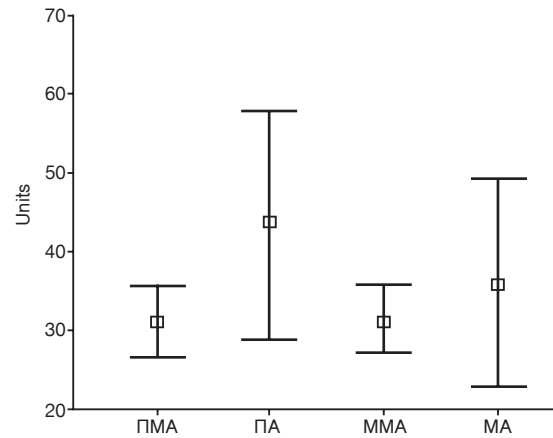


Εικ. 1. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) των επιπέδων των β-ενδορφινών μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ατόμων στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=ενδορφίνη πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=ενδορφίνη πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=ενδορφίνη μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=ενδορφίνη μετά στους αθλητές.

μεταβλήθηκαν στην ομάδα των μη αθλητών (Εικ. 1). Όσον αφορά στη σύγκριση της διαφοράς τιμών μεταξύ των δύο φύλων (Εικ. 2), η αύξηση των επιπέδων της β-ενδορφίνης στην ομάδα των αθλητών ήταν σημαντική μόνο στις γυναίκες αθλήτριες ($p < 0,002$). Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες (αθλητών-μη αθλητών) μεταξύ τους, παρατηρήσαμε ότι τα επίπεδα των β-ενδορφινών ήταν πάντα υψηλότερα ($p < 0,001$) στην ομάδα των αθλητών και αρχικά και στο τέλος της 4μηνιας περιόδου (Εικ. 1). Η



Εικ. 2. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) των επιπέδων των β-ενδορφινών μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ανδρών και γυναικών στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=ενδορφίνη πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=ενδορφίνη πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=ενδορφίνη μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=ενδορφίνη μετά στους αθλητές.

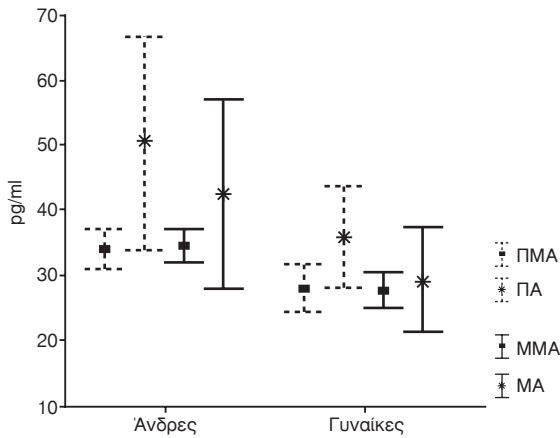


Εικ. 3. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) της δραστηριότητας του ACE μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ανδρών και γυναικών στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=ACE πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=ACE πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=ACE μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=ACE μετά στους αθλητές.

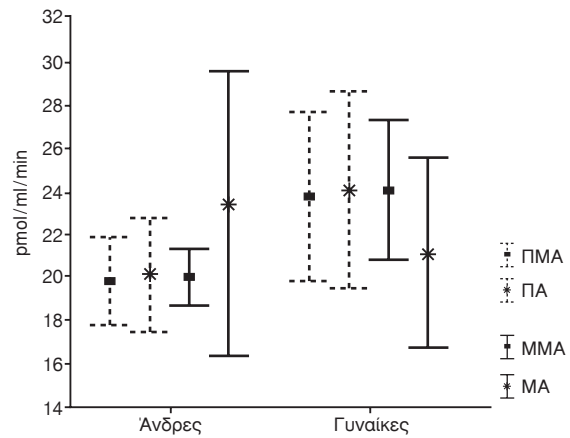
διαφορά αυτή ήταν υπαρκτή μεταξύ ανδρών και γυναικών και των δύο ομάδων (Εικ. 2). Όσον αφορά στη συμπεριφορά του ACE, στην ομάδα των αθλητών η δραστηριότητα του ACE μειώθηκε σημαντικά μετά τη μακρόχρονη άσκηση (αθλητές, ACE πριν: $43,21 \pm 14,6$, ACE μετά: $35,94 \pm 13,3$ units, $p < 0,001$), ενώ στην ομάδα των μη-αθλητών παρέμεινε αμετάβλητη (Εικ. 3). Η μείωση του ACE όσον αφορά στο φύλο, στην ομάδα των αθλητών ήταν σημαντική και στους άνδρες αθλητές και στις γυναίκες ($p < 0,001$), με τους άνδρες αθλητές να έχουν υψηλότερες τιμές από τις γυναίκες (ACE πριν: $p < 0,005$, ACE μετά: $p < 0,005$). Παρόμοια, στην ομάδα των μη αθλούμενων, οι άνδρες είχαν υψηλότερες τιμές (ACEB: $p < 0,0001$, ACEA: $0,0001$) από τις γυναίκες (Εικ. 4). Συγκρίνοντας τη διαφορά τιμών μεταξύ αθλητών και μη αθλητών, καταγράψαμε σημαντική διαφορά τιμών (ACE πριν: $p < 0,0001$, ACE μετά: $0,042$) και στην αρχή και στο τέλος της 4μηνιας περιόδου (Εικ. 1).

Η δραστηριότητα της NEP μετά το πέρας της περιόδου άσκησης παρέμεινε αμετάβλητη και στις δύο ομάδες (Εικ. 5). Οι αθλήτριες είχαν μεγαλύτερες τιμές από τους αθλητές στην αρχή ($p < 0,008$), ενώ μετά η διαφορά ισορροπήθηκε, ελαφρώς γεωμενική υπέρ των ανδρών. Οι μη αθλήτριες είχαν και αυτές μεγαλύτερες τιμές από τους μη αθλητές στην αρχή ($p < 0,0020$) αλλά και μετά ($p < 0,0001$) τους τέσσερις μήνες (Εικ. 6).

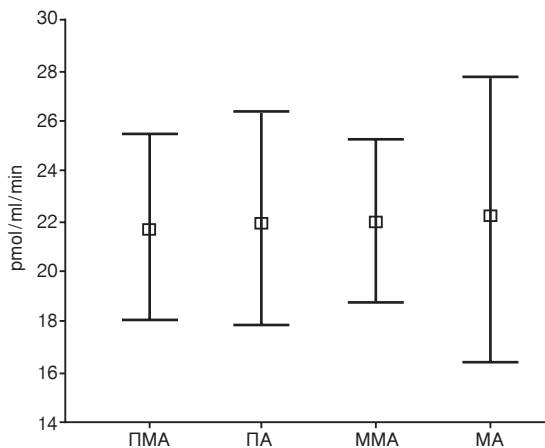
Ο στατιστικός έλεγχος εύρεσης πιθανής συ-



Εικ. 4. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) των επιπέδων των β-ενδορφινών μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ανδρών και γυναικών στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=ACE πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=ACE πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=ACE μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=ACE μετά στους αθλητές.



Εικ. 6. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) της δραστηριότητας της NEP μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ανδρών και γυναικών στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=NEP πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=NEP πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=NEP μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=NEP μετά στους αθλητές. Γ



Εικ. 5. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) της δραστηριότητας της NEP μεταξύ αθλούμενων-μη αθλούμενων ανδρών και γυναικών στην αρχή και στο τέλος της μακρόχρονης άσκησης. ΠΜΑ=NEP πριν στους μη αθλητές, ΠΑ=NEP πριν στους αθλητές, ΜΜΑ=NEP μετά στους μη αθλητές, ΜΑ=NEP μετά στους αθλητές.

σχέτισης έδειξε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των εξεταζόμενων ουσιών τόσο πριν όσο και μετά την περίοδο άσκησης. Παρόμοια δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των ουσιών και της VO_{2max} .

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας τα επίπεδα των β-ενδορφινών αυξήθηκαν σημαντικά στους δρομείς αθλητές (κυρίως στις γυναίκες), μετά την

4μηνη περίοδο προετοιμασίας τους, με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο άσκησης. Οι αθλητές παρουσίαζαν πάντα υψηλότερες τιμές από τους μη αθλητές της ομάδας ελέγχου, εύρημα το οποίο συμφωνεί και με άλλους ερευνητές²². Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά στις μεταβολές των β-ενδορφινών εξ αιτίας της άσκησης. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν αύξηση²³ ενώ άλλοι καμία μεταβολή^{24,25}. Άλλες εργασίες δείχνουν υψηλότερα επίπεδα β-ενδορφινών με την άσκηση στους άνδρες^{26,2}, άλλες δείχνουν παρόμοιες αυξήσεις²⁷. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η άσκηση δεν αύξησε σημαντικά τις β-ενδορφίνες στους άνδρες²⁸ και άλλες υποστηρίζουν ότι στην άσκηση ανταποκρίνονται καλύτερα οι γυναίκες²⁹. Η καλύτερη απάντηση στο ερέθισμα της άσκησης, των αθλητριών της εργασίας μας, μετά τη 4μηνη άσκηση έναντι των αθλητών όσον αφορά πάντα στα επίπεδα των ενδορφινών, δεν αποκλείει τη δυνατότητα στους άνδρες να απαντήσουν με διαφορετικό τρόπο και μεγαλύτερη έκκριση ενδορφινών σε πρωτόκολλα άσκησης διαφορετικά ως προς τη διάρκεια κάθε ημερήσιας άσκησης, την ένταση, τη συχνότητα, και το συνολικό χρόνο άσκησης. Η αύξηση των β-ενδορφινών εξ αιτίας του φυσικού στρες πιθανόν να ρυθμίζεται μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος και της έκκρισης του προδρόμου μορίου από το οποίο προέρχονται οι β-ενδορφίνες, της προ-οπιομελανινοκορτίνης ουσίας (POMC)^{31,32}. Στην παρούσα εργασία επί-

σης ερευνήσαμε την πιθανότητα το φυσικό σωματικό στρες να αυξάνει τις β-ενδορφίνες και αυτό να είναι αιτία για προσαρμοστικές μεταβολές στην NEP, το ειδικό ένζυμο που τις καταβολίζει (αδρανοποιεί) καθώς και στο μη ειδικό το ACE³¹⁻³³. Στη βιβλιογραφία απουσιάζουν εργασίες που να μελετούν την ταυτόχρονη δραστηριότητα των δύο μεταλλοπεπτιδασών (NEP, ACE) σε απάντηση στο σωματικό στρες, ή την ύπαρξη μηχανισμού ελέγχου μέσω ανατροφοδότησης (feedback) μεταξύ β-ενδορφινών και δραστηριότητας των ενζύμων που τις αδρανοποιούν. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η άσκηση δε μεταβάλλει τη δραστηριότητα της NEP και ως εκ τούτου η αύξηση της β-ενδορφίνης εξ αιτίας της άσκησης δε σχετίζεται με μια μείωση στη δραστηριότητα της NEP. Η σημαντική μείωση της δραστηριότητας του ACE μετά την άσκηση, δείχνει ότι το μη ειδικό ένζυμο καταβολισμού και αδρανοποίησης των β-ενδορφινών, μπορεί κατά ένα μέρος να εμπλέκεται στη ευρεθείσα αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών. Βέβαια στην εργασία μας δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ β-ενδορφίνης, NEP και ACE ούτε πριν ούτε μετά την άσκηση. Η μείωση της δραστηριότητας του ACE εξ αιτίας της άσκησης, ίσως να υποδηλώνει την ύπαρξη μηχανισμών προσαρμογής μέσω ρύθμισης των επιπέδων της αγγειοτασίνης II, τα οποία έχουν βρεθεί αυξημένα στα προπονημένα άτομα³⁴ και στα οποία αυτά τα επίπεδα δεν αυξάνονται απότομα μετά την άσκηση όσο αυξάνονται στα μη προπονημένα³⁵. Συμπερασματικά τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η αερόβια άσκηση μακράς διάρκειας προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών στους αθλητές και κυρίως στα θήλεα άτομα. Αυτή η αύξηση ρυθμίζεται με μια σταθερότητα της δραστηριότητας της NEP, αλλά και μια εμπλοκή της δραστηριότητας του ACE μέσω της ευρεθείσας μείωσης μετά την άσκηση, αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφινών δεν μπορεί να αποκλειστεί.

