

# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 70 • Τεύχος 3  
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2004

---

## Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	149	<b>Σύγχρονες απόψεις για την παθογένεια της αρτηριοσκληρωτικής νόσου: Ο ρόλος των μηχανισμών ανοσίας</b> <i>Γ. Καμπάκης, Χ. Τσιγάλου</i>
	175	<b>Η κατάθλιψη στη νόσο Alzheimer. Ερευνητικά δεδομένα και ερμηνευτικές υποθέσεις</b> <i>Ι. Νηματούδης, Ν. Βλαϊκίδης</i>
	185	<b>Νέα και επανεμφανιζόμενα ιογενή λοιμώδη νοσήματα</b> <i>Φ. Φραντζίδου-Αδαμοπούλου</i>
	194	<b>Διατροφή αθλητών: μια σύγχρονη θεώρηση εν όψει των Ολυμπιακών Αγώνων του 2004</b> <i>Δ. Αναστασίου, Κ. Χαραλαμπόπουλος</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	202	<b>Έλεγχος της εγκυρότητας της διάγνωσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας</b> <i>Α. Σιγλετίδης, Δ. Χλωρός, Ν. Χατζηδημητρίου, Π. Χατζηηλιάδης, Ν. Πρωτόπαππας, Δ. Σπυράτος, Ο. Χαραλαμπίδου, Δ. Πελαγίδου, Η. Ζάρβαλης, Δ. Πατάκας</i>
	209	<b>Το ινωδογόνο και τα D-dimers σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με ή χωρίς πολυερυθραιμία</b> <i>Γ. Ηλονίδης, Γ. Ανωγειανάκης, Ε. Μανδαλά, Ι. Γιαβάξης, Ε. Θεοφιλογιαννάκος, Π. Γλουφτσιός, Α. Ανωγειανάκη, Π. Τσεκούρα, Κ. Αρβανιτάκης</i>
	215	<b>Ελκώδης κολίτιδα: Επιπλοκές και λειτουργική έκβαση της ειλεοηκυθοπρωκτικής αναστόμωσης (εμπειρία 15-ετίας)</b> <i>Β. Νάτσικας, Χ. Σέμογλου, Κ. Τρυγώνης, Ι. Μικρού, Ε. Γιαννούλης, Β. Δαλαΐνας</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	224	<b>Μυοκαρδιοπάθεια από ταχυαρρυθμία</b> <i>Χρ. Λαφάρας, Α. Κοντοβός, Θ. Μπισχινιώτης</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	229	<b>Έλεγχος αποτελεσματικότητας φαρμάκου από τον Γαληνό</b> <i>Δ. Καραμπερόπουλος, Α. Οικονομοπούλου</i>

# Helliniki Iatriki

Volume 70 • No 3  
July – September 2004

---

## Contents

<i>Brief reviews</i>	149	<b>Current opinions for the pathogenesis of atherosclerosis . The role of immunity mechanisms</b> <i>Kambakis GP, Tsigalou CK.</i>
	175	<b>Depression in patients with Alzheimer disease. Investigation data and interpretation hypotheses</b> <i>Nimatoudis J, Vlaikidis N.</i>
	185	<b>New and reemerging viral infections</b> <i>Frantzidou-Adamapoulou F.</i>
	194	<b>Athletes's alimentation: a current approach in view of the Olympic Games of 2004</b> <i>Anastasiou D, Charalambopoulos K.</i>
<i>Investigative papers</i>	202	<b>Control of the validity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease diagnosis</b> <i>Sichletidis L, Chloros D, Chatzidimitriou N, Chatziiliadis P, Protopappas N, Spiratos D, Charalambidou O, Pelagidou D, Zarvalis H, Patakas D.</i>
	209	<b>Fibrogen and D-dimers in chronic obstructive pulmonary disease patients with or without secondary erythrocytosis</b> <i>Ilonidis G, Anogianakis G, Mandala E, Giavazis I, Theofilogiannakos E, Glouftsios P, Anogianaki A, Tsekoura P, Arvanitakis C.</i>
	215	<b>Ulcerative Colitis: Complication and functional outcome of ileal pouch-anal anastomosis: A 15-year experience</b> <i>Natsikas B, Semoglou Ch, Trygonis C, Mikrou J, Gianoulis E, Dalainas B.</i>
<i>Cases report</i>	224	<b>Tachycardia-induced cardiomyopathy</b> <i>Lafaras C, Kontovos L, Bischiniotis T.</i>
<i>Special article</i>	229	<b>Drug efficacy control by Galen</b> <i>Karaberopoulos D, Economopoulou A.</i>

## Σύγχρονες απόψεις για την παθογένεια της αρτηριοσκληρυντικής νόσου: Ο ρόλος των μηχανισμών ανοσίας

Γεώργιος Καμπάκης<sup>1</sup>, Χριστίνα Τσιγάλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

<sup>2</sup> Ανοσολογικό Τμήμα Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας Ε.Σ.Υ., ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

**Περίληψη.** Η αρτηριοσκληρυντική νόσος, μια προοδευτικά εξελισσόμενη κατάσταση, χαρακτηρίζεται από μια σειρά γεγονότων που οδηγούν από την αρχική βλάβη του ενδοθηλίου έως την μερική ή ολική απόφραξη του αρτηριακού αυλού. Έχει συσχετιστεί με ποικίλλα νοσήματα όπου οι ανοσιακοί μηχανισμοί (κυτταρική και χυμική ανοσία, φλεγμονή) φαίνεται ότι συμμετέχουν στην έναρξη και εξέλιξη της. Επιπροσθέτως στο άρθρο αυτό αναφέρεται

και ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας, των oxLDL, των λοιμωδών παραγόντων, της υπερομοκυστεϊναιμίας και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων λόγω της σημασίας τους στην δημιουργία της αρτηριοσκληρυντικής βλάβης. Η πλήρης κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι βέβαιο ότι στο άμεσο μέλλον θα συνεισφέρει θετικά στην πρόληψη και έγκαιρη θεραπεία της νόσου.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 149 - 174.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριοσκληρυντική νόσος (ΑΣΝ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αθηροσκληρυντικών (ΑΣ) βλαβών στο τοίχωμα των αρτηριών, μιας προοδευτικά εξελισσόμενης κατάστασης η οποία οφείλεται στη συσσώρευση λιπιδίων και ινωδών στοιχείων στο αγγειακό τοίχωμα (ΑΤ) που οδηγεί σε αύξηση του πάχους του ΑΤ και σε μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού των προσβληθεισών αρτηριών.

Η κατάσταση αυτή έχει συσχετιστεί με σειρά φαινομένων όπως: δυσλιπιδαιμία, την εμφάνιση ποικιλίας αντισωμάτων (π.χ. αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων – ΑΦΑ, αντισωμάτων κατά της οξειδωμένης μορφής της LDL-χοληστερόλης – αντι-oxLDL, αντισωμάτων κατά λοιμωδών παραγόντων, κ.ά.), την ενεργοποίηση κυτταρικών πληθυσμών (Τ- και λιγότερο Β-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων-Μο, μακροφάγων-ΜΦ, μαστοκυττάρων, κ.ά.), την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), το σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), μια σειρά λοιμώδεις παράγοντες καθώς και με την αύξηση των επιπέδων δεικτών

φλεγμονής όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του αμυλοειδούς του ορού και του ινωδογόνου. Στην ανάπτυξη της σημαντικός φαίνεται να είναι επίσης ο ρόλος του μηχανισμού πήξεως και ινωδόλυσης.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΝΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΠΗΞΕΩΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Στην έναρξη και εξέλιξη της φαίνεται ότι συμμετέχουν αμφότερα τα σκέλη του μηχανισμού ανοσίας - η *κυτταρική* και η *χυμική* ανοσία. Μετάγγιση κυττάρων λεμφαδένων από ποντίκια με ανεπάρκεια υποδοχέων για LDL-χοληστερόλη που ανοσοποιήθηκαν προηγουμένως με πρωτεΐνη θερμικού shock 65 (HSP-65) σε άλλα ποντίκια, οδήγησε σε επίταση των ΑΣ βλαβών· στο ίδιο αποτέλεσμα οδήγησε η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση IgG σφαιρίνης από τα ίδια ποντίκια<sup>1</sup>.

Στην περιοχή της ΑΣ βλάβης παρατηρείται αξιολογή συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων (πολύ

λιγότερο Β) και ΜΦ ενώ εμφανής είναι κατά την έναρξη της διαδικασίας ΑΣ βλάβης και ο ρόλος των μαστοκυττάρων<sup>2-4</sup>. Μετάγγιση λεμφοκυττάρων ποντικών με γενετική ανεπάρκεια στην έκφραση υποδοχέων για την LDL-χοληστερόλη που ανοσοποιήθηκαν προηγουμένως με β2-γλυκοπρωτεΐνη (β2-GPI), σε φυσιολογικά ποντίκια οδήγησε στην ανάπτυξη ΑΣΝ που έπαυε όμως να παρατηρείται μετά την αφαίρεση των Τ-λεμφοκυττάρων από τα μεταμοσχευθέντα λεμφοκύτταρα<sup>5</sup>. Το παραπάνω σημαίνει ότι Τ-λεμφοκύτταρα που αντιδρούν με β2-GPI μπορεί να συνεισφέρουν στην πρόκληση ΑΣ βλάβης. Πειραματικά φάνηκε επίσης ότι η επιστράτευση Μο και η διαφοροποίηση τους στη συνέχεια σε ΜΦ έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη ΑΣ βλάβης<sup>6</sup>.

Από τα κύτταρα αυτά που εντοπίζονται στην περιοχή της ΑΣ βλάβης παρατηρείται σημαντική παραγωγή ποικίλων φλεγμονογόνων ουσιών, αυξητικών παραγόντων και ενζύμων (μεταλλοπρωτεϊνών που θα αναφερθούν στη συνέχεια). Διαπιστώθηκε η παραγωγή ιντερλευκινών (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), ιντερφερόνης-γ (IFNγ), παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNFα), χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP-1), κ.α. Ο παράγοντας TNFα αποτελεί πιθανόν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου υποτροπιάζοντων επεισοδίων ΕΜ<sup>7</sup> ενώ η IL-6 σχετίστηκε με δυσμενή πρόγνωση στην εξέλιξη των ασθενών με ασταθή στηθάγχη<sup>8</sup>.

Σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των Τ-λεμφοκυττάρων. Στην περιοχή της ΑΣ βλάβης επικρατούν τα CD4+ βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα ενώ έχει βρεθεί μικρός αριθμός φυσικών κυτταροκτόνων (NK) κυττάρων και Β-λεμφοκυττάρων (στο γύρω ινώδη χιτώνα του ΑΤ)<sup>9,10</sup>.

Η διασταύρωση ApoE -/- ποντικών με ποντίκια με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια που στερούνται της παρουσίας Τ- και Β-λεμφοκυττάρων οδηγεί στη δημιουργία ποντικών με κατά 70% μικρότερη της αναμενόμενης έκτασης ΑΣ βλάβη<sup>11</sup>. Όταν όμως τα ποντίκια αυτά μεταγγίστηκαν με CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα από Apo E-/- ποντίκια με ΑΣ βλάβη τότε αναπτύχθηκε βλάβη μεγέθους παρόμοιου αυτής των ανοσοανεπαρκών ποντικών<sup>11</sup>. Η διασταύρωση ποντικών ApoE -/- και Lder-/- (με ανεπάρκεια σε υποδοχείς για LDL-χοληστερόλη) με ποντίκια Ray1 -/- ή Ray2 -/- οδήγησε στη γένεση ποντικών χωρίς Τ και Β κύτταρα στα οποία η χορήγηση διαίτας πλούσιας σε χοληστερόλη οδήγησε σε υψηλή υπερχοληστερολαιμία (>1300 mg/dl) με ανάπτυξη ό-

μως μικρότερης έκτασης ΑΣ βλάβης – της βλάβης δηλαδή που παρατηρήθηκε στα ποντίκια ApoE-/- με φυσιολογική ανοσοιακή λειτουργία – ακόμη και μετά παράταση της διαίτας για χρονικό διάστημα >16 εβδομάδων<sup>12-14</sup>. Να σημειωθεί ότι η ΑΣ βλάβη ήταν εξαιρετικά περιορισμένη όταν η εξέτασή της έγινε στη διάρκεια των πρώτων 4-8 εβδομάδων, όταν δηλαδή τα επίπεδα χοληστερόλης εκτιμήθηκαν στα 600-800 mg/dl.