ABSTRACT

Kallistratos E, Kalfakakou V, Vezyraki P, Liasko R, Evangelou A. Alterations in serum β-endorphin levels, in relation to neutral endopeptidase (NEP) and angiotensin converting enzyme (ACE) after four months endurance exercise. *Hell Iatr* 2003, 69: 148-153.

The aim of this study was to examine the changes of serum β-endorphin (END) concentrations and its relation to neutral endopeptidase (NEP) and angio-

tensin converting enzyme (ACE) in response to long term (four months) endurance training. Thirty age-matched athletes (15 males and 15 females) and thirty normal untrained subjects as control participated in this study. The athletes had over 2 years training. Maximum oxygen uptake and physical fitness levels (PFL) were estimated before the training program, by means of a cycloergometer. All subjects were also submitted to an ultrasonic cardiological evaluation. Blood samples were collected before and after the 4-month period. Levels of β-endorphin (pg/ml), activity of its specific degrading enzyme, NEP (pmol/ml/min) and non-specific enzyme ACE (units) were determined. Results revealed that a long duration aerobic training increase the β-endorphin levels, but this increase was significant ($p=0,002$) only in female athletes. Increase of β-endorphin by training was not related to the fitness level of VO_{2max} of athletes. NEP activity was remained unalterable, clue that the NEP did not influence the endorphin's excretion. Serum ACE activity was however significantly reduced after the aerobic training program ($p<0.0001$) indicating a possible involvement of this enzyme in the training-induced increase of endorphin levels of athletes. Increases of β-endorphin levels are probably not regulated by alterations in the activity of its specific degrading enzyme NEP at athletes. Involvement of ACE activity in the regulation of β-endorphin levels cannot, however, be excluded. The untrained subjects had not significant alterations after 4-months period. Our discoveries show that the NEP is not involved in the excretion of END, while the reduction of activity of ABE allows their increase. Mechanisms of adaptation influence the excretion of these substances, as it is known that likely the END they are involved in muscular cardiac hypertrophy of the athletes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Kjaer A, Knigge U, Bach FW, Warberg J.* Stress-induced secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides in rats: relative importance of the anterior and intermediate pituitary lobes. *Neuroendocrinology* 1995, 61(2): 167-72.
2. *Kraemer RR, Blair S, Kraemer GR, Castracane VD.* Effects of treadmill running on plasma beta-endorphin, corticotropin, and cortisol levels in male and female 10K runners. *Eur J Appl Physiol* 1989, 58(8): 845-51.
3. *Twist DJ, Culpepper Morgan JA, Ragnarsson KT, Petrillo CR, Kreek MJ.* Neuroendocrine changes during functional electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 1992, 71(3): 156-63.
4. *McIntosh TK, Palter M, Grasberger R, et al.* Endorphins in primate hemorrhagic shock: beneficial action of opiate

- antagonists. *J Surg (US)* 1986, 40(3): 265-75.
5. *Thoren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR.* Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 1990, 22(4): 417-28.
 6. *Davis TR, Konings PN.* Peptidases in the CNS: formation of biologically active, receptor-specific peptide fragments. *Crit Rev Neurobiol* 1993, 7(3-4): 163-74.
 7. *Appenzeller O, Wood SC.* Peptides and exercise at high and low altitudes. *Int J Sports Med (Germany)* 1992, 13 (Supp 1): S135-40.
 8. *Roques BP, Beaumont A.* Neural endopeptidase-24.11 inhibitors: from analgesics to antihypertensives. *Trends Pharmacol Sci* 1990, 11(6): 245-9.
 9. *Jaspard E, Alhenc Gelas F.* Catalytic propeptides of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme of the cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 211(5): 528-34.
 10. *Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ.* Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 15: 184(1): 9-15.
 11. *Fornie-Zaluski MC.* Dual inhibition of converting enzyme and neutral endopeptidase: A research new way in the field of hypertension. *CR Seances Soc Biol Fil* 1992, 186(6): 612-25.
 12. *Fournie-Zaluski MC, Coric P, Thery V, et al.* Design of orally active dual inhibitors of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme with long duration of action. *J Med Chem* 1996, 21, 39(13): 2594-608.
 13. *Meng QC, Oparil S.* Purification and assay methods for angiotensin-converting enzyme. *J Chromatogr* 1996, A30, 743(1): 105-22.
 14. *Petraglia F, Bacchi Modena A, Comitini G, et al.* Plasma beta-endorphin and beta-lipotropin levels increase in well trained athletes after competition and non competitive exercise. *J Endocrinol Invest* 1990, 13(1): 19-23.
 15. *Schwarz L, Kidermann W.* Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 1992, 13(1): 25-36.
 16. *Goldfarb AH, Hatfield BD, Armstrong D, Potts J.* Plasma beta-endorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1990, 22(2): 241-4.
 17. *McMurray RG, Hill D, Field KM.* Diurnal variations of beta-endorphin at rest and after moderate intensity exercise. *Chronobiol Int* 1990, 7(2): 135-42.
 18. *Perna GP, Stanislaw M, De Rito V, et al.* Increase of plasma levels of beta-endorphin during maximum bicycle ergometry effort in sedentary non trained subjects. *G Ital Cardiol* 1990, 20(1): 24-8.
 19. *Kaada B, Woie L.* Effects of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on plasma endorphin level. *Gen Pharmacol* 1990, 21(5): 693-5.
 20. *Sagrattella S.* Enkephalinase inhibition and hippocampal excitatory effects of exogenous and endogenous opioids. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994, 18(6): 959-78.
 21. *Spillantini MG, Gepetti P, Fanciollacci M, Michelacci S, Lecomte JM, Siguteri F.* In vivo enkephalinase inhibition by acetylphenanthridine in human plasma and CSF. *European Journal of Pharmacology* 1986, 125: 147-50.
 22. *Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H.* Beta endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiol. Scand* 1987, 130: 619-25.
 23. *DeMeirleir K, Naaktgeboren N, Van Steirteghem A, Gorus F, Olbrecht J, Block P.* Beta endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 1986, 55: 5-8.
 24. *Hewlett TA, Tomlin S, Ngahfoong L, et al.* Release of beta-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: Response to training. *Br Med J* 1984, 288: 1950-2.
 25. *Pierce EF, Eastman NW, McGowan RW, Tripathi H, Dewey WL, Olson KG.* Resistance exercise decreases beta-endorphin immunoreactivity. *Br J Sports Med* 1994, 28(3): 164-6.
 26. *Gambert SR, Hagen TC, Garthwaite TL, Duthie EH, Jr McCarty DJ.* Exercise and the endogenous opioids. *N Engl J Med* 1981, 305: 1590-2.
 27. *Farrell PA, Gates WK, Morgan WP, Maksud MG.* Increases in plasma beta-EP and beta-LPH immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol* 1982, 52: 1245-9.
 28. *Colt EWD, Wardlow SL, Frantz AG.* The effect of running on plasma beta-endorphin. *Life Sci* 1981, 28: 1637-40.
 29. *Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, et al.* Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. *N Engl J Med* 1981, 305: 560-3.
 30. *Forman LJ, Hock CE, Harwell M, Estilow-Isabell S.* Comparison of the effects of immobilization and pressure overload induced cardiac hypertrophy on immunoreactive beta-endorphin. *Life Sci* 1995, 57(22): 2041-7.
 31. *Li ZW, Bijl WA, van Nispen JW, Brendel K, Davis TP.* Neuropeptide processing in regional brain slices: effect of conformation and sequence. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 253(2): 851-7.
 32. *Margulies KB, Barclay PL, Burnett JC Jr.* The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation* 1995, 91(7): 2036-42.
 33. *Govantes C, Marin J.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on quality of life in hypertensive patients. *Pharmacodynamic basis. Fundam Clin Pharmacol* 1996, 10(4): 400-5.
 34. *McAllister RM.* Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30(3): 375-81.
 35. *Fagard R, Grauwels R, Groeseneken D, et al.* Plasma levels of renin, angiotensin II, and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1985, 59(3): 947-52.
- Αλληλογραφία:*
 Η. Καλλίστρατος
 Επταπυργίου 78, Συκιές
 566 26 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 E. Kallistratos
 78, Eptapyrgiou Str. Sikies
 566 26 Thessaloniki
 Greece

Διερεύνηση των οξέων στεφανιαίων ισχαιμικών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς

A. Βήτας

Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Κέντρο Υγείας Προσοτσάνης

Περίληψη. Σκοπός της παρούσας αναδρομικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II, ως επιβαρυντικού παράγοντα, στην ανάπτυξη και εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Μελετήθηκαν συνολικά 247 ασθενείς, 33-72 ετών, οι οποίοι υπέστησαν οξύ ισχαιμικό επεισόδιο (ΟΙΕ) κατά την τριετία 1998-2001. Όλοι τους είχαν αγγειογραφικά τεκμηριωμένη νόσο των στεφανιαίων αρτηριών. Αρχικά, ελέγχθηκαν ως προς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης, κατόπιν προσδιορίστηκε για κάθε ασθενή ξεχωριστά, η έκταση και η βαρύτητα της ΣΝ. Ο υπολογισμός της βαρύτητας έγινε με την άθροιση των μέγιστων αθηρωματικών βλαβών (εκφρασμένες με δεκαδικό αριθμό) σε κάθε μια από τις τρεις κύριες στεφανιαίες αρτηρίες. Η εκτίμηση της έκτασης πραγματοποιήθηκε με τον αριθμητικό προσδιορισμό των κύριων πασχόντων στεφανιαίων αγγείων. Η ποσοστιαία αναλογία των διαβητικών τύπου II βρέθηκε 25,1% του συνόλου των ασθενών, οι 45 ήταν άνδρες (73%) και οι 17 (27%) γυναίκες. Από την ανάλυση των

διαθέσιμων δεδομένων φάνηκε ότι οι διαβητικοί παρουσίαζαν συνολικά σημαντική αύξηση των επιμέρους παραγόντων κινδύνου: αρτηριακή υπέρταση ($p < 0,002$), παχυσαρκία ($p = 0,0003$) και δυσλιπιδαιμία ($p < 0,00001$), συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η μελέτη του αγγειογραφικού ελέγχου έδειξε ότι η ΣΝ ήταν πιο εκτεταμένη ($2,7 \pm 0,6 / 2 \pm 0,8 - p < 0,006$) και σοβαρή ($2,4 \pm 0,4 / 1,7 \pm 0,6 - p < 0,002$) στους διαβητικούς, συγκριτικά πάντα με τους υπόλοιπους στεφανιαίους ασθενείς. Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ΟΙΕ στους διαβητικούς ήταν ανάλογος των επιμέρους τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που τους συνόδευαν, χωρίς όμως αυτοί να επηρεάζουν και τη βαρύτητα ή την έκταση των αθηρωματικών βλαβών στο στεφανιαίο αγγειακό τους δίκτυο. Η έλλειψη των επί μέρους παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, σε διαβητικούς τύπου II, φάνηκε ότι μειώνει εντυπωσιακά (relative risk reduction=0,05), την κλινική εκδήλωση της ΣΝ σ' αυτούς τους ασθενείς. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 154 - 159.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ήταν γνωστός από την αρχαιότητα. Σήμερα αποτελεί την πλέον δεδομένη μεταβολική διαταραχή και ταλαιπωρεί περίπου 175 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, που την επόμενη δεκαετία αναμένεται να φθάσουν τα 240.000.000.

Πλήθος κλινικών και επιδημιολογικών μελετών έχουν αποδείξει μια ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) στους διαβητικούς, η οποία αποδίδεται, σύμφωνα με μια με-

γάλη μερίδα ερευνητών, στους επιμέρους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης που συνοδεύουν συχνά αυτούς τους ασθενείς^{1,2}.

Ο ΣΔ εντάσσεται στους δευτερεύοντες τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου της ΣΝ, η οποία συνεχίζει να παραμένει μέχρι σήμερα η πρώτη αιτία θανάτου για τους ενήλικες διαβητικούς³.

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης του ΣΔ τύπου II, ως επιβαρυντικού παράγοντα, στην ανάπτυξη και εκδήλωση της ΣΝ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν συνολικά 247 ασθενείς, 33-72 ετών, οι οποίοι υπέστησαν οξύ ισχαιμικό επεισόδιο (ΟΙΕ) κατά την τριετία 1998-2001 και που προσήλθαν στο Κέντρο Υγείας Κάτω Νευροκοπίου και το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας για διάφορα αίτια. Όλοι τους είχαν αγγειογραφικά τεκμηριωμένη νόσο των στεφανιαίων αρτηριών (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Οξύ Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΟΙΕ)

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με Q
Οξύ non Q έμφραγμα του μυοκαρδίου
Ασταθής στηθάγχη

Αρχικά, ελέγχθηκαν ως προς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης (Πίν. 2) και υπολογίστηκε σε κάθε ασθενή ξεχωριστά η έκταση και βαρύτητα της ΣΝ.

Πίνακας 2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου προαγωγής της αθηρωμάτωσης

<i>Κύριοι</i>
Δυσλιπιδαιμία
Κάπνισμα
Αρτηριακή υπέρταση
<i>Δευτερεύοντες</i>
Σακχαρώδης διαβήτης
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία
Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες
Ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα
Πρόωρη εμμηνόπαυση

Μετρήθηκε ο δείκτης απόφραξης (Occlusion Coefficient: O.C.), ως δείκτης βαρύτητας της ΣΝ (εκφρασμένος με δεκαδικό αριθμό). Η μέτρηση έγινε με την άθροιση των μέγιστων αθηρωματικών βλαβών σε κάθε μια από τις τρεις κύριες στεφανιαίες αρτηρίες. Καταχωρήθηκαν μόνο βλάβες >50% της διαμέτρου των αγγείων, όπως ήταν καταγεγραμμένες στα έντυπα στεφανιογραφίας των ασθενών.

Η εκτίμηση της έκτασης πραγματοποιήθηκε με τον αριθμητικό προσδιορισμό των (τριών) κύριων πασχουσών στεφανιαίων αρτηριών (νόσος ενός, δύο και τριών αγγείων). Καταγράφηκαν αγγεία μόνο εφ' όσον υπήρχε στένωση στον αυλό τους μεγαλύτερη του 50%⁴.

Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η εκτροπή των λιπιδίων, στον ορό του αίματος των ασθενών, από τα φυσιολογικά όρια, καταχωρήθηκαν τιμές ολικής χοληστερόλης >220 mg/dl και τριγλυκεριδίων >250 mg/dl⁵. Οι τιμές που καταγράφηκαν, αφορούσαν μόνο μετρήσεις που διενεργήθηκαν από έξι μήνες νωρίτερα έως και λίγο πριν το ΟΙΕ (σε άτομα που δεν έκαναν χρήση υπολιπιδαιμικών), στα ιδρύματα όπου εκπονήθηκε η μελέτη.

Ο προσδιορισμός της αυξημένου κινδύνου (κεντρικής) παχυσαρκίας για ΣΝ υπολογίστηκε με βάση το λόγο μέσης/ισχίων (waist to hip ratio, WHR), σχετικός κίνδυνος 0,95-1,00 για άνδρες και 0,75-0,85 για τις γυναίκες⁶. Εξαίρε-

θηκαν από την εργασία όσοι ασθενείς ανέφεραν αυξομειώσεις του σωματικού τους βάρους μετά το ΟΙΕ.

Διαβητικός χαρακτηρίστηκε κάποιος ασθενής με βάση μόνο το ιστορικό του πριν το ΟΙΕ, το ίδιο ίσχυσε και για τους υπεργασικούς. Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που σκοπό είχε την εκτίμηση της γνώσης και της εφαρμογής των βασικών αρχών πρόληψης, πριν από την εκδήλωση του ΟΙΕ, καθώς και του είδους της υπογλυκαιμικής αγωγής που χρησιμοποιούσαν για τη ρύθμιση του διαβήτη.

Οι συνεχείς παράμετροι εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (AVG), με σταθερή απόκλιση (+SD). Η στατιστική ανάλυση των ποιοτικών παρατηρήσεων έγινε με τη μέθοδο Χ², των δε ποσοτικών με τη δοκιμασία Student's t-test.

Ο εναρμονισμός των διαβητικών ασθενών σύμφωνα με τους επιμέρους προδιαθεσιακούς παράγοντες κινδύνου ΣΝ σε (δύο) υποομάδες, επιτεύχθηκε με τη Data Base Access 2000. Για να εξεταστούν οι διαφορές μεταξύ των μέσων και μεμονωμένων παρατηρήσεων (σε τρεις περιπτώσεις διαβητικών), χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Z-test. Η επαλήθευση των στατιστικών αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, version 10. Η ύπαρξη συσχέτισης αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Pearson Correlation Coefficient.

Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το p (probability) <0,05, οποιαδήποτε άλλη πιθανότητα (p>0,05) θεωρήθηκε μη σημαντική στατιστικά (NS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ποσοστιαία αναλογία των διαβητικών τύπου II βρέθηκε 25,1% του συνόλου των ασθενών. Οι 45 ήταν άνδρες και οι 17 γυναίκες. Στους 37 (59,6%) είχε τεθεί η διάγνωση «οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου», ενώ στους υπόλοιπους 25 (40,3%) «ασταθής στηθάγχη».

Από την ανάλυση φάνηκε ότι οι διαβητικοί παρουσίαζαν συνολικά, μια σημαντική υπερχή ορισμένων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου συγκριτικά με τους στεφανιαίους, χωρίς ΣΔ, ασθενείς. Για τον προσδιορισμό της συχνότητας αυτών των παραγόντων όλοι οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, οι διαβητικοί αποτέλεσαν την ομάδα Α και οι υπόλοιποι την ομάδα Β.

Στη δεύτερη ομάδα, για όλες τις περιπτώσεις υπολογίστηκε ο μέσος όρος (μ.ο.), διαιρώντας το συνολικό αριθμό ασθενών (n=185) δια τρία (ώστε να επιτευχθεί κανονικοποίηση των δύο πληθυσμών και ακριβέστερος προσδιορισμός της συχνότητας εμφάνισης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης, επί του συνόλου των ασθενών της ομάδας Β, μειώνοντας παράλληλα και την πιθανότητα του στατιστικού λάθους στις συγκρίσεις που ακολούθησαν).

Οι σημαντικότερες, στατιστικά, διαφορές που προέκυψαν από τις συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων, αφορούσαν στην κατανομή των τροποποι-

ήσιμων παραγόντων: αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία (με συχνότερη μορφή αυτή των αυξημένων τριγλυκεριδίων) (Πίν. 3-5).

Πίν. 3. Κατανομή της αρτηριακής υπέρτασης στους διαβητικούς

p<0,002	Υπερτασικοί	Μη υπερτασικοί	Σύνολο
Ομάδα Α	24	38	62
Ομάδα Β	9	53	62 μ.ο.
Σύνολο	33	92	124

Πίν. 4. Κατανομή της παχυσαρκίας στους διαβητικούς

p=0,0003	Παχύσαρκοι	Μη παχύσαρκοι	Σύνολο
Ομάδα Α	19	43	62
Ομάδα Β	9	53	62 μ.ο.
Σύνολο	28	96	124

Πίν. 5. Κατανομή της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς

p<0,00001	Δυσλιπιδαιμικοί	Μη δυσλιπιδαιμικοί	Σύνολο
Ομάδα Α	36	26	62
Ομάδα Β	15	47	62 μ.ο.
Σύνολο	51	73	124

Η μέση ηλικία των διαβητικών ήταν μικρότερη ($63,2 \pm 7,9$) απ' αυτήν των υπολοίπων ασθενών ($67,3 \pm 11$) με ΟΙΕ, χωρίς όμως να προκύψει (από τις συγκρίσεις) κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=NS$, not significant).

Τριάντα επτά (59,6%) διαβητικοί χρησιμοποιούσαν για τη ρύθμιση του σακχάρου ινσουλίνη και οι υπόλοιποι 25 (40,3%) αντιδιαβητικά δισκία.

Η διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης ήταν πολύ πιο συχνή στους διαβητικούς ($n=25$, 41,9%), συγκριτικά με τους λοιπούς στεφανιαίους ασθενείς ($n=19$ μ.ο, 30,6%, $p=0,04$) και ιδιαίτερα στις γυναίκες ($n=11$, 64,7%), συγκριτικά με αυτές χωρίς ΣΔ ($n=7$ μ.ο., 36,8%, $p=0,04$).

Διαπιστώθηκε σημαντικά πιο αυξημένη η συχνότητα της νόσου ενός αγγείου στους ασθενείς της ομάδας Β (μη διαβητικοί, $p=0,0002$), αντίθετα από το συνολικό αριθμό των πασχόντων αγγείων ($2 \pm 0,8$), σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Α ($2,7 \pm 0,6$), ($p<0,006$), στους οποίους παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερος και ο Ο.Ο. ($2,4 \pm 0,4$), συγκριτικά πάντοτε με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ ($1,7 \pm 0,6$), ($p<0,002$).

Έγινε προσπάθεια εξάλειψης των κυριότερων συγχυτικών παραγόντων (major confounding factors) οι οποίοι σχετιζόταν με τη νόσο ή την έκθεση, προκειμένου να προσδιοριστεί η συχνότητα κλινικής εμφάνισης της ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης, με βάση τη χρονική διάρκεια του ΣΔ. Οι παράγοντες αυτοί ήταν: το φύλο, η ηλικία (± 5 έτη), το είδος της υπογλυκαιμικής αγωγής και οι κύριοι τροποποιησιμοι παράγοντες προαγωγής της αθηρωμάτωσης. Όριο χρονικής διάρκειας αποτέλεσε το κλινικά τεκμηριωμένο ιστορικό ΣΔ για λιγότερα ή περισσότερα από 10 χρόνια. Ακολούθησε εναρμονισμός (matching) των διαβητικών σε δυο υποομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση $\approx 20\%$ (relative risk reduction=0,17), στους ασθενείς με ιστορικό ΣΔ <10 έτη ($n=14$), έναντι αυτών με ≥ 10 έτη ($n=18$).

Ο μ.ο. των ετών νόσησης από ΣΔ ($n=62$) ήταν $9,8 \pm 6,4$ χρόνια.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαβητικών, που αφορούσαν στη βαρύτητα και την έκταση της ΣΝ και που έγιναν με βάση την ηλικία τους (κάτω των 55 ετών: $2,13 \pm 0,3$ και $2,49 \pm 0,5$, αντίστοιχα και άνω των 55 ετών: $2,68 \pm 0,4$ και $2,91 \pm 0,4$), δεν έδειξαν κάποιες αξιόλογες στατιστικά διαφορές ($p=NS$), σε αντίθεση με αυτές που αφορούσαν στη διάρκεια της νόσου (≤ 10 χρόνια: $2,1 \pm 0,4$ και $2,6 \pm 0,5$ και > 10 χρόνια: $2,7 \pm 0,3$ [$p=0,02$] - $2,8 \pm 0,4$ [$p=NS$], αντίστοιχα) (Πίν. 6).

Βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του Ο.Ο. και της διάρκειας (σε έτη) του ΣΔ, ($r=0,72$)

Πίν. 6. Βαρύτητα και έκταση της στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τη διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη

Έτη Νόσησης από ΣΔ	Βαρύτητα της ΣΝ	Έκταση της ΣΝ
\leq από 10 χρόνια	$2,1 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5$
$>$ από 10 χρόνια	$2,7 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$
p	= 0,02	NS



Εικ. 1. Συσχέτιση διάρκειας σακχαρώδους διαβήτη και δείκτη απόφραξης (Ο.Ο.).