Τα μαστοκύτταρα που προσελκύνονται στην περιοχή της βλάβης μετά αποκοκκίωση εκκρίνουν μια σειρά παράγοντες όπως TNFα, πρωτεϊνάσες όπως τρυπτάση, χυμάση και ηπαρίνη με τον αντιπηκτικό της παράγοντα. Οι πρωτεϊνάσες της σερίνης μπορεί να ενεργοποιήσουν μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμελίου ουσίας (matrix metalloproteinases: MMPs) ενώ η χυμάση συμβάλλει στην παραγωγή αγγειοτενσίνης Ι.

Τα ΜΦ που προέρχονται από τα Μο του περιφερικού αίματος τα οποία διερχόμενα από το ενδοθήλιο των αγγείων που εμφανίζει βλάβη – αναγκαίας για την έναρξη όπως θα αναφερθεί της αθηροσκλήρυνσης – έφθασαν στην περιοχή της ΑΣ βλάβης, υπερεκφράζουν υποδοχείς (SR-A, SR-B1, CD36) πρόσληψης της oxLDL-χοληστερόλης την οποία φαγοκυτταρώνουν, παράγουν κυτταροκίνες, MMPs, ιστικό παράγοντα (ΙΙΙ) και ROS (reactive oxygen species) που συμμετέχουν καθοριστικά στην πρόκληση ΑΣ βλάβης<sup>3,4</sup>.

Στην περιοχή της ΑΣ βλάβης εντοπίστηκαν επίσης CD4+ CD28- λεμφοκύτταρα που εμφανίζονται σε εξαιρετικά μικρό ποσοστό στα φυσιολογικά άτομα αλλά σχετικά σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και εξωαρθρικές εκδηλώσεις ή αγγειίτιδα<sup>15</sup> και σε ποσοστό 65% σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ακόμη και 2-6 μήνες μετά την υποχώρησή της<sup>16</sup>. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν υψηλά επίπεδα IFN-γ και εμφανίζουν κυτταροτοξική κατά των ενδοθηλιακών κυττάρων (ΕΚ) δράση<sup>17</sup>.

Η IFN-γ συμμετέχει στην ΑΣ βλάβη ενεργοποιώντας τα ΜΦ προς παραγωγή MMPs ενώ συγχρόνως αναστέλλει την παραγωγή κολλαγόνων ινών από τις λείες μυϊκές ίνες (ΛΜΙ) του ΑΤ, κάτι που οδηγεί στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας στο ΑΤ<sup>3</sup>. Να σημειωθεί ότι η επίδρασή της στα ΜΦ μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή IL-12 και IL-18 οι οποίες ευνοούν την παραπέρα παραγωγή IFNγ<sup>18,19</sup>. Η IL-1 και ο TNFα ευνοούν την παραγωγή MMPs, IL-6 και CRP που συνεισφέρουν στην ΑΣ βλάβη. Η IL-10 δυννητικά

μπορεί να καταστείλει την παραγωγή IFN $\gamma$  και IL-12<sup>20</sup> ενώ η IL-4 πιθανόν να έχει αθηρωματογόνο δράση<sup>21</sup>. Στην έναρξη της διαδικασίας ΑΣ βλάβης ρόλο φαίνεται να έχει η πιθανή βλαπτική επίδραση της IL-1 $\beta$  και του TNF $\alpha$  στα επιθηλιακά κύτταρα των αγγείων<sup>4</sup>. Να σημειωθεί ότι στην περιοχή αυτή έχει αποκαλυφθεί η παρουσία κι άλλων κυταροκινών όπως IL-12 και IL-18.

Υπέρ της συμμετοχής της κυτταρικής ανοσίας συνηγορεί επίσης το γεγονός ότι η σπληνεκτομή σε ποντίκια με συγγενή ανεπάρκεια apoE (apoE -/-) ή σε ανθρώπους μπορεί να ευοδώσει την ανάπτυξη ΑΣΝ όπως στεφανιαίας νόσου<sup>22-24</sup>. Στην πρώιμη ΑΣ βλάβη φαίνεται ότι επικρατούν τα Th1 διαφοροποίησης T-λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν κυταροκίνες όπως IL-1, TNF $\alpha$  και IFN $\gamma$  ενώ στην όψιμη ΑΣ βλάβη τα Th2 διαφοροποίησης κύτταρα που εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-10. Σε ποντίκια με ανεπάρκεια apoE η χορήγηση αναστολέα της διαφοροποίησης Th1 οδήγησε σε σημαντικό περιορισμό της ΑΣ βλάβης, το μέγεθος της οποίας όμως συσχετίστηκε θετικά με την παραγωγή IFN $\gamma$ <sup>25</sup>. Αυτό σημαίνει ότι ο περιορισμός της βλάβης από άποψη μεγέθους και εξέλιξης – η βλάβη περιορίστηκε μόνο στην αρχική λιπώδη εκφύλιση στο αρτηριακό τοίχωμα – οφείλεται όχι μόνο στην αναστολή της Th1 διαφοροποίησης αλλά και στην ευόδωση της Th2 διαφοροποίησης.

Για την έναρξη όμως της ΑΣ βλάβης σημαντικός είναι ο ρόλος της βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο εμφανίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου του ΑΤ, στη διέλευση λευκοκυττάρων προς το ΑΤ και τους εξωαγγειακούς ιστούς, στη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων, στην πήξη του αίματος και στην ινωδόλυση<sup>26</sup>. Τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου επιτυγχάνει με την παραγωγή ουσιών με δράση αγγειοδιασταλτική όπως προστακυκλίνη και NO και με δράση αγγειοσυσταλτική όπως ενδοθηλίνης-1 (ET-1). Η προστακυκλίνη παράγεται από τη συνθετική οδό του αραχιδονικού οξέος και απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης των ΕΚ ενώ το NO από την αργινίνη μετά την επίδραση της συνθετάσης NO του ενδοθηλίου (eNOS)<sup>26</sup>. Το NO δρα ανασταλτικά στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>27</sup>, στον πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ του ΑΤ<sup>28</sup> και στη διαντίδραση μεταξύ ΕΚ και λευκοκυττάρων που προηγείται της διέλευσης των τελευταίων στο ΑΤ<sup>29-30</sup>. Στην παραγωγή της ET-1 ρόλο φαίνεται να έχει η άσκηση δυνάμεων στο ενδοθήλιο από το κυκλοφορούν στα

αγγεία αίμα<sup>26</sup>. Η ET-1 έχει εντοπιστεί στην περιοχή της ΑΣ βλάβης και σχετίζεται με την ανάπτυξη ΑΣΝ<sup>31-33</sup>.

Μετά την επίδραση διαφόρων παραγόντων (αιμοδυναμικών, φλεγμονής, δυσλιπιδαιμίας, έκκρισης θρομβίνης, ισταμίνης, κ.ά. από τα μαστοκύτταρα, κ.α.) στην επιφάνεια των ΕΚ μπορεί να παρατηρηθεί έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ΜΠ) όπως P-selectin<sup>34</sup> και E-selectin<sup>35,36</sup> αρχικά και στη συνέχεια ICAM-1 και VCAM-1<sup>34,35,37</sup>. Με τα ΜΠ αυτά συνδέονται αντιστοιχούντα σ' αυτά ΜΠ των λευκοκυττάρων (όπως  $\beta_2$ -ιντεγκρίνες με τα ICAM-1 και  $\alpha_4\beta_1$ -ιντεγκρίνες των Μο με τα VCAM-1)<sup>38</sup>. Οι συνδέσεις αυτές είναι προαπαιτούμενο για τη διέλευση των κυττάρων αυτών από το ενδοθήλιο στο ΑΤ. Ενδιαφέρον έχει η διαπίστωση ότι η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία (οξειδωμένα φωσφολιπίδια, αλδεύδες βραχέος μήκους αλυσίδας, oxLDL), τα ΑΦΑ και άλλα ερεθίσματα συμβάλλουν στην έκφραση των ΜΠ αυτών (όπως του VCAM-1)<sup>39,40</sup>. Στην έκφραση αυτή συμβάλλει επίσης η ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B, την οποία μπορούν να αναστείλουν η δισμουτάση του υπεροξειδίου<sup>41</sup> και το NO<sup>42</sup>. Την έκφραση μορίων ICAM-1 και VCAM-1 μπορεί να διευκολύνει η αγγειοτενσίνη-II η οποία φαίνεται ότι αποτελεί οξειδογόνο και φλεγμονογόνο παράγοντα. Έχει συσχετιστεί με την έκφραση IL-6 από τις ΛΜΙ του ΑΤ και την ανάπτυξη ΑΣ βλάβης<sup>43</sup>.

Στην περιοχή της ΑΣ βλάβης διαπιστώθηκε επίσης η παρουσία φλεγμονωδών παραγόντων όπως CRP<sup>44</sup> και mRNA αμυλοειδούς Α του ορού (SS-A – στα ΕΚ, τα ΜΦ και τις ΛΜΙ)<sup>45</sup>. Τα υψηλά επίπεδα CRP σχετίστηκαν ισχυρά με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και ΑΕΕ<sup>44,46-53</sup>. Για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου θεωρήθηκε ικανοποιητικότερος προγνωστικός δείκτης απ' ότι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης<sup>44,46</sup>. Τα μόρια CRP έχουν την ικανότητα να επάγουν την έκφραση ΜΠ στα ΕΚ<sup>53</sup>, την παραγωγή ενδοθηλίνης και MCP-1<sup>53,54</sup>, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα<sup>55</sup>, ελαττώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO του ΑΤ και συνεισφέρουν στην έκκριση φλεγμονογόνων κυταροκινών από κύτταρα της ΑΣ βλάβης<sup>56</sup>. Τα επίπεδα SSA συσχετίστηκαν όχι μόνο με συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις<sup>57</sup> αλλά και την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου<sup>58</sup> ενώ φαίνεται να συμμετέχουν στη μεταφορά και το μεταβολισμό της χοληστερόλης<sup>57</sup>. Με φλεγμονώδεις καταστάσεις<sup>59,60</sup> αλλά και την εμφάνιση ΚΑΝ<sup>61-64</sup> συσχετίστηκαν επίσης τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η έκφραση του παράγοντα von Willebrand (vWF – μεταφορέα του VIII παράγοντα της πήξης) στα ΕΚ που κάτω από την επίδραση των προαναφερθέντων παραγόντων δυσλειτουργούν<sup>65</sup>. Συγχρόνως με την έκφραση του vWF παρατηρήθηκε έκφραση p-selectin<sup>65</sup>, γεγονός που σε συνδυασμό με έκφραση ιστικού παράγοντα (III) δίνει έναυσμα στη διαδικασία συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης καθώς και στην επίταση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και της χημειοσταξίας που παρατηρείται σ' αυτήν την περιοχή<sup>65,66</sup>. Βρέθηκε ότι η επίδραση διαφόρων αντισωμάτων (π.χ. αντι-oxLDL) και ποικίλων παραγόντων στο ενδοθήλιο μπορεί να οδηγήσει σε παραπέρα ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (με τη σύγχρονη επίδραση ουσιών όπως α-θρομβίνης, θρομβοξάνης, κ.ά.) και επικράτηση των θρομβογενετικών παραγόντων όπως του vWF, της p-selectin και του ιστικού παράγοντα.