– $p < 0,001$) (Εικ. 1).

Σε τρεις διαβητικούς ασθενείς δε βρέθηκαν κάποιοι άλλοι παράγοντες κινδύνου. Αυτοί ανέφεραν ιστορικό έναρξης του ΣΔ από $14,5 \pm 2,08$ έτη μ.ο. Οι δύο χρησιμοποιούσαν για τη ρύθμιση του σακχάρου αντιδιαβητικά δισκία και ο ένας ινσουλίνη. Δεν παρατηρήθηκαν, όμως, στατιστικά σημαντικές διαφορές από τις συγκρίσεις των πηλίκων βαρύτητας ή/και έκτασης της ΣΝ, μεταξύ των παραπάνω τριών και των υπόλοιπων διαβητικών ασθενών (1^{ος} βαρύτητα/έκταση= $2,25/3$, 2^{ος} βαρύτητα/έκταση= $2,45/$, 3^{ος} βαρύτητα/έκταση= $2,1/2$ και οι αντίστοιχες μέσες τιμές των υπολοίπων 59 διαβητικών= $2,4 \pm 0,4/2,7 \pm 0,6$, p NS [$p=0,7$, $p=0,5$] αντίστοιχα).

Οι επιβαρημένοι με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου διαβητικοί ($n=59$) υπολογίστηκε ότι αντιμετώπιζαν συνολικά 19 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ενός στεφανιαίου συνδρόμου (relative risk= 19,3 – attributable risk= 90,2), απότι οι διαβητικοί ασθενείς ($n=3$), που στερούνταν των επιμέρους τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (incidence rate= 95,2% και 4,8% αντίστοιχα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στεφανιαία νόσος ενός αγγείου ήταν συχνότερη στους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Οι διαβητικοί όμως, είχαν μια στατιστικά σημαντική υπεροχή της νόσου των τριών αγγείων τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες, συγκριτικά με τους υπόλοιπους στεφανιαίους ασθενείς ($p < 0,003$ και $p < 0,002$, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία και δεν αποτέλεσαν έκπληξη.⁷

Η ΣΝ ήταν πιο εκτεταμένη και σοβαρή στους διαβητικούς, δυσχεραίνοντας την επιλογή αντιμετώπισης της (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αγγειοπλαστική), την περαιτέρω ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης αυτών των ασθενών⁸⁻¹⁰.

Το είδος ή ο τύπος της υπογλυκαιμικής αγωγής δε φάνηκε να σχετίζεται με την ηλικία εκδήλωσης, την έκταση ή τη βαρύτητα της ΣΝ.

Αποτελεί κλασική γνώση ότι οποιοδήποτε βαθμού ελάττωση των επιπέδων της HbA_{1c} σχετίζεται με βελτίωση της μακροχρόνιας πρόγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο συνεχόμενος ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος περιορίζει σημαντικά και τις αθηρωματικές βλάβες στο στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο των διαβητικών τύπου II¹¹. Στην παρούσα μελέτη δεν ανέκυψαν σαφή συμπεράσματα από τη διερεύνηση της υπόθεσης, εάν ο αυστηρός έλεγχος

της υπεργλυκαιμίας θα περιορίζε και τις βλάβες των στεφανιαίων αγγείων (outcome), ίσως, λόγω μειονεκτημάτων που αφορούσαν στον τρόπο και το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης (αναδρομική). Υπήρχαν μόνο λίγες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), οι οποίες περιοριζόταν σε μετρήσεις ενός εξαμήνου ή ενός έτους προ του ΟΙΕ.

Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση, από τους περισσότερους συγγραφείς, στη δυσλιπιδαιμία, η οποία συνήθως συνυπάρχει με το ΣΔ και αναφέρεται (συχνά) ότι αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση της ΣΝ σε ασθενείς με αυτήν τη μεταβολική διαταραχή¹². Η άποψη αυτή ενισχύεται και από τα ευρήματα της παρούσας εργασίας. Εξάλλου, πολλές ανακοινωμένες μελέτες παγκοσμίως, συνομολογούν μια θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της κλινικής εμφάνισης της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης. Δεν έχει ωστόσο, διευκρινιστεί ακόμμη, εάν τα τριγλυκερίδια αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση της ΣΝ.¹³

Εκτός όμως από το ενδεχόμενο της λιποστατικής αγωγής, σημαντική παραμένει και η αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, με στόχο $\leq 140/80$ mmHg.

Πρόσφατα, μία ανάλυση υποομάδας 492 διαβητικών που μετείχαν στη μελέτη Syst-Eur, σε σύνολο 4.695 διαβητικών ασθενών, κατέδειξε ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 55%, απότοκο της μειωμένης κατά 63% συχνότητας όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην υποομάδα με τη χαμηλότερη (συστολική κυρίως) αρτηριακή πίεση, μετά από παρακολούθηση περίπου δύο συνεχόμενων ετών¹⁴.

Η παχυσαρκία έχει καταδειχτεί, διεθνώς, ως ένας από τους σοβαρότερους τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία απαντάται πολύ συχνά σε άτομα με διαβήτη τύπου II¹⁵.

Από την επεξεργασία των στοιχείων ενός σχετικού ερωτηματολογίου (με βάση μια τροποποίηση της American Diabetes Association), που αφορούσε στον τρόπο ζωής, τη γνώση και την υιοθέτηση θεμελιωδών υγειαινοδιατητηκών αρχών από τους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης, πριν το καρδιακό σύμβαμα, διαπιστώθηκε ανεπάρκεια εφαρμοσμένης πρωτογενούς πρόληψης, σε ποσοστό 91,9%.

Στις μέρες μας, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη και την προαγωγή της υγείας από τη Γενική Ιατρική. Η εφαρμογή ενός σχεδιασμένου προγράμματος πρόληψης, σε διαβητικούς τύπου II, από λειτουργούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας

υγείας, που θα περιλάμβανε:

- καταπολέμηση της παχυσαρκίας
- διακοπή του καπνίσματος
- υγιεινές διατροφικές συνήθειες
- προσπάθεια αλλαγής του τρόπου συμπεριφοράς
- ρεαλιστικά επιτεύξιμη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας
- συστηματικός προσδιορισμός της αρτηριακής πίεσης ($\leq 140/80$ mmHg)
- συστηματικός προσδιορισμός του αθηρωγενετικού δείκτη
- προσαρμογή προληπτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, αντιοξειδωτικών και αντιπηκτικών παραγόντων
- εντατικοποιημένη θεραπεία / ινσουλινοθεραπεία (σύμφωνα με τις υποδείξεις της DCCT), συχνούς επανέλεγχους και εκπαίδευση των διαβητικών σε θέματα που αφορούν στη νόσο τους¹⁶.

Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, θα μπορούσε να βελτιωθεί την ποιότητα ζωής, τη συχνότητα εκδήλωσης των ΟΙΕ και κατά συνέπεια, το προσδόκιμο επιβίωσης αυτών των ασθενών.¹⁷

Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η βαρύτητα και η έκταση των αθηρωματικών βλαβών του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου, στους διαβητικούς τύπου II, δε σχετιζόταν με το πλήθος ή το είδος των επιμέρους τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που τους συνόδευαν.

Αντίθετα, ο κίνδυνος εκδήλωσης ΟΙΕ φάνηκε να είναι ανάλογος αυτών (στην πλειοψηφία των ασθενών, 79%, για κάθε ηλικία και φύλο) (Εικ. 2).

Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι η έκταση των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία των διαβητικών τύπου II που εμφάνισαν ΟΙΕ, είχε ο-

λοκληρωθεί, κατά κύριο λόγο, στην πλειονότητα των ασθενών, στην πρώτη 10ετία από την εγκατάσταση του ΣΔ (ανεξάρτητα από την ηλικία τους). Αντίθετα από τη βαρύτητα, η οποία φάνηκε ότι επαυξάνει με αρκετά πιο αργούς ρυθμούς κατά την πάροδο των ετών.

Η έλλειψη των επιμέρους τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς που μελετήθηκαν, διαπιστώθηκε ότι μείωσε (κατά 95%) την κλινική εμφάνιση της ΣΝ (relative risk reduction= [0,048/0,95] 0,05), χωρίς όμως η απουσία τους να σημαίνει και πλήρη εξάλειψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υπαινίσσονται ότι οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς τύπου II ευθύνονται κυρίως για την κλινική εκδήλωση των ΟΙΕ, χωρίς να επιδρούν στην έκταση ή στη βαρύτητα των αθηρωματικών βλαβών, ο σχηματισμός και η εξέλιξη των οποίων διέπεται πιθανότατα από κάποιους άλλους παράγοντες, ανεξάρτητους από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Τέλος, καμιά διαφορά ως προς τις παραμέτρους που εξετάστηκαν δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των διαβητικών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυτών με ασταθή στηθάγχη.

Ίσως, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες προκειμένου να εδραιωθούν τα παραπάνω συμπεράσματα. Όμως, έστω και οι υπάρχουσες ενδείξεις καθιστούν αναγκαία την άμεση παρέμβαση των Ιατρών που παρέχουν πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (με ειδικά μελετημένα προγράμματα πρωτογενούς πρόληψης), έχοντας ως κύριο στόχο την απαρέγκλιτη αναστροφή όλων των επιμέρους τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των διαβητικών ασθενών.

Εξάλλου, “κάλλιον το προλαμβάνειν ή το θεραπεύειν”, αποτελεί θεμελιώδη αρχή της Ιατρικής, γνωστή, ήδη, από τον 5ο αιώνα π.Χ.

ABSTRACT

Vitas A. Coronary artery disease in patients with diabetes mellitus II. *Hell Iatr* 2003, 69: 154-159.

Purpose of the present retrospective study was the investigation of the relation between diabetes mellitus type II (DM), as aggravating factor, in the development and appearance of coronary artery disease (CAD). 247 patients were studied 33-72 years, that suffered acute ischemic syndrome (AIS) in the last three-years period (1998-2001). All had



Εικ. 2. Κίνδυνος εκδήλωσης οξέος ισχαιμικού επεισοδίου.

proved CAD. They have been studied by modifiable cardiovascular risk factors (MCRF), the extent and gravity of CAD. The calculation of gravity was achieved with the addition of biggest atheromatic damage (expressed with decimal number) in every of the three main coronary arteries. The estimate of extent was realised with the numerical determination of main suffering coronary vessels. For the statistical analysis we used the Student's t-test, the X^2 and the Z-test methods. The percentage proportion of diabetics type II was found 25.1% of the total patients, 45 was men (73%) and 17 (27%) women. From the analysis of available data it appeared that the diabetics presented globally important increase of MCRF: arterial hypertension ($p < 0.002$), obesity ($p = 0.0003$) and dyslipidemia ($p < 0.00001$), in comparison to the patients without DM. Coronary angiography showed that CAD was more extensive ($2.7 \pm 0.6 / 2 \pm 0.8 - p < 0.006$) and of great gravity ($2,4 \pm 0.4 / 1.7 \pm 0.6 - p < 0.002$) in diabetics type II, in comparison to the remaining coronary patients. Multifactorial statistical analysis showed that the risk of appearance of AIS in diabetics was proportional to their MCRF. The absence of MCRF in three patients with DM type II showed an impressive decrease (relative risk reduction = 0.05) of the clinical appearance of CAD, in these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Bryfogle JM, Bradley RF.* The vascular complication of diabetes mellitus. *Diabetes* 1957, 6: 159-67.
2. *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and glucose tolerance as risk for cardiovascular disease. Framingham Study. *Diabetes Care* 1979, 2: 120-6.
3. *Yano K, McGee D, Rhoads GG.* Glucose intolerance and nine years mortality in Japanese men in Hawaii. *Am J Med* 1982, 72: 71-6.
4. *Βήτας Αθ.* Κάπνισμα και στεφανιαίος κίνδυνος. *Ιατρική Επικαιρότητα* 2001, (5)7: 1572-3.
5. *Manninen VJ.* Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 1993, 269: 3015.
6. *Cariou B, Bonnevie L, Mayaudon H, et al.* Angiographic characteristics of coronary artery disease in diabetic patients compared with matched non-diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2000, 13(3): 134-41.
7. *Conolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al.* Vascular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997, 337: 581-8.
8. *Suselbeck T, Latsch A, Siri H, et al.* Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2001, 88(3): 243-7.
9. *Steffenino G, La Scala E, Riva L, et al.* Coronary angioplasty in diabetic patients. *Ital Heart J* 2002, 3: 9-15.
10. *Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R.* Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002, 74(3): 712-9.
11. *Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, et al.* Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000, 41(6): 978-85.
12. *O' Brien I, Nguyen T, Hallaway B, et al.* HDL Subparticles and coronary artery disease in NIDDM. *Atherosclerosis* 1996, 121: 285-91.
13. *Caziano I, Hennekens C, O' Donnell C, et al.* Fasting Triglycerides High-Density Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation* 1997, 96: 2520-5.
14. *Fasching P.* The elderly treatment with high risk for diabetes mellitus type II. New treatment choices. *Diabetographia* 2000, 25: 8-12.
15. *Egede L, Zheng D.* Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Adults With Diabetes: Prevalence and Missed Opportunities for Physician Counseling. *Arch Intern Med* 2002, 25:162(4): 427-33.
16. *Wilson JD.* Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993, 329: 977-86.
17. *Βήτας Αθ, Ματζινού Δ, Χατζηγελευθερίου Χ, και συν.* Μελέτη των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. *Σύγχρονη Ιατρική Ενημέρωση* 2002, 5: 57-60.

Αλληλογραφία:

Α. Βήτας
Βύρωνος 1Α
661 00 Δράμα

Corresponding author:

Α. Vitas
1A, Vyronos Str.
661 00 Drama
Greece

Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό σε μη ανοσοκατασταλμένο ενήλικα

Δ. Γκισάκης, Ι. Μπαλάνος, Κ. Πασχαλίδης, Α. Καραγιάννης, Β. Περηφάνης, Φ. Χαρσούλης

Β' Προπ. Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ασθενής, άνδρας, 34 ετών, προσήλθε για διερεύνηση πυρετού από 25 ημέρες, ρίγος, εφίδρωση και καταβολή δυνάμεων. Στο ιστορικό του αναφέρεται πολυκυστική νόσος νεφρών και ήπατος, ενώ δεν περιγράφονται ευκαιριακές λοιμώξεις ή λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διόγκωση και ευαισθησία του ήπατος. Οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση και η γGT ήταν αυξημένες και στο περιφερικό αίμα παρατηρήθηκαν άτυπα λεμφοκύτταρα σε ποσοστό 15%. Από τη διερεύνηση για λοιμώδη αίτια πυρετού προέκυψε αύξηση του τίτλου των IgM αντισωμάτων έναντι του CMV. Μετά από δεκαπέντε ημέρες τα επίπεδα του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι του CMV τετρα-

πλασιάστηκαν, στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της πρωτοπαθούς λοίμωξης από CMV. Ο υπόλοιπος έλεγχος για λοίμωξη από ιούς ήταν αρνητικός. Τα συμπτώματα του ασθενούς βελτιώθηκαν και οι τιμές των ηπατικών ενζύμων επανήλθαν προοδευτικά στα φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς θεραπευτική παρέμβαση. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς, έξι μήνες μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο είναι άριστη και ο εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος φυσιολογικός. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η κλινική συνδρομή του πυρετού και της ηπατικής προσβολής οφειλόταν σε λοίμωξη από CMV, σε προηγούμενως υγιή και μη ανοσοκατασταλμένο ενήλικα.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 160 - 162.

Ο κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus, CMV) είναι μέλος της οικογένειας των ερπητοϊών με παγκόσμια κατανομή. Ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των πληθυσμών, αντισώματα έναντι του CMV απαντώνται στο 40-85% των ενηλίκων¹. Ο ιός μετά την πρωτογενή λοίμωξη έχει την ικανότητα να παραμένει σε λανθάνουσα φάση στον οργανισμό του ατόμου για όλη του τη ζωή. Η λοίμωξη από CMV αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν εκδηλώνεται σε άτομα με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας, όπως σε μεταμοσχευθέντες και σε ασθενείς με νεοπλασίες. Σε σχέση με τη μεγάλη επίπτωση του ιού, αναφέρονται πολύ λίγες περιπτώσεις, στις οποίες ο CMV προκαλεί εμφανή νόσο σε μη ανοσοκατασταλμένους ενήλικες. Η περίπτωση που παρουσιάζεται αναφέρεται σε ηπατίτιδα από CMV σε προηγούμενως υγιή ενήλικα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής, άνδρας, 34 ετών, κτηνοτρόφος, διακομίστηκε για διερεύνηση εμπύρετου από 20ημέρου μετά πενθήμερη νοσηλεία του σε περιφερειακό νοσοκομείο. Ο πυρετός εμφανίζε 2-3 κύματα ημερησίως (έως 39,6°C), με μεσοδιαστήματα απυρεξίας και συνοδευόταν από ρίγος, εφίδρωση και έντονη καταβολή δυνάμεων. Στο ιστορικό αναφέρεται πολυκυστική νόσος νεφρών και ήπατος και βρουκέλλωση προ 20ετίας. Δεν περιγράφονται στο παρελθόν ευκαιριακές λοιμώξεις ούτε περιστασιακή ή χρόνια λήψη φαρμάκων. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διόγκωση και ευαισθησία του ήπατος χωρίς συνοδό σπληνομεγαλία ή διόγκωση περιφερικών λεμφαδένων. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν φυσιολογικά (7.200/μl) με σχετική λεμφοκυττάρωση (πολυμορφοπύρηννα 41%, λεμφοκύτταρα 52% με διεγερμένα λεμφοκύτταρα 15%). Η TKE ήταν 19 mm/1h. Οι τρανσαμινάσες ήταν αυξημένες (SGOT 345 IU/L, SGPT 509 IU/L), καθώς και η αλκαλική φωσφατάση (202 IU/L) και η γλουταμυλική τρανσφεράση (158

IU/L). Η γενική ούρων έδειξε ίχνη λευκώματος, 3-4 πυοσφαίρια και 8-10 ερυθρά. Από τον απεικονιστικό έλεγχο, η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική, το υπερηχογράφημα καρδιάς έδειξε φυσιολογική υφή των βαλβίδων, ενώ το υπερηχογράφημα κοιλίας και η αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας ανέδειξαν μόνο κύστες νεφρών και ήπατος, καθώς και νεφρολιθίαση αμφοτερόπλευρα. Το ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με Ga-67, που έγινε για να αποκλειστεί εγκυστωμένη συλλογή στο ήπαρ ή στους νεφρούς δεν ανέδειξε παθολογική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα δύο αυτά όργανα. Δεν παρουσιάστηκαν παθολογικά ευρήματα ούτε στην υπόλοιπη κοιλιά ή στο θώρακα. Πολλαπλές καλλιέργειες αίματος, ούρων, φαρυγγικού επιχρίσματος όπως και οι δοκιμασίες Mantoux, Widal, Wright, Monospot, Coombs για μελιταίο και η επισκόπηση παχιάς σταγόνας αίματος ήταν αρνητικές. Οι θυρεοειδικές ορμόνες του ασθενούς βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν επίσης φυσιολογικός.

Αναμένοντας τους τίτλους των αντισωμάτων έναντι του κυτταρομεγαλοϊού, τοξοπλάσματος, απλού έρπητα, Epstein Barr, ηπατίτιδας Β και C, HIV, Coxsackie B1-B5, Parvo B19, χορηγήθηκε στον ασθενή τριπλό σχήμα αντιβιοτικών, χωρίς να παρατηρηθεί ύφεση του πυρετού. Η κλινική εικόνα δε βελτιώθηκε ούτε με χορήγηση ναπροξένης. Τρεις ημέρες μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών και της ναπροξένης, ο πυρετός υποχώρησε, παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας και προοδευτική επάνοδος των τρανσαμινασών σε φυσιολογικά επίπεδα, εντός 15 ημερών. Από τη διερεύνηση για λοιμώδη αίτια πυρετού προέκυψε αύξηση των IgM αντισωμάτων έναντι του CMV (2,3 UA/ml, Φ.Τ.<0,9 UA/ml), ενώ τα επίπεδα των IgG αντισωμάτων ήταν επίσης αυξημένα (9 UA/ml, Φ.Τ. <6 UA/ml). Θετική ήταν και η δοκιμασία έμμεσου ανοσοφθορισμού για ανίχνευση IgM αντισωμάτων έναντι του CMV σε αραιώση 1/80. Μετά από δεκαπέντε ημέρες, τα επίπεδα των IgG τετραπλασιάστηκαν (34 UA/ml), στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της πρωτοπαθούς λοίμωξης από CMV. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς, έξι μήνες μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο, είναι άριστη και ο εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος φυσιολογικός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πιο συνηθισμένη εκδήλωση της λοίμωξης από CMV σε μη ανοσοκατασταλμένους ενήλικες είναι το σύνδρομο της CMV μονοπυρήνωσης. Ο CMV είναι το πιο συνηθισμένο αίτιο μονοπυρήνωσης σε ασθενείς με απουσία ετερόφιλων αντισωμάτων. Σε μια ανασκόπηση 555 περιπτώσεων μονοπυρήνωσης, η διάγνωση ήταν λοίμωξη από ιό Epstein-Barr (EBV) σε ποσοστό 93%, από CMV σε 6% και από τοξόπλασμα σε 1%².

Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς ενήλικες, με κύρια εκδήλωση παρατεταμένο υψηλό πυρετό (διάρκειας 2-6 εβδομάδων)^{3,4}, που συνοδεύεται από ρίγος και έντονη κακουχία. Μυαλγίες και σπληνομεγαλία παρατηρούνται σχετικά συχνά, αλλά σε αντίθεση με τη μονοπυρήνωση από

EBV, φαρυγγίτιδα⁵ και λεμφαδενοπάθεια⁶ είναι σπάνια. Η λοίμωξη από CMV μπορεί να επιπλέξει σχεδόν κάθε σύστημα του οργανισμού προκαλώντας πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα, κοιλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, μυοκαρδίτιδα.

Το πιο χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα είναι σχετική λεμφοκυττάρωση, με περισσότερο από 10% άτυπα λεμφοκύτταρα^{7,8}. Τα τελευταία είναι ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα με κυτταροτοξικό-κατασταλτικό φαινότυπο⁹. Ετερόφιλα αντισώματα δεν εμφανίζονται. Παρότι σημαντικός ίκτερος δεν παρατηρείται συχνά⁷, μέτρια άνοδος των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης είναι συνηθισμένη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ηπατίτιδα υποχωρεί, χωρίς επιπλοκές, με επάνοδο των λειτουργικών δοκιμασιών του ήπατος στα φυσιολογικά επίπεδα, σε περίπου 70 ημέρες⁷.

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς λοίμωξης επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση IgM αντισωμάτων έναντι του CMV, τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι του CMV, σε δύο διαδοχικά δείγματα αίματος που λαμβάνονται με διαφορά 15 ημερών μεταξύ τους και /ή απομόνωση του ιού με καλλιέργεια⁹⁻¹². Η παρουσία του CMV σε καλλιέργειες δεν επιβεβαιώνει ενεργή νόσο αφού ο ιός μπορεί να απομονωθεί στα ούρα και στο φάρυγγα για αρκετό χρονικό διάστημα μετά τη λοίμωξη¹³.