Ο *ιστικός παράγοντας* (III) αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη<sup>67</sup> που μπορεί να εκφραστεί στα ΕΚ και τα Μο μετά την επίδραση κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNFα), ανοσοσυμπλεγμάτων, α-θρομβίνης, ΜΠ ή ινικής<sup>66,68</sup>. Έχει συσχετιστεί με την έναρξη και εξέλιξη της διαδικασίας πήξης (μετά παραγωγή θρομβίνης, ινωδογόνου και ινικής) και με την ανάπτυξη νεοαγγείωσης<sup>66,69</sup>. Με την παραγωγή θρομβίνης προάγει την παραγωγή φλεγμονογόνων κυτταροκινών<sup>70,71</sup> και ινικής, την αγγειακή διαπερατότητα και τη χημειοσταξία<sup>72,73</sup>.

Η *ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων* οδηγεί σε ταχεία έκφραση στην επιφάνεια τους CD40L (συνδέτη του συνδιεγερτικού μορίου CD40) και στην απελευθέρωση μιας σειράς ουσιών όπως του προερχόμενου από αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα (PDGF), του αυξητικού παράγοντα των όγκων-β (TGF-β), του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4), της θρομβοσπονδίνης (TSP), κ.ά. που μπορούν να οδηγήσουν:

α) στην ελάττωση της παραγωγής NO.

β) στη σύνδεση του CD40 με CD40L στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και αναστολή της μετανάστευσης ΕΚ, μετανάστευσης που γίνεται προκειμένου να αποκατασταθεί η βλάβη του ενδοθηλίου που προκάλεσε η επίδραση ποικίλων βλαπτικών σ' αυτό παραγόντων.

γ) στην αύξηση της παραγωγής ROS και μετά έκφραση αυξητικού παράγοντα ενδοθηλίου (VEGF) στην ευόδωση της παρατηρούμενης στις περιοχές της ΑΣ βλάβης νεοαγγείωσης σε συνδυασμό με αναστολή μετανάστευσης ΕΚ στην περιοχή απώλειας του ενδοθηλίου.

Στα αιμοπετάλια έχει εντοπιστεί η παρουσία μορίων CD40 και του συνδέτη τους CD40L. Τα μόρια CD40L μετά την επίδραση παραγόντων που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μετατοπίζονται ταχέως από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη τους ενώ στη συνέχεια αποπίπτουν στην κυκλοφορία όπου εντοπίζονται ως διαλυτά μόρια (sCD40L)<sup>74</sup>. Τα μόρια sCD40L μπορεί να συνδεθούν με μόρια CD40 που εκφράζονται μετά την επίδραση ποικίλων ερεθισμάτων στην επιφάνεια των ΕΚ οδηγώντας πιθανόν σε<sup>74,75</sup>:

α) έκφραση ΜΠ στα ΕΚ<sup>76</sup>

β) παραγωγή κυτταροκινών από τα ΕΚ και MMPs από τα ιστικά ΜΦ του ΑΤ

γ) πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ του ΑΤ και αύξηση του μεγέθους της βλάβης

δ) νεοαγγειογένεση μετά ερεθισμό της παραγωγής VEGF από τις MMPs που παράγονται από τα ΜΦ

ε) αναστολή της μετανάστευσης ΕΚ και αποκατάσταση της βλάβης του ενδοθηλίου

στ) σταθεροποίηση του πλούσιου σε λιπίδια θρόμβου στην περίπτωση δημιουργίας του στις περιοχές της ΑΣ βλάβης

ζ) απελευθέρωση IL-1<sup>77</sup>

Η χορήγηση αντισωμάτων κατά CD40 σε πειραματόζωα οδήγησε σε περιορισμό της ΑΣ βλάβης<sup>78</sup>.

Το *μόριο CD40L* αποτελεί μια τριμερή διαμεμβρανική πρωτεΐνη της ομάδας των πρωτεϊνών του TNFα που έχει εντοπιστεί σε μεγάλο αριθμό κυττάρων όπως σε ΕΚ, Μο/ΜΦ, ΛΜΙ του ΑΤ, αιμοπετάλια, CD4+ ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα και φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK). Υψηλά επίπεδα sCD40L σχετίστηκαν με ασταθή στηθάγχη<sup>79</sup>, οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>79,80</sup> και περιφερική αγγειοπάθεια<sup>81</sup>. Σε υγιείς γυναίκες τα υψηλά του επίπεδα αποτέλεσαν δυσμενή προγνωστικό δείκτη μελλοντικής ανάπτυξης ΚΑΝ<sup>82</sup>. Να σημειωθεί ότι ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθεί και μετά την επίδραση αντισωμάτων κατά λοιμωδών παραγόντων<sup>83</sup>.

Τα ΕΚ αποτελούν επίσης θέσεις παραγωγής ιστικού παράγοντα αναστολής της εξωγενούς οδού της πήξης [TFPI] που συμμετέχει στην παραγωγή θρόμβου στην περιοχή της ΑΣ βλάβης καθώς και θέσεις παραγωγής ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator: t-PA)

και του φυσιολογικού του αναστολέα PAI-1, παραγόντων σημαντικών στην ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού<sup>84-86</sup>. Η φλεγμονή μέσα από την παραγωγή κυτταροκινών και ενδοτοξινών αυξάνει την παραγωγή t-PA αφήνοντας ανεπηρέαστη την παραγωγή PAI-1<sup>87</sup> ενώ αύξηση της παραγωγής PAI-1 από τα ΕΚ πιθανόν να προκαλέσει η επίδραση σ' αυτά oxLDL<sup>88</sup>.

Εξαιρετικά σημαντικός επίσης φαίνεται να είναι ο ρόλος της *θρομβίνης* στη λειτουργία των ΕΚ καθότι έχει βρεθεί ό,τι<sup>26</sup>:

1. Προκαλεί ταχεία αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης NO και προστακυκλίνης καθώς και του παράγοντα που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια (PAF)
2. Προκαλεί ταχεία έκκριση vWF και συγχρόνως έκφραση P-selectin
3. Αυξάνει την σύνθεση και έκφραση του t-PA αλλά και του PAI-1

Συγχρόνως όμως η δράση της θρομβίνης περιορίζεται με δύο μηχανισμούς:

α) Με τη σύλληψη της από την αντιθρομβίνη (παράγεται στο ήπαρ και συνδέεται με μόρια γλυκοζαμινογλυκανών στην επιφάνεια των ΕΚ) στα ΕΚ που οδηγεί σε απελευθέρωση του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης στην κυκλοφορία και απομάκρυνσή της από το ήπαρ<sup>89</sup>.

β) Με τη σύνδεση της με τη θρομβομοντουλίνη που παράγεται από τα ΕΚ<sup>90</sup>. Αυτό οδηγεί σε ελάττωση της ικανότητας σύνδεσης θρομβίνης-ινωδογόνου και αύξηση της ικανότητας σύνδεσης θρομβίνης-πρωτεΐνης C (ενεργοποιηθείσας στην κυκλοφορία η οποία εμφανίζει αντιπηκτική δράση απενεργοποιώντας τους παράγοντες Va και VIIIa).

Μετά τη βλάβη του ενδοθηλίου και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων σ' αυτά προκειμένου να διέλθουν προς το ΑΤ, ρόλο σημαντικό εμφανίζει η παραιτέρω προσέλκυση των λευκοκυττάρων με την επίδραση *χημειοτακτικών παραγόντων* όπως MCP-1<sup>91-93</sup>, CXC χυμοκινών (μετά επίδραση IFN $\gamma$ )<sup>94</sup>, CC χυμοκινών<sup>95</sup> καθώς και συστατικών του συμπληρώματος – μόρια που έχουν εντοπιστεί στην περιοχή της ΑΣ βλάβης<sup>96-98</sup>. Ιδιαίτερο ρόλο έχει η αλληλεπίδραση του MCP-1 και των CCR2 υποδοχέων των Μο στην προσέλκυση λευκοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης καθώς και μιας CC χυμοκίνης της eotaxin στην προσέλκυση μαστοκυττάρων μετά τη σύνδεση της με τους CCR3 υποδοχείς τους<sup>4</sup>.

Η *χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων* (MCP-1) έχει συσχετιστεί με οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>99-104</sup> και την υπερχοληστερολαιμία<sup>91,105-111</sup>.

Έχει φανεί ότι μπορεί να παραχθεί από μεγάλο ποσοστό κυττάρων της αθηροσκληρυντικής βλάβης, ιδιαίτερα από τα ΕΚ και τα ΜΦ<sup>108-111</sup>. Για την έκφραση του έχουν συσχετιστεί τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια<sup>112</sup> και η θρομβίνη<sup>113</sup> ενώ σε καταστάσεις υπερχοληστεριναιμίας η οξειδωμένη LDL<sup>91,105-107</sup>. Έχει συσχετιστεί με την έκφραση ICAM-1 μορίων προσκόλλησης από τα ΕΚ<sup>114</sup>, την επιστράτευση μονοκύτταρων<sup>115</sup> και την παραγωγή ΙΠ<sup>116</sup> που όπως είναι γνωστό σχετίστηκε με την προαγωγή της θρόμβωσης στην περιοχή της ΑΣ βλάβης.

Ενδιαφέρον εμφανίζει η μελέτη 279 υγιών εθελοντών και 2270 ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα από τους de Lemos και συν.<sup>102</sup> όπου διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα MCP-1 στους ασθενείς ( $p < 0.0001$ ) τα οποία συσχετιζόνταν με τη μεγαλύτερη ηλικία, την ΑΥ, την παρουσία ΣΔ, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου και τον αυξημένο κίνδυνο ΕΜ ή θανάτου από καρδιακή προσβολή όχι όμως με το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index: BMI), το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς καθώς και τα επίπεδα CRP και τροπονίνης I. Ρόλο χημειοτακτικό έχει επίσης η IL-8<sup>103</sup>, η oxLDL-χοληστερόλη στην προσέλκυση T-λεμφοκυττάρων<sup>117</sup>, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια<sup>65</sup>, κ.ά.

Μετά τη βλάβη των ΕΚ και τη προσέλευση και διέλευση ποικίλων κυττάρων (λεμφοκυττάρων, Μο/ΜΦ) και ουσιών (λιπιδίων) από το πάσχον ενδοθήλιο προς το υπενδοθήλιο έχουν τώρα συγκεντρωθεί σ' αυτό (δηλαδή στο υπενδοθήλιο) T-λεμφοκύτταρα, ελάχιστα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα και Β λεμφοκύτταρα, Μο που έχουν μετατραπεί σε ιστικά ΜΦ και λιπίδια (βασικά oxLDL). Αυτό οδηγεί στη δημιουργία της λιπώδους αθηρωματικής πλάκας που οφείλεται βασικά στο “άδειασμα” του περιεχομένου των ΜΦ. Μετά τη δημιουργία της πλάκας αυτής, αρχίζει κάτω από την επίδραση παραγόντων που εκκρίνονται από τα ΜΦ ο αναδιπλασιασμός των ΑΜΙ της περιοχής της αγγειακής βλάβης και η παραγωγή κολλαγονών ινών που στερεώνουν τη λιπώδη αυτή εκφυλιστική περιοχή με το ΑΤ. Τα ΕΚ εν τω μεταξύ που υπέστησαν βλάβη αποπίπτουν αφήνοντας γυμνές περιοχές που προσφέρονται στην *ανάπτυξη θρόμβου*<sup>117</sup>. Αν συνεχιστεί η φλεγμονώδης αυτή διαδικασία όπως και η επίδραση βλαπτικών παραγόντων π.χ. της δυσλιπιδαιμίας, τότε η λιπώδης αυτή βλάβη συνεχίζει να αυξάνει σε μέγεθος. Συγχρόνως από την περιοχή της βλάβης εκκρίνονται ουσίες που αναστέλλουν την παραγωγή κολλαγονίου από τις ΑΜΙ (όπως

IFN- $\gamma$ ) αφ' ενός, και αφ' ετέρου MMPs (MMP-1,2, 8,9,13) οι οποίες λύουν τις κολλαγόνες ίνες που στερεώνουν τη λιπώδη βλάβη με το αγγειακό τοίχωμα<sup>118-128</sup> – να σημειωθεί ότι συγχρόνως έχει παρατηρηθεί και ελάττωση της σύνθεσης των αναστολέων των παραπάνω MMPs<sup>127</sup>. Το παραπάνω οδηγεί σε ρήξεις της αθηρωματικής πλάκας και έναρξη δημιουργίας θρόμβου ο οποίος αυξανόμενος οδηγεί σε επίταση των αποφρακτικών φαινομένων<sup>120-125</sup>.