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν νέες τεχνικές που βοηθούν στη διάγνωση. Η δοκιμασία της CMV αντιγοναιμίας επιτρέπει την ανίχνευση πρωτεϊνών του ιού του περιφερικά αίματος λευκοκύτταρα. Η δοκιμασία έχει τύχει γενικευμένης αποδοχής στη διάγνωση της CMV λοίμωξης στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ενώ μελέτες καταδεικνύουν τη χρησιμότητά της και στα προηγουμένως υγιή άτομα¹⁴. Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) χρησιμοποιείται κατεξοχήν σε άτομα με ανοσολογικές διαταραχές, ενώ ερευνάται η ευαισθησία της και στους μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς¹⁵.

Η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη τις περισσότερες φορές και δε χρειάζεται ειδική θεραπεία. Σε περιπτώσεις ωστόσο βαριάς λοίμωξης από CMV, με προσβολή τελικών οργάνων, έχουν αναφερθεί θετικά κλινικά αποτελέσματα με γκανσικλοβίρη^{16,17} και φουσκάρνιτ¹⁷. Δεν έχει όμως ακόμη γενικευτεί η φαρμακευτική παρέμβαση σε λοιμώξεις από CMV σε προηγουμένως υγιή άτομα, καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες σειρές που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητά της, ενώ απομένει να

καθοριστούν η διάρκεια της θεραπείας και η δολογία των φαρμάκων.

Ο ασθενής που παρουσιάστηκε πληρεί τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση της CMV λοίμωξης, ενώ ταυτόχρονα δεν προκύπτει, από το ιστορικό αλλά και τη διερεύνηση που έγινε, κάποια αιτία ανοσοκαταστολής. Συμπερασματικά, η λοίμωξη από CMV μπορεί να εκδηλωθεί, κλινικά, σε προηγουμένως υγιείς ενήλικες και παρά τη σπανιότητά της, πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση ενός εμπύρετου υπό διερεύνηση.

ABSTRACT

Gkissakis D, Balanos I, Paschalidis K, Karayiannis A, Perifanis B, Harsoulis F. Hepatitis from cytomegalovirus (CMV) in an immunocompetent patient. *Hell Iatr* 2003, 69: 160-162.

A 34-year old man presented with fever during the last 25 days, rigor and malaise. In his medical history he had polycystic kidney and liver disease and he was not taking any medication. On examination he had palpable and tender liver. His liver enzymes and γGT were raised and he had 15% atypical lymphocytes on peripheral blood smears. Serologic testing revealed CMV-specific IgM antibodies. Fifteen days later there was a fourfold increase in CMV-specific IgG titers, which confirmed the diagnosis of primary CMV infection. The symptoms, the clinical signs and the laboratory abnormalities improved gradually without therapeutic intervention. Six months later the patient was in perfect health.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Krech U.* Complement-fixation antibodies against CMV in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 1973, 49: 103-6.
2. *Evans AS.* Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 1978, 276: 325-39.
3. *Klemola E, Kaariainen L.* CMV as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 1965, 2: 1099-102.
4. *Jordan MC, Rousseau WE, Stewart JA, et al.* Spontaneous CMV mononucleosis: Clinical and laboratory observations in nine cases. *Ann Intern Med* 1973, 79: 153-60.

5. *Begovac J, Soldo I, Presecki V.* CMV mononucleosis in children compared with the infection in adults and with Epstein-Barr virus mononucleosis. *J Infect* 1988, 17: 121-5.
6. *Porath A, Schlaeffer F, Sarov I, Keynan A.* CMV mononucleosis: A report of 70 patients in a community hospital. *Isr J Med Sci* 1987, 23: 268-73.
7. *Cohen JJ, Corey GR.* CMV infection in the normal host. *Medicine* 1985, 64: 100-14.
8. *Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al.* Clinical and laboratory evaluation of CMV-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine* 1986, 65: 124-34.
9. *Hirsch Martin.* Cytomegalovirus infection. In: *Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, eds.* Harrison's principles of internal medicine. New York, Saint Louis: Mc Graw-Hill, inc, 1994: 794-7.
10. *Rubin RH.* Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993, 44: 221-36.
11. *Farrugia E, Schwab TR.* Management and prevention of CMV infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992, 67: 879-90.
12. *Chou S.* Newer methods for diagnosis of CMV infection. *Rev Infect Dis* 1990, 12S: S727-36.
13. *Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, et al.* Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1993, 118: 12-7.
14. *Lesprit P, Scieux C, Lemann M, et al.* Use of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 646-50.
15. *Revello MG, Zavattoni M, Sarasini, et al.* Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: prognostic implications for pregnancy. *J Infect Dis* 1998, 177: 1170-5.
16. *McCormack JG, Bowler SD, Donnelly JE, Steadman C.* Successful treatment of severe cytomegalovirus infection with ganciclovir in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 1007-8.
17. *Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA.* Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 52-6.

Αλληλογραφία:

Δ. Γκισάκης
Ελένης Θεοδωρίδη 1
546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Gissakis
1, Elenis Theodoridi Str.
546 42 Thessaloniki
Greece

Νόσος Kikuchi-Fujimoto: μία σπάνια αιτία λεμφαδενοπάθειας

Π. Νικολαΐδης¹, Α. Σοφός¹, Β. Καλούτση², Α. Τσώνα¹, Π. Κολλάρας¹,
Σ. Μεταλλίδης¹, Ε. Κουμεντάκη¹, Αχ. Τουρκαντώνης¹

¹ Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Γυναίκα, 27 ετών, προσήλθε για διερεύνηση ασυμπτωματικής λεμφαδενοπάθειας από μηνός. Η κλινική εξέταση ανέδειξε τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος δεν ήταν αποκαλυπτικός. Η διάγνωση τέθηκε με βιοψία λεμφαδένα, η οποία έδειξε νεκρωτική ιστοκυτταρική λεμφαδενίτιδα (νόσος Kikuchi).

Συμπερασματικά, η νόσος Kikuchi-Fujimoto, είναι μια καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα και πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της λεμφαδενοπάθειας.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 163 - 166.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Kikuchi-Fujimoto ή ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα, είναι μία μορφή νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας που είναι ευρέως γνωστή στην Ιαπωνία, αλλά σχεδόν άγνωστη στους περισσότερους κλινικούς ιατρούς της Ευρώπης και της Αμερικής. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένες σε μεμονωμένα περιστατικά.

Η νόσος είναι καλοήθης, αυτοϊώμενη λεμφαδενοπάθεια. Αναφέρονται περιπτώσεις που είχαν διαγνωστεί λανθασμένα, κλινικά και ιστολογικά, ως λέμφωμα ή συστηματικός ερυθθηματώδης λύκος. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς τέθηκαν άσκοπα σε αγωγή με αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά ή στεροειδή.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 27 ετών, με ελεύθερο ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία λόγω ανώδυνης τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας από μηνός. Η ασθενής δεν ανέφερε συνοδό συμπτωματολογία.

Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν διογκωμένοι

τραχηλικοί λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα, διαμέτρου 2 cm, σκληροί και ανώδυνοι. Από την υπόλοιπη κλινική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: αιματοκρίτη 37%, αιμοσφαιρίνη 12,2 g/dl, λευκά 4.000/μl (Π 50%, Λ 42%, Μ 6,5%), αιμοπετάλια: 190.000/μl, ΤΚΕ 50, CRP 1,8 mg/dl, ουρία 32 mg/dl, κρεατινίνη 0,8 mg/dl, SGOT 30 U/L, SGPT 35 U/L, γ-GT 35 U/L, LDH 150 U/L, αλκαλική φωσφατάση 105 U/L, χολερυθρίνη 0,6 mg/dl, ουρικό οξύ 5,1 mg/dl, λευκώματα 7,0 g/dl, λευκωματίνες 3,3 g/dl, σφαιρίνες 3,7 g/dl, χοληστερίνη 150 mg/dl, τριγλυκερίδια 110 mg/dl, κάλιο 4,0 meq/l, νάτριο 139 meq/l, ασβέστιο 9,4 mg/dl, PT 11,8 sec, PTT 27 sec, γενική ούρων φυσιολογική, ρευματοειδής παράγοντας <20, IgG 11,8 g/l, IgA 20,2 g/l, IgM 1,38 g/l, C₃ 1,1 g/l, C₄ 0,54 g/l, αντιπυρηνικά αντισώματα αρνητικά.

Ο έλεγχος για αντισώματα έναντι τοξοπλάσματος, ιού Epstein Barr, CMV, Bartonella, HIV ήταν αρνητικός.

Από τη μελέτη της αξονικής τομογραφίας τραχήλου παρατηρήθηκαν τραχηλικοί λεμφαδένες άμφω, διαμέτρου περίπου 2 cm. Στην αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας δεν παρατηρήθηκαν παθολογικοί λεμφαδένες.

Η δοκιμασία φυματίνης ήταν αρνητική.

Έγινε βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα και η ιστολογική εξέταση έδειξε μερική κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής του, λόγω παρουσίας σχετικά περιγραπτών παραφλοιωδών βλαβών. Αυτές αποτελούνταν από μεγάλα άτυπα μονοπύρη-

να κύτταρα, ιστοκύτταρα και καρουορηκτικά πυρηνικά αποτρίμματα, με συνοδό νέκρωση, πηκτικού τύπου (Εικ. 1). Τόσο τα ιστοκύτταρα όσο και τα μεγάλα μονοπύρνα κύτταρα έδειξαν σαφή θετικότητα στην ανοσοϊστοχημική χρώση με το CD68 αντιγόνο (Εικ. 2), ενώ ήταν αρνητικά στους μυελικούς και λεμφοκυτταρικούς δείκτες. Από τα ευρήματα αυτά τέθηκε η διάγνωση της νεκρωτικής ιστοκυτταρικής λεμφαδενίτιδας του Kikuchi.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

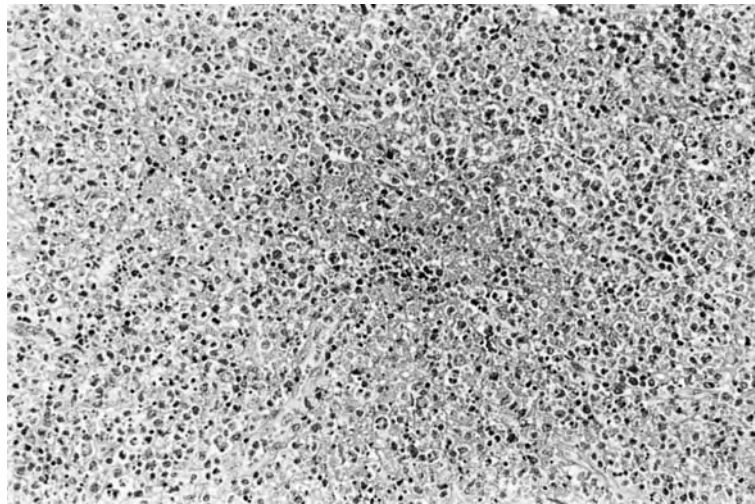
Το 1972, στην Ιαπωνία, οι παθολογοανατόμοι Kikuchi και Fujimoto περιέγραψαν, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον, ένα καλοήθες, αυτοϊώμενο σύνδρομο νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας με χαρα-

κτηριστική ιστολογική εικόνα^{1,2}.

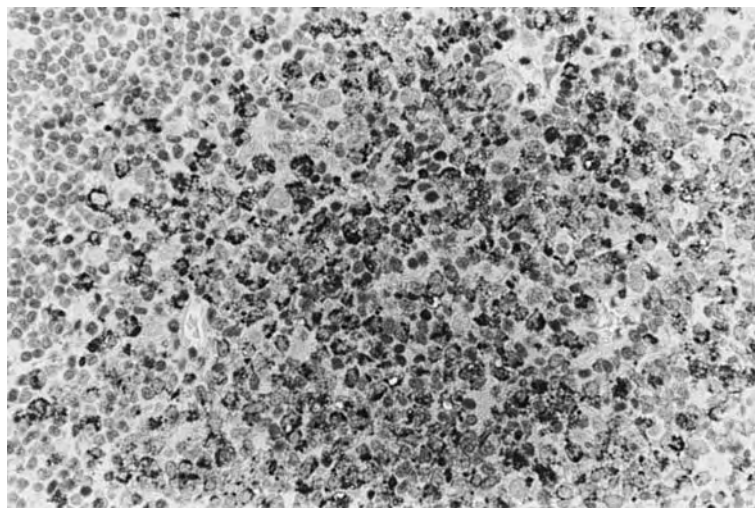
Οι πρώτες αναφορές της νόσου εκτός Ιαπωνίας εμφανίσθηκαν το 1982 στο Ιράν, την Ισπανία, την Ιταλία και τη Νότια Κορέα³. Ακολούθως το 1983 περιγράφηκαν από τους Turner και συν. εικοσιδύο περιστατικά στις ΗΠΑ⁴.

Η ιστοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα του Kikuchi είναι μία σπάνια μορφή λεμφαδενίτιδας, η οποία προσβάλλει νεαρούς ενήλικες, με μέσο όρο ηλικίας τα τριάντα έτη. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες με αναλογία 4:1⁵.

Η νόσος είναι καλοήθης, αυτοϊώμενη, με μέση



Εικ. 1. Περιοχή νέκρωσης με άφθονα πυρηνικά αποτρίμματα, ιστοκύτταρα και μεγάλα μονοπύρνα κύτταρα H + E × 200.



Εικ. 2. Κυτταροπλασματική χρώση ιστοκυττάρων και μονοπύρνων κυττάρων. Ανοσοϊστοχημική χρώση CD68 × 400.

διάρκεια νόσησης τρεις μήνες, ενώ αναφέρονται υποτροπές της νόσου σε ποσοστό 3-4%^{6,7}.

Η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η ασυμπτωματική λεμφαδενίτιδα, η οποία κατά το μεγαλύτερο ποσοστό (77%) εντοπίζεται στην τραχηλική χώρα, όπως και στη δική μας περίπτωση, ενώ σε ποσοστό που κυμαίνεται μέχρι 22% παίρνει τη μορφή της γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας. Στο 33% των ασθενών η λεμφαδενίτιδα συνοδεύεται από πυρετό. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία εμφανίζονται σε ποσοστό μικρότερο από 10%. Σε αρκετές περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται ως εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας⁸⁻¹⁰.

Ο εργαστηριακός έλεγχος, συνήθως, αποκάλυπτει λευκοπενία με λεμφοκυττάρωση και αυξημένη ΤΚΕ.

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι άγνωστη. Ενοχοποιούνται διάφοροι αταξινόμητοι ιοί, διότι, σε πολλές περιπτώσεις προηγείται λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, σε συνδυασμό με τη λεμφοκυττάρωση, τη μη ανταπόκριση στα αντιβιοτικά και μια εποχιακή κατανομή της νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις η λεμφαδενίτιδα του Kikuchi έχει συνδεθεί με λοίμωξη από τοξόπλασμα, γερσίνια, και τους ιούς Epstein Barr και παραϊνφλουέντζας¹¹⁻¹³. Άλλοι ερευνητές, όπως οι Imamura και συν., υποστηρίζουν την άποψη ότι η νόσος μπορεί να είναι μια αυτοάνοση κατάσταση, που μοιάζει με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και οφείλεται σε διέγερση και μεταμόρφωση των λεμφοκυττάρων, υπό την επίδραση κάποιων ιών¹⁴.

Από κλινική άποψη, απαιτείται διαφορική διάγνωση από το λέμφωμα, την κακοήγη ιστοκυττάρωση, την τοξοπλάσμωση, τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, τη φυματίωση, τη νόσο εξ' ονύχων γαλής, το AIDS και το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με βιοψία λεμφαδένα και την ιστολογική εξέταση, η οποία αποκάλυπτει τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα της νόσου, που είναι οι νεκρώσεις με τα πυρηνικά αποτρίμματα, ιδιαίτερα στις παραφλοιώδεις περιοχές και τα άφθονα ιστοκύτταρα με μονοκυτταροειδείς, εν μέρει, χαρακτήρες, όπως και στην παρούσα περίπτωση.

Συμπερασματικά, θα πρέπει να συμπεριλάβουμε τη νόσο του Kikuchi στη διαφορική διάγνωση, τόσο της ασυμπτωματικής λεμφαδενοπάθειας, όσο και του εμπυρέτου αγνώστου αιτιολογίας με συνοδό λεμφαδενοπάθεια, ιδίως στους νεαρούς ασθενείς. Η έγκαιρη βιοψία λεμφαδένα θέ-

τει τη διάγνωση και προλαμβάνει επιπλέον διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς, που ταλαιπωρούν ασθενείς και ιατρούς.

ABSTRACT

Nikolaidis P, Sofos A, Kaloutsi V, Tsona A, Kollaras P, Metallidis S, Koumentaki E, Tourkantonis Ach. Kikuchi-Fujimoto disease: A rare cause of lymphadenitis. Hell Iatr 2003, 69: 163-166.

A 27 years old female patient presented with lymphadenopathy, one month ago. She had no other symptoms. Examination at the time revealed cervical lymphadenopathy. The laboratory exams and the computer tomography of thorax and abdomen gave no evidence of disease. Biopsy of a lymph node was performed and the diagnosis of Kikuchi's disease was made. In conclusion, Kikuchi-Fujimoto disease is a benign, self-limited histiocytic necrotizing lymphadenitis and it must be included in the differential diagnosis of lymphadenopathy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Kikuchi M.* Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972, 35: 379-80 (in Japanese).
2. *Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K.* Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: A new clinicopathological entity. *Naika* 1972, 20: 920-7 (in Japanese).
3. *Pileri S, Kikuchi M, Helbron D.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A* 1982, 395: 257-71.
4. *Turner RR, Martin J, Dorfman RF.* Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983, 7: 115-23.
5. *Dorfman RF, Berry GJ.* Kikuchi's necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988, 5: 329.
6. *Tsang WYW, Chan KC, Ng CS.* Kikuchi's lymphadenitis: a morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol.* 1994, 18(3): 219-31.
7. *Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, et al.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis: clinicopathologic, immunologic and HLA typing study. In: Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, eds. *Lymphoid Malignancy: Immunocytology and Cytogenetics.* New York: Fields and Wood 1990: 251-7.
8. *Pearl D, Strauchen JA.* Kikuchi's disease as a cause of fever of unknown origin. *N Engl J Med* 1989, 320: 1147-8.
9. *Bailey EM, Klein NC, Cunha BA.* Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989, ii: 986.

10. *Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ.* Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996, 171: 401-5. structural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982, 107: 292-9.
11. *Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H.* Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch [A]* 1977, 376: 247-53. *Αλληλογραφία:*
Π. Νικολαΐδης
Σόλωνος 40
546 44, Θεσσαλονίκη
12. *Eizuru Y, et al.* Human Herpes virus 6 in lymph nodes. *Lancet* 1989, i: 40.
13. *Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH.* Immunehistology and etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis: Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983, 7: 825-39. *Corresponding author:*
P. Nikolaidis
40, Solonos Str.
546 44, Thessaloniki
Greece
14. *Imamura M, Ueno H, Matsumura A, et al.* An ultra-

Αυτόματη ρήξη επιθηλιακής κύστης σπληνός σε άτομο τρίτης ηλικίας

Χ. Σπυρίδης, Α. Ντίνας, Γ. Σφυρόερας, Α. Βράντζας,
Σ. Αλ Μουραμπί, Θ. Γερασιμίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς 70 ετών ο οποίος προσήλθε στην εφημερία με εικόνα οξείας κοιλίας. Ο ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο όπου διαπιστώθηκε εκτεταμένη ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Αφού πραγματοποιήθηκαν οι απαραίτητοι χειρουργικοί χειρισμοί, ανευρέθηκε το αίτιο της αιμορραγίας, το οποίο ήταν ρήξη σπληνός. Διενεργήθηκε σπληνεκτομή και στη συνέχεια ο ασθενής ανένηψε χωρίς άλλα ιδιαίτερα προβλήματα. Η παθολογοανατομική έκθεση του σπληνός, ανέ-

φερε ότι παρατηρήθηκε κυστικό μόρφωμα με χαρακτηριστικές επιθηλιακής κύστης. Από το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς δεν προέκυψε συσχέτιση της ρήξης σπληνός με κάκωση ή άλλη πάθηση. Συμπεραίνεται ότι πρόκειται λοιπόν για αυτόματη ρήξη σπληνός. Το γεγονός ότι η επιθηλιακή κύστη είναι σπάνιο εύρημα¹ σε άτομα αυτής της ηλικίας, αποτέλεσε το κίνητρο της παρουσιάσής μας.
Ελλην Ιατρ 2003, 69: 167 - 169.

Περιστατικά οξείας κοιλίας σε ημέρες γενικής εφημερίας αποτελούν συχνό φαινόμενο το οποίο έχει απασχολήσει εκατοντάδες χειρουργών σε όλα τα Τ.Ε.Π. όλων των βαθμίδων περίθαλψης. Η οξεία κοιλία είναι πάντοτε μια πρόκληση για τον γενικό χειρουργό, γιατί μέσα σε στενά χρονικά όρια, και πολλές φορές χωρίς τη συνδρομή άλλων ειδικοτήτων ή ειδικών απεικονιστικών εξετάσεων, θα πρέπει να αποφασίσει για το αν πρέπει ή όχι να προχωρήσει σε χειρουργική επέμβαση.

Όπως είναι γνωστό, ως οξεία κοιλία χαρακτηρίζεται κάθε επείγουσα ενδοκοιλιακή κατάσταση, που απαιτεί συνεχή παρακολούθηση από χειρουργό και πολλές φορές χειρουργική αντιμετώπιση.

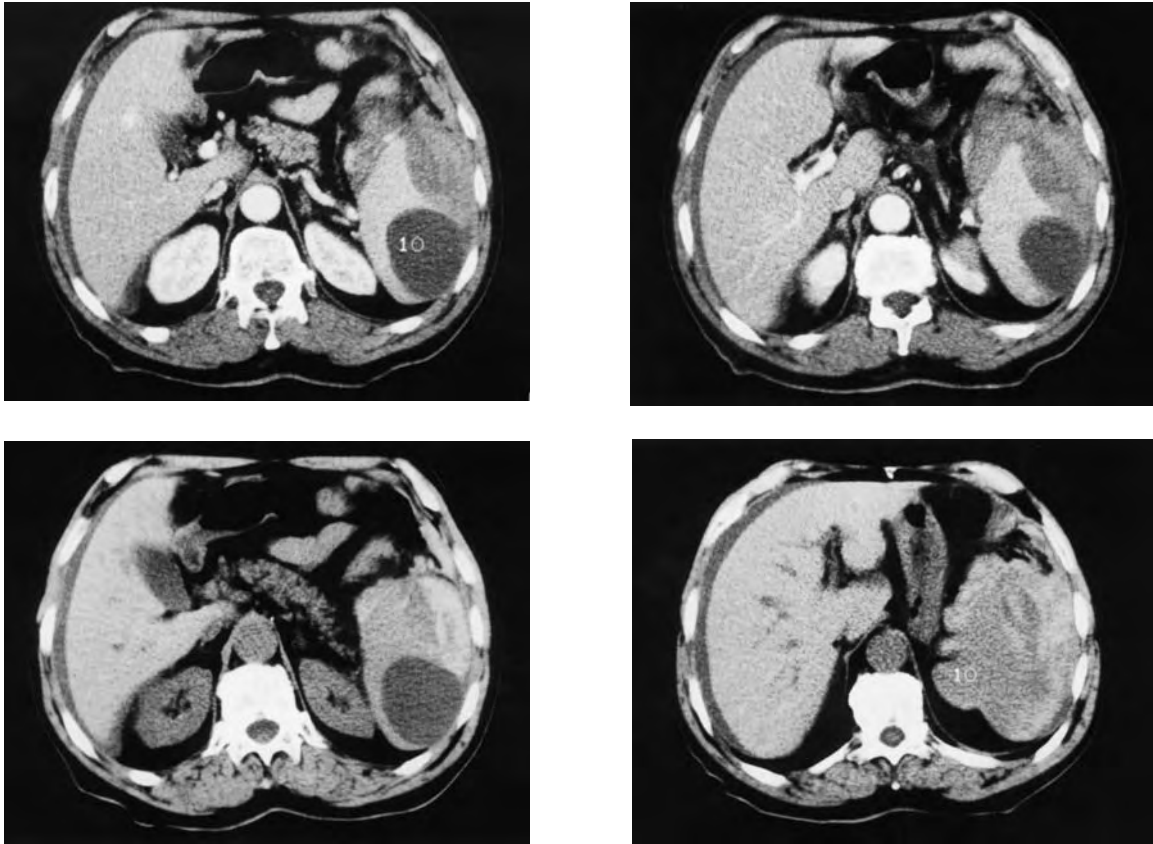
Κατά συνέπεια με τον όρο οξεία κοιλία περιλαμβάνονται ενδοκοιλιακές φλεγμονές, διατρήσεις κοίλων σπλάχνων, αιμορραγίες από το πεπτικό, ρήξεις παρεγχυματωδών οργάνων, ο ειλεός, οξεία αγγειακά συμβλήματα όπως θρόμβωση ή εμβολή ενδοκοιλιακών αγγείων, ρήξεις αορτικών ανευρυ-