Στην επέκταση της αθηρωματικής βλάβης και στην πρόκληση σ' αυτήν ρήξεων συμβάλλει η ανάπτυξη στην περιοχή αυτή *νεοαγγείωσης*. Με την αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας κάτω από την επίδραση αυξητικών παραγόντων εκκρινόμενων από τα κύτταρα της φλεγμονής της βλάβης όπως FGF και VEGF<sup>129,130</sup> παρατηρείται ανάπτυξη των *vasa vasorum*<sup>131</sup>. Αυτό επιτρέπει τη θρέψη των βαθύτερα εντοπιζόμενων κυττάρων της περιοχής αυτής της ΑΣ βλάβης. Τα νεοαγγεία αυτά αποτελούνται συνήθως από μία στιβάδα ΕΚ επάνω στη βασική στιβάδα του τοιχώματός τους χωρίς υποστήριξη από στιβάδα ΛΜΙ. Η στιβάδα αυτή μερικές φορές είναι ατελής με αποτέλεσμα εύκολη ρήξη<sup>132</sup> στο κέντρο συνήθως της περιοχής της ΑΣ βλάβης. Κάτω από την επίδραση αιμοδυναμικών μεταβολών στον αυλό του αγγείου που πάσχει πιθανόν να παρατηρηθούν στο εσωτερικό της ΑΣ βλάβης αιμορραγίες<sup>133</sup>. Η νεοαγγείωση λοιπόν συμβάλλοντας στην αύξηση του μεγέθους της βλάβης λόγω του ρόλου που έχει στη θρέψη των κυττάρων της<sup>134</sup> ή μετά από τις παραπάνω αιμορραγίες μπορεί να οδηγήσει σε στένωση του αυλού του προσβληθέντος αγγείου.

Στις εκτεθειμένες περιοχές της ΑΣ βλάβης παρατηρείται *συσσώρευση και προσκόλληση αιμοπεταλίων* (μετά επίδραση του vWF, του ινωδογόνου και της ινονεκτίνης) τα οποία προσκολλώνται στις εκτεθειμένες περιοχές κολλαγόνων ινών του υπενδοθηλίου. Συγχρόνως μετά από την επίδραση του vWF, του ινωδογόνου και της ενεργοποίησης των αIIb $\beta$ 3 πρωτεϊνών στην επιφάνειά τους ευνοούν την παραπέρα συσσώρευση/ καθήλωση νέων αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία και την αύξηση έτσι της θρομβωτικής βλάβης<sup>65</sup>.

Να σημειωθεί ότι η θρομβίνη που δημιουργείται από την έναρξη της διαδικασίας αυτής έχει την ικανότητα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων προς έκκριση παραγόντων που ευνοούν την αύξηση της ΑΣ βλάβης καθώς και στη σταθεροποίηση της με το ΑΤ, όπως TGF- $\beta$  και PDGF<sup>4</sup>. Η TGF- $\beta$  αυξάνει

την παραγωγή κολλαγόνου καθώς και συστατικών της εξωκυτταρίου θεμελίου ουσίας από τις ΛΜΙ του ΑΤ ενώ ο PDGF (platelet derived growth factor) ευνοεί τη μετανάστευση των ΛΜΙ αυτών προς την περιοχή της βλάβης, όπου όπως προαναφέρθηκε μετατρέπονται προσλαμβάνοντας μόρια oxLDL σε αφρώδη χαρακτηριστικά της ΑΣ βλάβης κύτταρα.

Τα προσκολληθέντα αιμοπετάλια από την άλλη έχει βρεθεί ότι μπορούν να ευδοώσουν την επιστράτευση και προσέλκυση λευκοκυττάρων προς την περιοχή της ΑΣ βλάβης, να ενεργοποιήσουν τα ΜΦ αυτής της περιοχής και να επηρεάσουν την οξειδωση της LDL-χοληστερόλης<sup>83,135,136</sup>. Σε ασθενείς με ΑΣΝ παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων PAI-1, vWF, tPA-Ag και D-διμερών της ινικής<sup>59,60,64,137-140</sup>.

Επιγραμματικά την *ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων* προάγει η  $\alpha$ -θρομβίνη, η θρομβοξάνη, η επινεφρίνη και η ADP, τη *συσσώρευση* τους ο vWF, το ινωδογόνο και η φιβρονεκτίνη, τη *σταθεροποίηση* του παραγόμενου θρόμβου η P-selectin και ο CD40L ενώ στην *αναστολή* τέλος της δημιουργίας του η προστακυκλίνη, το NO και το μόριο προσκόλλησης PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule-1)

Λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος του ρόλου της δυσλιπιδαιμίας και των ΑΦΑ καθώς και διαφόρων λοιμωδών παραγόντων και της υπερομοκυστεϊναιμίας στην έναρξη και εξέλιξη της ΑΣ βλάβης θα αναφερθούμε αμέσως παρακάτω σ' αυτά αναλυτικότερα.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

Δεν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με τη στενή συσχέτιση της υπερχοληστεριναιμίας και της δυσλιπιδαιμίας γενικά στην ανάπτυξη ΑΣΝ<sup>141-151</sup>. Για κάθε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης κατά 10% με τη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής παρατηρήθηκε μια κατά 15% ελάττωση του κινδύνου θανάτου από ΑΣΝ<sup>150</sup>. Μια κατά 30-50% ελάττωση της συγκέντρωσης της LDL-χοληστερόλης μετά χορήγηση στατινών, ιδιαίτερα αν η αγωγή αυτή αρχίσει πρώιμα και συνεχιστεί για ικανό χρονικό διάστημα, οδηγεί σε ελάττωση της θνησιμότητας από ΚΑΝ<sup>141-146</sup>. Η κατάλληλη αγωγή ατόμων με αυξημένη συγκέντρωση LDL-χοληστερόλης, VLDL-χοληστερόλης και χαμηλή συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης οδηγεί σε ελάττωση της προσβολής τους από ΑΣΝ<sup>151</sup>.

Ιδιαίτερη σημασία στην ανάπτυξη ΑΣΝ έχει η παρουσία των LDL ενώ σημαντικός φαίνεται να εί-



να και ο ρόλος των ΑΦΑ και της λιποπρωτεΐνης-α [Lp(a)] στα οποία θα αναφερθούμε αναλυτικότερα.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ oxLDL

Η φυσική HDL-χοληστερόλη ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις δεν έχει αθηρωματογόνο δραστηριότητα γιατί δεν μπορεί να δεσμευτεί από τους υποδοχείς των ΜΦ, να εισέλθει σ' αυτά και συγκεντρώμενη μέσα τους να τα μετατρέψει στα χαρακτηριστικά της ΑΣ βλάβης αφρώδη κύτταρα<sup>152,153</sup>. Η ακετυλίωση ή οξειδωσή της όμως οδηγεί στη σύνθεση μορίων LDL (όπως oxLDL προκειμένου για την οξειδωση) τα οποία προσλαμβάνονται από τα ΜΦ και τις ΛΜΙ του ΑΤ μετατρέποντας τα κύτταρα αυτά σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια εκχέοντας το λιπώδες τους περιεχόμενο συμμετέχουν καθοριστικά στη δημιουργία του λιπώδους πυρήνα της πρώιμης ΑΣ βλάβης (της λιπώδους πλάκας).

Τα Μο του περιφερικού αίματος έχουν την ικανότητα έκφρασης εξαιρετικά μικρού αριθμού υποδοχέων καταλλήλων για την πρόσληψη των oxLDL, υποδοχέων όπως SR-A και CD36. Εισερχόμενα όμως στο ΑΤ μετατρέπονται σε ιστικά ΜΦ υπερεκφράζοντας τους υποδοχείς αυτούς. Την έκφραση SR-A υποδοχέων στην επιφάνεια των ιστικών στο ΑΤ ΜΦ ευοδώνει η δράση του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των ΜΦ (Macrophage colony-stimulating factor: M-CSF) ο οποίος ευοδώνει επίσης την παραγωγή κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων από τα κύτταρα αυτά<sup>4</sup>. Να σημειωθεί ότι στην περιοχή της βλάβης διαπιστώθηκε ιδιαίτερα έντονη έκφραση M-CSF<sup>154,155</sup> ο οποίος συμβάλλει τόσο στην συσσώρευση των ΜΦ στην περιοχή αυτή<sup>156,157</sup> όσο και στην επίταση της φλεγμονώδους αντίδρασης παρατείνοντας το χρόνο ζωής των Μο/ ΜΦ<sup>158</sup>. Η συγκέντρωση των oxLDL στα ΜΦ αλλά και στις ΛΜΙ του ΑΤ καθότι και σ' αυτές εκφράζονται ανάλογοι υποδοχείς οδηγεί στη μετατροπή τους όπως προαναφέρθηκε σε αφρώδη κύτταρα<sup>159</sup>.

Συγχρόνως τα μόρια oxLDL δημιουργώντας ανοσοσυμπλέγματα με ανοσοσφαιρίνες με τη διαμεσολάβηση των Fc υποδοχέων των ΜΦ από τους οποίους και δεσμεύονται, συμβάλλουν ακόμη περισσότερο στη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα. Τα μόρια oxLDL δημιουργούν ευκολότερα ανοσοσυμπλέγματα αν ήδη βρίσκονται σε μορφή συσσώρευσης<sup>160</sup>. Μαζί με την δημιουργία oxLDL δημιουργούνται και άλλα οξειδωμένα λιπίδια και φωσφολιπίδια που μπορούν να υποστούν φαγο-

κυττάρωση από τα προαναφερθέντα κύτταρα συμμετέχοντας έτσι στη δημιουργία της ΑΣ βλάβης<sup>161-164</sup>. Την οξειδωση των παραπάνω λιπιδίων (και της LDL-χοληστερόλης) φαίνεται ότι ευνοεί η αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>3</sup>. Τα μόρια oxLDL εμφανίζουν επίσης και άλλες ιδιαίτερα σημαντικές επιδράσεις, όπως:

α) Δρουν τοξικά στα ΕΚ προκαλώντας βλάβη τους, γεγονός πιθανόν πρωταρχικής σημασίας στην έναρξη της ΑΣ βλάβης<sup>165-167</sup>

β) Δρουν μιτογόνα στην προσέλευση Τ-λεμφοκυττάρων, ΜΦ και ΛΜΙ στην περιοχή της ΑΣ βλάβης<sup>168,169</sup>

γ) Συνεισφέρουν στην απελευθέρωση MCP-1 και M-CSF από τα ΕΚ, ουσιών που συμμετέχουν καθοριστικά στην εξέλιξη της ΑΣ βλάβης<sup>3,168,169</sup>

δ) Έχουν την ικανότητα διέλευσης από το πάσχον ενδοθήλιο και συσσώρευσης στην υποενδοθηλιακή στιβάδα<sup>117,170</sup>

Στα μόρια της oxLDL-χοληστερόλης εκφράζονται νέοι επίτοποι που πυροδοτούν δρώντας αντιγονικά την παραγωγή αντισωμάτων κατ' αυτών (αντι-oxLDL)<sup>2,117,170</sup>. Τέτοια αντισώματα έχουν αποκαλυφθεί στην περιοχή της ΑΣ βλάβης, ενώ υψηλοί τους τίτλοι έχουν συσχετιστεί με πρώιμη ανάπτυξη ΑΣΝ<sup>171,172</sup>, πρώιμης έναρξης περιφερική αγγειοπάθεια<sup>173</sup>, σοβαρή ΑΣ βλάβη καρωτίδων αρτηριών<sup>174</sup>, στεφανιογραφικά τεκμηριωθείσας στεφανιαίας νόσου<sup>175,176</sup> και απασβέστωση του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών<sup>177</sup>. Αποτελούν επίσης δυσμενή προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με ΕΜ<sup>178</sup> ή ΑΣΝ καρωτίδων αρτηριών<sup>177</sup>.

Ο ρόλος λοιπόν της oxLDL-χοληστερόλης είναι καθοριστικός στην έναρξη και την εξέλιξη της ΑΣΝ. Να σημειωθεί επίσης ότι σημαντικός φαίνεται να είναι κι ο ρόλος της διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των αντι-oxLDL και των αντισωμάτων κατά β2GPI με αντιγονικούς επιτόπους που εκφράζονται στην επιφάνεια των ΕΚ

Εκτός από το σημαντικό αυτό ρόλο της oxLDL-χοληστερόλης σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της Lp(a). Πρόκειται για μια πλούσια σε χοληστερόλη λιποπρωτεΐνη του πλάσματος με υψηλό μοριακό βάρος που περιέχει ένα λιπώδη πυρήνα από φωσφολιπίδια, μια apoB-100 και μια apo-a (μεγάλου μεγέθους υδροφιλή υψηλού βαθμού γλυκοζυλίωσης υποομάδα) απολιποπρωτεΐνη<sup>179</sup>. Το μόριο της εμφανίζει χημική ομοιότητα με το μόριο της LDL-χοληστερόλης και εξαιρετική παρόμοια ομολογία με το μόριο του πλασμινογό-νου.

Έχει εντοπιστεί στην περιοχή βλάβης της

ΑΣΝ<sup>180-183</sup> ενώ υψηλές της συγκεντρώσεις έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΕΜ ή άλλης ΚΑΝ σε νεαρότερης ηλικίας άτομα ιδιαίτερα γυναίκες<sup>184-187</sup>. Η οξειδωμένη της μορφή πιθανόν να αναστέλλει την ινωδόλυση επάγοντας την παραγωγή PAI-1<sup>188,189</sup>. Ιδιαίτερο παθογενετικό ρόλο στην πρόκληση ΑΣΝ εμφανίζουν τα μικρού μεγέθους μόρια της. Οι Holmer και συν.<sup>190</sup> μελετώντας 834 ασθενείς με ΕΜ και 1548 υγιείς μάρτυρες διαπίστωσαν υψηλή συγκέντρωση Lp(a) και παρουσία πολυμορφισμού στην περιοχή promoter (επανάληψη πεντανουκλεοτιδική-PN) και στις περιοχές κωδικοποίησης [επανάληψη IV(K4)]. Ο πολυμορφισμός PN περιορίστηκε στα άτομα με Lp(a) μικρού μεγέθους, άτομα με υψηλότερο ποσοστό ΕΜ (OR=1.47 για τους άνδρες και 1.7 για τις γυναίκες,  $p < 0.002$ ). Οι γυναίκες με απλότυπο με  $\leq 8$  PN και  $\leq 22$  K4 επαναλήψεις, απλότυπο που σχετίστηκε με υψηλή συγκέντρωση Lp(a) εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΕΜ ανεξάρτητα από τη συνολική συγκέντρωση της Lp(a) (OR=1.8,  $p < 0.01$ ) Πιθανόν να ευοδώσει επίσης την οξείδωση της LDL-χοληστερόλης και την παραγωγή έτσι μορίων oxLDL με αθηρογόνο δράση. Έχει υποτεθεί η παρουσία ενός κοινού επιτόπου κατά του οποίου στρέφονται συγχρόνως ΑΦΑ καθώς και αντισώματα κατά της Lp(a) [αντί-Lp(a)] αυτοαντισώματα.

Στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ)<sup>93, 191-193</sup> και στο σύνδρομο ΑΦΑ<sup>194,195</sup> η Lp(a) έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΑΣΝ. Οι Buba και συν.<sup>191</sup> διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό αυξημένων επιπέδων της σε ασθενείς με ΣΕΛ συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων (56% έναντι 30%). Δε διαπίστωσαν όμως συσχέτισή τους με την ενεργότητα του ΣΕΛ, τη χορήγηση ΓΚ ή την παρουσία ΑΦΑ ούτε με την παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων. Οι Kawai και συν.<sup>192</sup> συγκρίνοντας 8 ασθενείς με ΣΕΛ και ιστορικό μυοκαρδιακού ή εγκεφαλικού εμφράκτου με αντίστοιχης ηλικίας μάρτυρες αναφέρουν συσχέτιση των υψηλών τιμών της Lp(a) που διαπίστωσαν στους ασθενείς με τη δραστηριότητα της νόσου. Οι Kawa-Takatsuji και συν.<sup>93</sup> μελετώντας 55 ασθενείς με ΣΕΛ διαπίστωσαν αύξηση της Lp(a) που συσχετίστηκε θετικά με την υπολευκωματιναιμία/ λευκωματινουρία των ασθενών (λόγω νεφρικής προσβολής του ΣΕΛ) και την ενεργότητα της νόσου. Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι η χορήγηση ΓΚ οδήγησε σε ελάττωση των τιμών της Lp(a). Συσχέτιση μεταξύ των τιμών της Lp(a), της ενεργότητας της νόσου, της λευκωματινουρίας καθώς και της ανίχνευσης ΑΚΑ όπως

αναφέρθηκε κι από άλλους ερευνητές<sup>191</sup>. Να σημειωθεί ότι στο κλασικό νεφρωσικό σύνδρομο διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της Lp(a) και της υπολευκωματιναιμίας/ λευκωματινουρίας με τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης<sup>196-199</sup>.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Στην ανάπτυξη αθηρωματικής βλάβης ενοχοποιήθηκαν ποικίλοι λοιμώδεις παράγοντες καθότι αναφέρθηκε η ανίχνευση αντισωμάτων κατά πρωτεΐνης θερμικού shock-65 (HSP-65) σε ασθενείς με αθηρωμάτωση καρωτίδων<sup>200</sup>, κατά HSP ανθρώπων και μυκοβακτηριδίου 65/60<sup>201</sup> ή πρωτεΐνης HSP-60<sup>202</sup> σε ασθενείς με ΑΣΝ. Στην περιοχή της ΑΣ βλάβης παρατηρήθηκε επίσης η παρουσία DNA χλαμυδίων πνευμονιόκοκκου<sup>203</sup>. Ενοχοποιήθηκαν επίσης ο μεγαλοκυτταροϊός<sup>204,205</sup> και το καμπυλοβακτηρίδιο του πυλωρού<sup>206-208</sup>, λοιμώξεις από άλλα χλαμύδια<sup>209,210</sup> καθώς και λοιμώξεις από *S. sanguis* και *P. gingivalis*<sup>211,212</sup>. Ανοσοποίηση Lder -/- ποντικών με HSP-65 προλαβαίνει την πρόκληση ΑΣΝ<sup>213</sup> ενώ η χορήγηση αντισωμάτων κατά HSP-65 οδηγεί σε ανοχή στην πρόκληση ΑΣΝ ή ελάττωση της έκτασης της βλάβης από αυτήν<sup>214</sup>.

Παρατηρήθηκε έκφραση HSP-60 στην επιφάνεια των ΕΚ μετά επίδραση ποικίλων βλαπτικών σ' αυτά παραγόντων (π.χ. δυσλιπιδαιμίας, αιμοδυναμικών παραγόντων κ.ά.). Κατά των μορίων αυτών καθώς και μορίων HSP που παρήχθησαν από προηγούμενη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες πιθανόν να στραφούν αντισώματα και Τ-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα βλάβη των ΕΚ<sup>215</sup>. Αναφέρθηκε επίσης επαγωγή TNFα και μεταλλοπρωτεϊνών από ΜΦ της αγγειακής βλάβης, έκφραση ΜΠ και παραγωγή IL-6 από τα ΕΚ μετά επίδραση HSP ανθρώπου ή χλαμυδίων<sup>202,208,216,217</sup>.

Η λοίμωξη από *C. pneumoniae* σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων<sup>218-220</sup>, αθηροσκληρυνση (ΑΣ) καρωτίδων αρτηριών<sup>212</sup> και επαναστένωση των στεφανιαίων αγγείων μετά αγγειοπλαστική<sup>221</sup> ενώ λοιμώξεις από άλλα χλαμύδια με ΑΕΕ<sup>221</sup> και ΚΑΝ<sup>222</sup>. Σε ασθενείς με μη ερμηνεύσιμη ΚΑΝ διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό ανίχνευσης MBL (Mannose Binding Lectin)<sup>222</sup> που έχει να κάνει με αντίδραση κατά λοιμώξεων από είδη χλαμυδίων<sup>223-225</sup>. Οι Hegele και συν.<sup>226</sup> συσχέτισαν το παραπάνω με ΑΣ βλάβες στις καρωτίδες αρτηρίες. Οι Sigh και συν.<sup>227</sup> συσχέτισαν τη λοίμωξη από *H. pylori* με την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων ενώ οι Farsak και συν.<sup>228</sup> αποκάλυψαν

την παρουσία DNA του *H. pylori* στο 37% δειγμάτων από ενδαθηριακτομή ασθενών. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η μελέτη των Chiu και συν.<sup>211,212</sup> που συσχέτισαν τη αθηροσκληρυντική βλάβη των καρωτίδων αρτηριών με περιοδοντική λοίμωξη από *P. gingivalis* και *S. sanguis*. Σε 76 δείγματα από ενδαθηριακτομές αποκάλυψαν την παρουσία *C. pneumoniae* στο 71%, κυταρομεγαλοϊού (CMV) στο 35,5% και ιού απλού έρπητα στο 10,5% συγκριτικά με κανένα θετικό δείγμα 20 φυσιολογικών μαρτύρων. Ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός αποκαλύφθηκε σε ποσοστό 77,6%, 2 σε ποσοστό 23,7% και 3 σε ποσοστό 8% περίπου. Οι πλάκες με θρόμβωση παρουσίαζαν συχνότερα *C. pneumoniae* (80,4%) και CMV (57,8%).

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (OK) έχει συσχετιστεί με ΑΣΝ<sup>229-235</sup> όπως στεφανιαία νόσο<sup>229-231</sup>, στένωση καρωτιδικών αρτηριών από την παρουσία αθηρωματικών πλακών<sup>235</sup> και πρόωμη ανάπτυξη φλεβικής και αρτηριακής αποφρακτικής προσβολής<sup>229-231</sup>. Σε μια μετα-ανάλυση από τους Bouchey και συν.<sup>236</sup> αναφέρεται ότι σε συγκεντρώσεις 5 μmol/L σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΕΕ (RR=1,5), στεφανιαίας νόσου (RR=1,7) και περιφερικής αρτηριοπάθειας (RR=6,8) ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (> 12-15 μmol/L) αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΣΝ.