σμάτων, διαχωριστικά ανευρύσματα κ.ά. Όπως γίνεται κατανοητό μεταξύ των παθήσεων που μπορούν να προκαλέσουν οξεία χειρουργική κοιλία είναι και οι ρήξεις σπληνός προκαλώντας ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας ηλικίας 70 ετών προσήλθε στα Τ.Ε.Π. του νοσοκομείου μας σε ημέρα γενικής εφημερίας με έντονο και διάχυτο κοιλιακό άλγος. Ο ασθενής ανέφερε ότι είχε ενοχλήματα κατά τον τελευταίο μήνα των οποίων η ένταση κορυφώθηκε δραματικά λίγες ώρες πριν την προσέλευσή του στο νοσοκομείο. Η κλινική εξέταση έδειξε διάχυτη σύσπαση της κοιλίας. Δε διαπιστώθηκαν αντικειμενικά σημεία κάκωσης σε όλη την κοιλία όπως επίσης στο αριστερό υποχόνδριο. Από την ακρόαση προέκυψε εξασθένηση των εντερικών ήχων. Παρατηρήθηκε υπερευαισθησία στον αριστερό ώμο (σημείο Kehr) και ταχυκαρδία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος έδειξε μικρού βαθμού ανύψωση του αριστερού ημιαφράγματος. Στη συνέχεια ο ασθενής υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας το πόρισμα της οποίας είναι ευμεγέθης σπλήνας με ει-



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας. Εμφανής η παρουσία ευμεγέθους σπλήνα με εικόνα ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας καθώς και παρουσία κυστικού μορφώματος στο κάτω χείλος αυτού (10).

κόνα ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας (Εικ. 1) καθώς και παρουσία ασκίτικού υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, στο δουλγασσειο χώρο και περιηπατικά. Επίσης παρατηρείται ασαφολοποίηση των εντερικών ελίκων που είναι σε επαφή με τον κάτω πόλο του σπληνός.

Υστερα από απαιτούμενη προετοιμασία, ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο όπου υπό γενική αναισθησία πραγματοποιείται ερευνητική λαπαροτομία και σπληνεκτομή. Η μακροσκοπική περιγραφή της παθολογοανατομικής έκθεσης έδειξε σπλήνα βάρους 165 γρ. και διαστάσεων 12 x 9 x 3 εκ. στην επιφάνεια του οποίου παρατηρείται ρήξη μήκους 5 εκ. Κατά τις διατομές ανευρίσκεται κυστικό μόρφωμα διαμέτρου 5 εκ. κενού περιεχομένου με λεία επιφάνεια. Τα μικροσκοπικά ευρήματα περιγράφουν κύστη που εμφανίζει χαρακτηρισες επιθηλιακής κύστης. Τομές από άλλες θέσεις έδειξαν αιμορραγικές διαποτίσεις καθώς και διάταση κολποειδών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με τον όρο ρήξη του σπλήνα χαρακτηρίζεται κάθε λύση της συνέχειας της κάψας, του παρεγχύματος ή της αγγείωσης του σπλήνα. Διακρίνεται ανάλογα με την παθογένεια, σε τραυματική, ιατρογενή και αυτόματη².

Οι αποκαλούμενες αυτόματες ρήξεις σπληνός

μπορούν να παρουσιαστούν ακόμη και με τραυματισμούς ελάχιστης βαρύτητας (βήχας, έμετοι, απότομες κινήσεις, βίαιη ψηλάφηση) λόγω θλάσης της κάψας, που έχει ήδη αποκολληθεί εξαιτίας του αιματώματος. Πιθανολογείται ότι στην περίπτωσή μας, εκλυτικό αίτιο είναι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μετά από παρατεταμένο ξηρό βήχα λόγω βρογχικού άσθματος.

Το φαινόμενο εμφανίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια παθήσεων που προκαλούν σπληνομεγαλία ποικίλης αιτιολογίας όπως η συμφρορητική σπληνομεγαλία, το σπληνικό έμφρακτο, ο καρκίνος του σπληνός, η αμυλοείδωση, η κύστη, η ψευδοκύστη, η λοιμώδης μονοπυρήνωση, νεοπλασίες μεταξύ των οποίων λεμφώματα και λευχαιμίες, η μυελοειδής μεταπλασία στη μυελοσκλήρυνση (στο παρελθόν ήταν αρκετά συχνή στην ελονοσία) κ.ά.

Η ρήξη του σπλήνα προκαλεί ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία και αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα εξαιρώντας το όργανο, οδηγεί τον ασθενή στο θάνατο. Είναι συχνή σε μεγάλους τραυματισμούς (τροχαία, πτώσεις από ύψος κ.τ.λ.). Καταστάσεις που μπορούν να παρουσιάσουν εικόνα όμοια με τα

νεοπλάσματα είναι οι κύστεις. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κύστεων και όγκων του σπλήνα κατά Fowler (τροποποίηση κατά Martin) διακρίνονται σε δύο τύπους: στις πρωτοπαθείς κύστεις που με τη σειρά τους διακρίνονται σε παρασιτικές και μη παρασιτικές⁵ και στις δευτεροπαθείς. Από τις παρασιτικές η εχινοκοκκική κύστη είναι η πιο συχνή.

Οι κύστεις επίσης μπορούν να ταξινομηθούν βασιζόμενοι όχι μόνο στην αιτιολογία τους αλλά και στην παρουσία ή απουσία επιθηλίου. Έτσι διακρίνονται σε αληθείς ή κύριες και δευτερεύουσες ή ψευδείς. Οι ψευδείς αποτελούν περίπου το 75% των μη παρασιτικών κύστεων του σπλήνα⁵. Το τοίχωμά τους αποτελείται από ένα παχύ στρώμα κολлагόνου στο οποίο υπάρχουν ιζήματα ασβεστίου χωρίς επιθηλιακή διαστρωμάτωση. Το περιεχόμενό τους αποτελείται από ένα μείγμα αίματος και νεκρωτικών συντριμμάτων⁷. Στην πλειοψηφία τους είναι μονήρεις και ασυμπτωματικές. Μπορεί να είναι μετατραυματικές (αιμορραγικές ή ορογόνες), εκφυλιστικές (έμφρακτες) ή φλεγμονώδεις.

Οι αληθείς ή κύριες κύστεις παρατηρούνται συνήθως σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες. Είναι συνήθως μονήρεις αλλά μερικές φορές μπορεί να είναι και πολλαπλές. Περιπτώσεις έχουν ακόμη περιγραφεί σε επικουρικούς σπλήνες. Μικροσκοπικά το τοίχωμά τους αποτελείται από κυλινδρικό, κυβοειδές ή πλακώδες επιθήλιο. Η ιστογένεσή τους είναι άγνωστη, πιθανολογείται ότι δημιουργούνται από εγκλεισμούς κατά την διάρκεια της εμβρυολογικής καταβολής του σπληνός. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι επιθηλιακές κύστεις είναι ευμεγέθεις και χρήζουν σπληνεκτομής.

Συμπερασματικά σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, παρατηρήσαμε ότι οι περιπτώσεις αληθών σπληνικών κύστεων είναι αρκετά σπάνιες. Ο συνδυασμός όμως αυτόματης ρήξης σπληνός σε άτομα τρίτης ηλικίας, όπως της περιπτώσεώς μας, με ταυτόχρονη παρουσία επιθηλιακής κύστης είναι ακόμη πιο σπάνια. Η χρήση των απεικονιστικών μεθόδων όπως το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία^{7,2} είναι ουσιαστική για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Μάλιστα η ευρύτερη χρήση των υπέρηχων παγκοσμίως έχει αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης των σπληνικών κύστεων κατά 1%⁸.

Η θεραπεία εκλογής των σπληνικών κύστεων είναι η σπληνεκτομή, ολική ή μερική⁶. Αυτό εξαρτάται από το μέγεθός τους, τον κίνδυνο επαπειλούμενης ρήξης και φυσικά αν συνοδεύονται από ενδοκοιλιακή αιμορραγία, όπου η ολική σπληνεκτομή είναι επιβεβλημένη.

ABSTRACT

Spiridis Ch, Dinas A, Sfireoras G, Brantzas A, Al Mogrambi S, Gerasimidis Th. Spontaneous rupture of an epithelial cyst of the spleen in an elderly. Hell Iatr 2003, 69: 167-169.

We report a case of a 70 year old male patient who was admitted to the emergency room with acute abdomen. The patient underwent an exploratory laparotomy where massive haemorrhage was found due to spleen rupture. Splenectomy was performed and postoperative recovery was uneventful. The histopathological examination of the spleen revealed the characteristics of an epithelial cyst. Based on the patient's history there was no correlation of the rupture with injury or other disease. We therefore concluded that this was a spontaneous rupture of the spleen. The fact that an epithelial cyst in the elderly is rare, prompted us to report the case.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Piccioli R, Valenti L, Rumi A, Re P. A case of epithelial cyst of the spleen. *Chir. Ital* 1998, 40 (4-5): 313-8.
2. Gidaro GS. Cystic splenic disease of surgical interest. *G Chir* 1997, 18 (10): 555-9.
3. Colovic R, Perisic-Savic M, Jancic-Zguricas M. Epidermoid cyst of the spleen. *Srp Arh Celok Lek* 1992, 120 (1-2): 61-4.
4. Dillemans B, Mottrie A, Decoster M, Gruwez JA. Epidermoid cysts of the spleen. *Acta Chir Belg* 1993, 93 (6): 265-7.
5. Gaudio M, Brizio R, Medri L, et al. Epidermoid cyst of the spleen. Presentation of a case. *Pathologica* 1990, 82 (1080): 465-70.
6. Cabano F, Rondone I, Venegoni A, De Medici A. Epithelial cysts of the spleen. *Minerva Chir* 1992, 31: 47(20) : 1653-6.
7. Burring KF. Epithelial (true) splenic cysts. Pathogenesis of the mesothelial and so called epidermoid cyst of the spleen. *Am J Surg Pathol* 1998, 12 (4): 275-81.
8. Klee FE, Osswald BR, Wysocki S. Splenic cyst-a classical "incidental finding". *Zentralbl Chir* 1996, 121 (10): 805-16.
9. Simmons TC. Traumatic pseudocyst of the spleen. *J Natl Med Assoc* 1990, 82(10): 727-9.

Αλληλογραφία:

X. Σπυρίδης
Βούλγαρη 33
542 49, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ch. Spiridis
33, Voulgari Str.
542 49, Thessaloniki
Greece