Υψηλά επίπεδα OK διαπιστώθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε αγωγή<sup>237-241</sup> ή μη<sup>242-244</sup> με μεθοτρεξάτη. Οι Seriole και συν.<sup>243</sup> διαπίστωσαν συσχέτιση της υπερομοκυστεΐναιμίας (YOKM) με το ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων και με αυξημένους τίτλους ΑΦΑ ενώ οι Hemanz και συν.<sup>244</sup> την παρουσία YOKM σε συνδυασμό με υψηλές συγκεντρώσεις και άλλων με θειολικούς δεσμούς ουσιών που ενοχοποιήθηκαν στην πρόκληση ΑΣΝ μέσω της τοξικής τους επίδρασης στα ΕΚ των αγγείων και της ευοδωτικής τους δράσης στη σύνθεση oxLDL-χοληστερόλης.

Η αύξηση της συγκέντρωσης OK σχετίστηκε με διαταραχή της νεφρικής και θυρεοειδικής λειτουργίας, τη χορήγηση μεθοτρεξάτης αλλά και με τη διάρκεια και ενεργότητα της PA<sup>245-248</sup>. Οι Hagama και συν.<sup>238</sup> διαπίστωσαν συσχέτιση των επιπέδων OK με τη μετάλλαξη (C677T πολυμορφισμός, ετεροζυγωτία) της MTEFR (methylene-tetrahydro-folate reductase), ενζύμου απαραίτητου για την σύνθεση τετραϋδροφυλικού οξέος, κάτι όμως

που δεν επιβεβαιώθηκε μεταγενέστερα από μελέτη των van Ede και συν.<sup>241</sup>. Όλοι οι ανταγωνιστές της διϋδροφυλικής ρεδοκτάσης σχετίζονται με την ανάπτυξη YOKM όπως η μεθοτρεξάτη, πολύ λιγότερο η σουλφασαλαζίνη, ιδιαίτερα όμως ο συνδυασμός των δύο παραπάνω φαρμάκων<sup>238</sup>. Ο Slot<sup>239</sup> διαπίστωσε θετική συσχέτιση των μειωμένων τιμών φυλλικού οξέος στα ερυθροκύτταρα ασθενών με PA σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Ενδιαφέρον επίσης έχει η συσχέτιση της παρατηρούμενης YOKM στους ασθενείς με PA με την ενεργότητα της νόσου και την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών που αυτή προκαλεί<sup>240</sup>. Η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού ή φυλλινικού οξέος οδήγησε στην υποχώρηση της YOKM των ασθενών με PA που έπαιρναν μεθοτρεξάτη<sup>237,239-241</sup>.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (ΑΦΑ) έχουν εντοπιστεί στην περιοχή της ΑΣ βλάβης<sup>249</sup>. Η αντίχνευση αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης (ΑΚΑ) και β2-GPI έχει συσχετιστεί ισχυρά με την ανάπτυξη ΑΣΝ<sup>2,31,170,177,250-262</sup>. Η β2-GPI αποτελεί μια 50kDa πρωτεΐνη που περιέχει σε ποσοστό 17% υδατάνθρακες που εντοπίζεται στα χυλομικρά, την VLDL, HDL-χοληστερόλη και την ενεργοποιηθείσα LDL-χοληστερόλη<sup>250</sup>. Δρα αναστέλλοντας τη δράση της πρωτεΐνης C<sup>263</sup>, τη δράση της προθρομβινάσης, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (που εξαρτάται από την ADP) και την ενδογενή οδό του μηχανισμού της πήξης συνδεδεμένη με διάφορες ανιονικές ουσίες όπως φωσφολιπίδια, ηπαρίνη, λιποπρωτεΐνες αλλά και με ενεργοποιηθέντα αιμοπετάλια<sup>264-269</sup>. Ανοσοποίηση διαφόρων στελεχών ποντικών με β2-GPI οδήγησε στην ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων κατά β2-GPI και επιτάχυνση της εξέλιξης της ΑΣΝ<sup>2</sup>. Τα αυτοαντισώματα αυτά προάγουν την έκφραση ΜΠ (E-selectin, VCAM-1, ICAM-1) στα ΕΚ ενώ προσκολλώμενα στα Μο μετατρέπουν αυτά σε ΜΦ τα οποία στη συνέχεια προσλαμβάνοντας oxLDL μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα<sup>270,271</sup>. Σε ασθενείς με ΣΕΛ διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν β2-GPI τα οποία σχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα Lp(a) η οποία σχετίζεται με την πρόκληση και εξέλιξη ΑΣΝ<sup>272</sup>. Στα ΕΚ τα οποία έχουν υποστεί βλάβη μπορεί να παρατηρηθεί οξείδωση φωσφολιπιδίων και σύνθεση λυσοφωσφατιδυλοχολίνης, ουσίας που παράγεται από την

φωσφατιδυλοχολίνη των κυτταρικών μεμβρανών με τη δράση της φωσφολιπάσης A2 – πιθανόν να εντοπιστεί στις αθηρωματικές πλάκες<sup>273</sup>. Η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη σχετίστηκε με την αύξηση της αντιγονικότητας της oxLDL και την παραγωγή αντι-oxLDL αντισωμάτων<sup>274</sup> και αποτελεί ίσως κοινό αντιγονικό τόπο αυτοαντισωμάτων κατά β2-GPI και oxLDL<sup>275</sup> – εξαιρετικό ενδιαφέρον εμφανίζει η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των αντι-oxLDL και των αντισωμάτων κατά β2-GPI με αντιγονικούς επιτόπους στην επιφάνεια των ΕΚ.

Έχει επίσης αναφερθεί ότι μερικά ΑΚΑ στρέφονται κατά συμπλέγματος που δημιουργείται μεταξύ oxLDL και β2-GPI, κάτι που ευοδώνει την πρόσληψή τους στη συνέχεια από τα ΜΦ που μετατρέπονται παραπέρα σε αφρώδη κύτταρα, χαρακτηριστικά όπως προαναφέρθηκε της δημιουργίας αθηρωματικής βλάβης<sup>276</sup>. Να σημειωθεί ότι τα ΑΦΑ έχουν συσχετιστεί με μακροαγγειοπάθεια και σε παθήσεις διαφορετικές αυτών της συστηματικής φλεγμονής<sup>31,178,277</sup>.

Οι Charles και συν.<sup>254</sup> μελετώντας 864 ασθενείς με ΑΣΝ (ασταθή στηθάγχη, ΕΜ, διαλείπουσα χωλότητα, εγκατεστημένο ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ, αγγειοπλαστική ή παρακαμπτήριο παρέμβαση στις στεφανιαίες αρτηρίες) ηλικίας <55 ετών διαπίστωσαν υψηλά επίπεδα IgM ΑΚΑ και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης με τα IgM ΑΚΑ να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΑΣΝ (με OR=2.1-2.8 και 2.4 αντίστοιχα για την ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών επεισοδίων, ΕΜ ή εκτέλεσης αγγειοπλαστικής/ παρακαμπτήριος παρέμβασης στις στεφανιαίες αρτηρίες). Οι Vaarala και συν.<sup>255</sup> συγκρίνοντας 133 ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) ή θάνατο από ΑΣΝ με 133 μάρτυρες διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη συχνότητα ανίχνευσης IgG-ΑΚΑ στους ασθενείς ( $p < 0.005$ ). Οι ασθενείς των οποίων τα IgG-ΑΚΑ βρίσκονταν στο ανώτερο τεταρτημόριο στην κατανομή των τιμών τους εμφάνιζαν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΕΜ (RR=2.0). Τα αντισώματα αυτά φαίνεται ότι αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γιατί η επίδραση τους παρέμεινε και μετά την συνεκτίμηση της ηλικίας, του καπνίσματος, της παρουσίας ΑΥ καθώς και των επιπέδων HDL και LDL-χοληστερόλης. Οι Wu και συν.<sup>178</sup> παρακολούθοντας υγιείς άνδρες ηλικίας 50 ετών για 20 χρόνια διαπίστωσαν συσχέτιση των IgG ή IgA ΑΚΑ με την εμφάνιση ΕΜ στην ηλικία των 60-70 ετών.

## ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΣΝ

Με βάση όλα τα προαναφερθέντα θα αποπειραθούμε να περιγράψουμε συνοπτικά τη διαδοχή των γεγονότων που οδηγεί από την αρχική βλάβη του ενδοθηλίου στη δημιουργία της αρχικής λιπώδους εστίας του ΑΤ, τη δημιουργία της ΑΣ πλάκας και στην συνέχεια στην αύξηση της βλάβης αυτής, την πιθανή ρήξη της και στην ανάπτυξη θρόμβου με τελικό αποτέλεσμα την μερική ή πλήρη απόφραξη του αρτηριακού αυλού. Στη διαδικασία ΑΣ βλάβης στα τοιχώματα των αρτηριών μπορούμε σχηματικά να αναφέρουμε την παρακάτω διαδοχή γεγονότων:

1. Για την έναρξη της ΑΣ βλάβης αναγκαία προϋπόθεση αποτελεί η βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (ΕΚ) μετά την επίδραση ποικίλων παραγόντων όπως οξειδωμένων λιπιδίων (οξειδωμένη μορφή LDL-χοληστερόλης: ox-LDL), αιμοδυναμικών παραγόντων, αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), φλεγμονωδών παραγόντων όπως CRP, ανοσοσυμπλεγμάτων, αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ), κ.ά. εκφράζουν μια σειρά μορίων προσκόλλησης (ΜΠ) όπως E- και P- σελεκτίνης, ICAM-1 και VCAM-1<sup>34-40,215,249,278-281</sup>. Ρόλο φαίνεται να έχει και η επίδραση άλλων παραγόντων όπως λοιμώξεων<sup>200-214,218-228,282</sup> και της υπερομοκυστεϊναιμίας<sup>229-244</sup>.

2. Τα παραπάνω ΜΠ συνδέονται με αντιστοιχούντα (π.χ. β2-ιντεγκρίνες για τα ICAM-1, α4β1-ιντεγκρίνες για τα VCAM-1, κ.ά.) στην επιφάνεια λευκοκυττάρων (Τ-λεμφοκύτταρα, μονοπύρηνα-Μο) που προσελκύονται μετά επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα ΕΚ της περιοχής της βλάβης όπως MCP-1<sup>91-93,102,115</sup>, ή IL-8<sup>283</sup>, μορίων oxLDL-χοληστερόλης [65], κλασμάτων συμπληρώματος με χημειοτακτική δράση<sup>96-98</sup>, κ.ά. Η σύνδεση αυτή επιτρέπει τη διέλευσή τους από την περιοχή της βλάβης του ενδοθηλίου στην υπενδοθηλιακή περιοχή του αγγειακού τοιχώματος (ΑΤ). Συγχρόνως προσελκύονται και μαστοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν μια σειρά παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη αθηροσκληρυντικής (ΑΣ) βλάβης όπως τρυπτάσης, χυμάσης, TNFα, ηπαρίνης, κ.α

– Στην περιοχή της βλάβης παρατηρείται επίσης ελάττωση των παραγόντων που προκαλούν αγγειοδιαστολή και αναστέλλουν τη διαδικασία της ΑΣ βλάβης όπως προστακυκλίνης και NO που δρα ανασταλτικά στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (ΛΜΙ) του ΑΤ που συμμετέχουν στη δημιουργία της ΑΣ βλάβης και της διέλευσης των λευκοκυττάρων.

ρων από το ενδοθήλιο<sup>27-30</sup> και αύξηση της παραγωγής ενδοθηλίνης που ευοδώνει την ΑΣ βλάβη<sup>31-33</sup> και των επιπέδων ριζών οξυγόνου και υδροξειδίου που εμφανίζουν έντονη αγγειοσυσταστική δράση<sup>284-286</sup>.

– Συγχρόνως με τα παραπάνω τα ΕΚ εκφράζουν παράγοντα von Willebrand (vWF) και ιστικό παράγοντα (ΙΠ) που έχουν σημαντικό ρόλο στην συσσώρευση και προσκόλληση αιμοπεταλίων σε περιοχές ρήξεων της ΑΣ βλάβης αργότερα<sup>65-73</sup>. Να σημειωθεί ότι ο ΙΠ έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη νεοαγγείωσης στην περιοχή της πρώιμης ΑΣ βλάβης<sup>66,69</sup>.

3. Στην περιοχή του υπενδοθηλίου έχουν τώρα συγκεντρωθεί Τ-λεμφοκύτταρα (κύρια CD4 βοηθητικά), μικρός αριθμός φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, ελάχιστα Β-λεμφοκύτταρα και μονοπύρηννα (τα τελευταία μετατρέπονται σε ιστικά μακροφάγα) καθώς και ικανός αριθμός μορίων oxLDL-χοληστερόλης.

– Στην πρώιμη ΑΣ βλάβη επικρατούν τα Th1 διαφοροποίησης λεμφοκύτταρα (εκκρίνουν IL-1, TNFα, IFNγ) ενώ στην όψιμη τα Th2 (εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-6, IL-10)

– Τα μονοπύρηννα εκφράζουν στην επιφάνεια τους εξαιρετικά μικρό αριθμό υποδοχέων (SR-A, SR-B, CD36) πρόσληψης των μορίων oxLDL-χοληστερόλης, αριθμός που αυξάνεται σημαντικά καθώς μετατρέπονται σε ιστικά ΜΦ του ΑΤ

4. Τα ΜΦ στην περιοχή της βλάβης του ΑΤ προσλαμβάνουν, φαγοκυτταρώνουν και συσσωρεύουν μόρια oxLDL-χοληστερόλης μετετρεπόμενα στα χαρακτηριστικά της ΑΣΝ αφρώδη κύτταρα. Συγχρόνως στην περιοχή της βλάβης αυτής προσελκύονται λείες μυϊκές ίνες (AMI) του ΑΤ (υπό την επίδραση ουσιών όπως TGF-β και PDG-F [4]) που πολλαπλασιάζονται και προσλαμβάνοντας και αυτές μόρια oxLDL μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη αυτά κύτταρα “αδειάζουν” στη συνέχεια το λιπώδες περιεχόμενο τους δημιουργώντας μια κεντρική περιοχή λιπώδους εκφύλισης, μια πρώιμη λιπώδη αθηρωματική πλάκα. Συγχρόνως:

α) Οι AMI παράγουν στο ΑΤ κολλαγόνες ίνες με τις οποίες στερεούται η περιοχή της “λιπώδους αυτής πλάκας” και τη μετατρέπουν σε ινώδη πλάκα.

β) Τα κύτταρα της βλάβης παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) που λύουν τις ίνες αυτές – καθώς και ουσίες που αναστέλλουν την παραγωγή MMPs – αποσταθεροποιώντας την πλάκα αυτή<sup>118-128</sup>.

γ) Παρατηρείται συγχρόνως ελάττωση της έκκρισης αναστολέων της δράσης των MMPs<sup>127</sup>.

δ) Κάτω από την επίδραση ουσιών που παράγονται από τα κύτταρα της περιοχής της βλάβης όπως EGF και VEGF<sup>129,130</sup> αναπτύσσεται νεοαγγείωση η οποία προσφέρει στην αύξηση του μεγέθους της βλάβης τρέφοντας τα κύτταρά της, κάτω όμως από την επίδραση αιμοδυναμικών παραγόντων εμφανίζει εστίες αιμορραγίας που πιθανόν να οδηγήσουν σε οξεία απόφραξη του αυλού του πάσχοντος αγγείου.

Τα παραπάνω οδηγούν σε αποσταθεροποίηση της ΑΣ βλάβης και πρόκληση ρήξεων.

5. Στις περιοχές των ρήξεων, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι κάτω από την επίδραση διαφόρων παραγόντων όπως σύνδεσης CD40/CD40L στην επιφάνεια των ΕΚ, αναστέλλεται η μετανάστευση ΕΚ που θα μπορούσαν να αποκαταστήσουν την περιοχή της βλάβης του ενδοθηλίου ενώ προσελκύονται αιμοπετάλια τα οποία προσκολλώνται στις κολλαγόνες ίνες της εκτιθέμενης περιοχής του ΑΤ συμβάλλοντας στην έναρξη δημιουργίας *θρόμβου*.

6. Με την επίδραση (επίδραση σύνθετη και πολύπλευρη) ποικίλων παραγόντων που έχουν να κάνουν με τον μηχανισμό πήξης και ινωδολύσης συσσωρεύονται ολοένα και περισσότερα αιμοπετάλια τα οποία προσκολλώμενα στα προηγουμένως προσκολληθέντα στο ΑΤ αιμοπετάλια δημιουργούν θρόμβο ικανού μεγέθους να οδηγήσει σε μερική ή πλήρη απόφραξη του αρτηριακού αυλού και εμφάνιση νόσου. Επιγραμματικά θα αναφέρουμε ότι στην *ενεργοποίηση* των αιμοπεταλίων συμμετέχουν η θρομβίνη, η θρομβοξάνη, η επινεφρίνη και η ADP, στη *συσσώρευση* τους ο vWF, το ινωδογόνο και η φιβρονεκτίνη, στη *σταθεροποίηση* του δημιουργηθέντος θρόμβου η Ρ-σελεκτίνη (εκφράζεται συγχρόνως με το vWF) και το μόριο CD40L ενώ στην *αναστολή* της διαδικασίας αυτής δημιουργίας θρόμβου η προστακυκλίνη και το NO. Να σημειωθεί ότι τα προσκολληθέντα αιμοπετάλια επιτείνουν την ΑΣ βλάβη προσελκύοντας και επιστρατεύοντας προς αυτήν λευκοκύτταρα, ενεργοποιώντας τα ΜΦ και επηρεάζοντας την οξειδωτική της LDL-χοληστερόλης<sup>83,135,136</sup>.

#### ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΝ

Με βάση λοιπόν την περιγραφή της παραπάνω σειράς γεγονότων θα πρέπει να μεθοδευτεί και η δική μας προληπτική και θεραπευτική προσέγγιση που επιγραμματικά θα βάλει τις παρακάτω προτεραιότητες:

1. Να αντιμετωπίσει κλασικούς παράγοντες που σχετίζονται με ΑΣΝ όπως την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την υπέρταση, το ΣΔ, την ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας, την υπερομοκυστεϊναιμία, κ.ά.

2. Να αντιμετωπίσει την φλεγμονή που όπως αναφέρθηκε συνεισφέρει στην έναρξη και ανάπτυξη της ΑΣ βλάβης και συγχρόνως να περιορίσει την βλαπτική επίδραση φαρμάκων που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της βλάβης αυτής όπως ΓΚ, μεθοτρεξάτης - μέσω της ανάπτυξης υπερομοκυστεϊναιμίας για την οποία απαιτείται η χορήγηση φυλλικού οξέος και πιθανόν της κυκλοσπορίνης που χορηγούνται σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Να σημειωθεί ο ευνοϊκός ρόλος των ανθελανοσοιακών και πιθανόν και των ΜΣΑΦ. Ως προς την κυκλοσπορίνη πρέπει να ειπωθεί ότι η χορήγηση της τόσο σε πειραματόζωα<sup>287</sup>, όσο και σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων<sup>288-290</sup> σχετίστηκε με δυσλιπιδαιμία και αγγειακή βλάβη. Διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, VLDL, απολιποπρωτεΐνης-B (apoB) και τριγλυκεριδίων<sup>287-288</sup> που σχετίζεται με την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων που συμμετέχουν στην ηπατική σύνθεση χοληστερόλης. Επάγει την παραγωγή CTGF (connective tissue growth factor) που συμμετέχει στην σύνθεση εξωκυττάρου θεμέλιας ουσίας, κολλαγόνου I και mRNA κολλαγόνου III στο μυοκάρδιο που έχει εν μέρει να κάνει με την αγγειοτενσίνη II (καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης οδήγησε σε μείωση της παραγωγής των παραπάνω παραγόντων)<sup>290</sup>. Οι Chen και συν.<sup>289</sup> διατύπωσαν την υπόθεση ότι η κυκλοσπορίνη-A μετά επαγωγή T-αυτοαντιδραστικών κυττάρων που στρέφονται κατά αντιγονικών επιτόπων που ως σύμπλεγμα με MHC-II εκφράζονται στα ΕΚ συμμετέχει στην προσβολή του αγγειακού τοιχώματος σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς.

3. Να υποβληθούν τα άτομα με υψηλότερο του ιδανικού βάρους στην κατάλληλη διατροφή και να παροτρυνθεί το σύνολο του πληθυσμού να ασκείται τακτικά.

4. Σε καταστάσεις παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου θα πρέπει να σκεφτούμε τη χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης.

5. Σε καταστάσεις δυσλιπιδαιμίας θα χρειαστεί πιθανόν η χορήγηση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων όπως φιβρατών και στατινών. Στο ρόλο και την ποικιλομορφία της επίδρασης των στατινών (αντιφλεγμονώδη, κατά της δυσλιπιδαιμίας, κατά

ανοσοικών διαδικασιών που σχετίζονται με την έναρξη και ανάπτυξη ΑΣΝ) θα αναφερθούμε λόγω της σπουδαιότητας του θέματος συνοπτικά αμέσως παρακάτω.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε τα αυξημένα επίπεδα CRP σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση ΕΜ/ ΑΕΕ<sup>47, 48,50-52</sup>, στηθάγχης<sup>291</sup> και στεφανιαίας νόσου<sup>49</sup>. Τιμές CRP 1-3 μg/ml συνιστά μέτριο ενώ >10 μg/ml υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης ΚΑΝ. Αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη από τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης<sup>46</sup> και θα πρέπει να την παίρνουμε σοβαρά υπόψη μας ιδιαίτερα σε γυναίκες που εμφανίζουν LDL < 160 mg/ml καθότι το 77% των καρδιαγγειακών επεισοδίων παρατηρούνται στις γυναίκες αυτές<sup>46</sup>. Να σημειωθεί ότι η υπολιπιδαιμική διατροφή και η ελάττωση του σωματικού βάρους<sup>292,293</sup> καθώς και η χορήγηση στατινών<sup>31,32, 294-301</sup> οδηγεί σε μείωση της CRP. Έχει διατυπωθεί η άποψη χορήγησης χαμηλής δοσολογίας ασπιρίνης σε ασθενείς με CRP >0,55 μg/ml<sup>47</sup>. Αναφέρθηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης σε άτομα με τιμές CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο της κατανομής των τιμών της εμφάνισαν σημαντικότερη ελάττωση της συχνότητας μελλοντικής εμφάνισης ΕΜ συγκριτικά με άτομα με τιμές στο χαμηλότερο τεταρτημόριο<sup>47</sup>. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση της CRP σε φυσιολογικά άτομα<sup>302</sup> κάτι που παρατηρήθηκε όμως σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη σε θεραπεία με υψηλότερες δόσεις<sup>303</sup>.

Σημαντική φάνηκε επίσης ότι είναι η χορήγηση φαρμάκων που αποκαθιστούν τις δυσλιπιδαιμικές διαταραχές όπως των φιβρατών και ιδιαίτερα των στατινών.

Οι *φιβράτες* δρουν ως ανταγωνιστές του υποδοχέα PPAR-α (Peroxisomal Proliferating Activating Receptor - α) οδηγώντας σε αύξηση της έκφρασης της ινσουλίνης, αύξηση της HDL-χοληστερόλης και ελάττωση της LDL-χοληστερόλης σε συνδυασμό με ελάττωση της Apo C3 (συμμετέχει στη σύνδεση της LDL-χοληστερόλης με τους Apo B/ E υποδοχείς της)<sup>304</sup>. Η οδός δράσης της PPAR-α φαίνεται ότι αποτελεί οδό τροποποίησης της παραγωγής IL-6, κάτι που πιθανόν να εξηγεί την επίδραση των φιβρατών στην HDL-χοληστερόλη<sup>305-307</sup>.

Οι *στατίνες* (ΣΤ) αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου HMG-CoA της ρεδουκτάσης (3-OH-3-methylglutaric) ελαττώνοντας τη σύνθεση mevalonate (μεβαλονικού οξέους) και έτσι σημαντικού α-

ριθμού ισοπρενοειδών διαμέσων ουσιών στην οδό σύνθεσης της χοληστερόλης<sup>31,308</sup>. Οι ισοπρενοειδείς διάμεσες αυτές ουσίες συμμετέχουν στην μεταγραφική τροποποίηση μιας σειράς πρωτεϊνών μεταξύ των οποίων πρωτεϊνών Ras που συνδέονται με GTP καθώς και Ras τύπου πρωτεϊνών όπως Rho, Rab, Rac, Rai και Rap<sup>309</sup>. Έχει βρεθεί ότι οι πρωτεΐνες Ras μετατοπίζονται από το κυτταρόπλασμα στη μεμβράνη των ΕΚ μέσα από διαδικασίες ενζυμικές οι οποίες αναστέλλονται από τη δράση των στατινών οδηγώντας στη συσσώρευση ανενεργών GTP συνδεδεμένων ουσιών στο κυτταρόπλασμα. Διαπιστώθηκε ότι η πρωτεϊνική κίνηση που σχετίζεται με την Rho πρωτεΐνη αυξάνει την ευαισθησία των ΛΜΙ των αγγειακών τοιχωμάτων στο ασβέστιο σε άτομα με υπέρταση<sup>310</sup> και το σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών<sup>311</sup> ενώ η ενεργοποίηση της Rho πρωτεΐνης συνεισφέρει στη δημιουργία εστιακών συμπλεγμάτων προσκόλλησης<sup>309, 312,313</sup>. Τα παραπάνω όπως θα δούμε στη συνέχεια σχετίζονται με τη μη-εξαρτώμενη από την επίδραση στη μεταβολική οδό σύνθεσης χοληστερόλης δράση των στατινών<sup>314-317</sup>.

### ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Διαπιστώθηκε από εξαιρετικά μεγάλο αριθμό ερευνών ότι οι στατίνες ελαττώνουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και ελαττώνουν τη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου<sup>83,142-145,318</sup>. Η ταχεία μείωση της LDL-χοληστερόλης που προκαλούν συνοδεύτηκε από μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας, των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και της περιφερικής αγγειοπάθειας κατά 30%, 30% και 28% αντίστοιχα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι παρατηρήσεις ότι η ευνοϊκή τους επίδραση στην ΑΣΝ δεν εξαντλείται στην επίδραση τους στην οδό βιοσύνθεσης χοληστερόλης καθότι:

α) Τα άτομα που θεραπεύτηκαν με στατίνες εμφανίζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου συγκρινόμενα με ανάλογης ηλικίας άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο παρά το γεγονός ότι η επίδραση τους στα λιπίδια ήταν παρόμοια<sup>142,144,319,320</sup>.

β) Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με στατίνες εμφανίζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ΕΜ συγκριτικά με ασθενείς που θεραπεύτηκαν με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και εμφάνιζαν παρόμοια εικόνα λιπιδίων<sup>321,322</sup>.

γ) Η χορήγηση τους συνοδεύτηκε από εξαιρε-

τικά σημαντική ελάττωση των επεισοδίων από τα στεφανιαία αγγεία (κατά 70%) παρά την περιορισμένη δράση τους στη μεταβολή του μεγέθους της περιοχής βλάβης (μόνο κατά 0,7%)<sup>321,323</sup> που πιθανόν να οφείλεται στην σταθεροποίηση και αναδόμηση των αθηρωματικών πλακών<sup>31</sup>.

δ) Έχει διαπιστωθεί ιδιαίτερα ευνοϊκή επίδραση στην πρόληψη υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων πολύ νωρίς μετά την εμφάνιση επεισοδίων οξείας ισχαιμίας στεφανιαίων αρτηριών, χρόνο που δεν έχει ικανοποιητικά εκδηλωθεί η ευνοϊκή της επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>324</sup> κάτι που έχει να κάνει μάλλον με ιδιαίτερα έντονη επίδραση τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων αυτών<sup>325,326</sup>.

Εξαιρετικά μεγάλος αριθμός ερευνών έχει διαπιστώσει σημαντικές επιδράσεις τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου, στη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ των αγγειακών τοιχωμάτων, στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, των Μο/ΜΦ και στη φλεγμονώδη διαδικασία που παρατηρείται στα αγγειακά τοιχώματα<sup>326-352</sup>, επιδράσεις που συνοψίζονται αμέσως παρακάτω.

- Στο ενδοθήλιο ελαττώνουν την έκφραση των ΜΠ<sup>353-358,332,333,343,344,347,353</sup>, κυτταροκινών (IL-1β, IL-6) και TNFα<sup>8,9,31,32,329,348</sup>, του t-PA<sup>31-33</sup> και την παραγωγή Ros<sup>314,359</sup> ενώ αυξάνουν την παραγωγή NO<sup>315,360,361</sup>.

- Ελαττώνουν τη μετανάστευση/ πολλαπλασιασμό των ΛΜΙ του ΑΤ προς την περιοχή της ΑΣ βλάβης<sup>343,345,357,362</sup> ενώ στα ΜΦ ελαττώνουν την έκφραση ΜΠ<sup>31,358</sup>, την παραγωγή κυτταροκινών<sup>31,32,363,364</sup>, την παραγωγή χημειοτακτικής πρωτεΐνης ΜΦ (MCP-1)<sup>31,32,228,296,316</sup> και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs)<sup>32,211,296,365,366</sup>. Ελαττώνουν επίσης την δράση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων<sup>32,367</sup> και την κυτταροτοξική δράση T-λεμφοκυττάρων<sup>32</sup>.

- Ελαττώνουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων<sup>368-372</sup> και την προσκόλλησή τους σε περιοχές ΑΣ βλάβης<sup>373-375</sup>.

- Ελαττώνουν τα επίπεδα CRP<sup>47,50-52,297, 299, 376,377</sup> η δυσμενής επίδραση στην ανάπτυξη ΣΝ αναφέρθηκε προηγουμένως

- Ελαττώνουν τη δράση ιστικών παραγόντων που ευοδώνουν τη δράση του πρωτεολυτικού παράγοντα VIIA(α) που σχετίστηκε με την ανάπτυξη ασταθούς στηθάγχης<sup>32,378,379</sup>, τα επίπεδα του ιστικού παράγοντα<sup>380</sup>, του παράγοντα von Willebrandt (vWF)<sup>32</sup> και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-4)<sup>32,381-383</sup>.

## ΥΠΟΜΝΗΜΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

(ΑΕΕ) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
 (ΑΚΑ) αντικαρδιολιπινικά αντισώματα  
 (ΑΣΝ) αρτηριοσκληρυντική νόσος  
 (ΑΣ) αθηροσκληρυντικών  
 (ΑΤ) αγγειακό τοίχωμα  
 (ΑΥ) αρτηριακή υπέρταση  
 (ΑΦΑ) αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα  
 (ΕΚ) ενδοθηλιακά κύτταρα  
 (ΕΜ) έμφραγμα του μυοκαρδίου  
 (ΙΠ) ιστικό παράγοντα  
 (ΚΑΝ) καρδιακή ανεπάρκεια  
 (ΛΜΙ) λείων μυϊκών ινών  
 (Μο) μονοπύρρηνα  
 (ΜΠ) μόρια προσκόλλησης  
 (ΜΣΑΦ) μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
 (ΜΦ) μακροφάγα  
 (ΟΚ) ομοκυστεΐνη  
 (ΡΑ) ρευματοειδής αρθρίτις  
 (ΣΔ) σακχαρώδης διαβήτης  
 (ΥΟΚΜ) υπερομοκυστεΐναιμία  
 (β2-GPI) β2-γλυκοπρωτεΐνη  
 (ΒΜΙ-Body Mass Index) δείκτης μάζας σώματος  
 (CD40L) συνδέτης του συνδιεγερτικού μορίου CD40  
 (CRP) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη  
 (CTGF) connective tissue growth factor  
 (eNOS) συνθετάση NO του ενδοθηλίου  
 (ET-1) ενδοθηλίνη-1  
 (HSP-65) πρωτεΐνη θερμικού shock 65  
 (IFNγ) ιντερφερόνη-γ  
 Lp(a) λιποπρωτεΐνη-α  
 (M-CSF- Macrophage colony-stimulating factor) παράγοντας  
 διέγερσης των αποικιών των ΜΦ  
 (MCP-1) χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων  
 (MMPs-matrix metalloproteinases) μεταλλοπρωτεϊνάσες της  
 θεμελίου ουσίας  
 (NK) φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα  
 (PDGF- platelet derived growth factor) προερχόμενου από  
 αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα  
 (PF4) αιμοπεταλιακός παράγοντας 4  
 (PPAR-α) Peroxisomal Proliferating Activating Receptor – α  
 (ROS) (reactive oxygen species)  
 (SSA) αμυλοειδές Α ορού  
 (TNFα) παράγοντας νέκρωσης του όγκου  
 (v.Wf) παράγοντας von Willebrand  
 (TFPI) ιστικός παράγοντας αναστολής της εξωγενούς οδού  
 της πήξης  
 (TGF-β) αυξητικός παράγοντας των όγκων-β  
 (t-PA- tissue plasminogen activator) ενεργοποιητής του  
 ιστικού πλασμινογόνου  
 (TSP) θρομβοσπονδίνη  
 (VEGF) αυξητικός παράγοντας ενδοθηλίου

## ABSTRACT

**Kambakis GP, Tsigalou CK. Current opinions for the pathogenesis of atherosclerosis. The role of immunity mechanisms. *Hell Iatr* 2004, 70: 149-174.**

Atherosclerosis is an evolutionary process characterized by serial events beginning with endothelial lesion to partial or complete obstruction of arterial lumen. It has been related with many pathological conditions and factors in innate and acquired immunity as well as inflammation play important role. The comprehension of these mechanisms will lead to prevention and treatment of the disease.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Hang LM, Izui S, Dixon FJ.* (NZW x BXSB) F1 hybrid. A model of acute lupus and coronary vascular disease with myocardial infarction. *J Exp Med* 1981, 154: 216-21.
2. *Sherer Y, Shoenfeld Y.* Atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 97-9.
3. *Binder CJ, Chang MK, Shaw P, et al.* Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine* 2002, 8(11): 1218-26.
4. *Libby P.* Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420: 868-74.
5. *George J, Harats D, Gilburd B, et al.* Adoptive transfer of beta-2-glycoprotein-I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000, 102: 1822-7.
6. *Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A.* Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-depleted and nude (nu/nu) C57BL/0 hyperlipidemic mice *Am J Pathol* 1996, 149: 675-85.
7. *Ridker PM, Rifai N, Pfeifer M, et al.* Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000, 101: 2149-53.
8. *Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al.* Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996, 94: 874-7.
9. *Sohma Y, Sasano H, Shiga R, et al.* Accumulation of plasma cells in atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 4937-41.
10. *Zhou X, Hansson CK.* Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice. *Scand J Immunol* 1999, 50: 25-30.
11. *Reardon CA, Blachowicz L, White T, et al.* Effect of immune deficiency on lipoproteins and atherosclerosis in mate apolipoprotein E-deficient mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1011-6.
12. *Dansky HM, Charlton SA, Harper, MM, Smith JD.* T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 4642-6.
13. *Daugherty A, Cornicelli JA, Welch K, Sendobry SM, Rateri DL.* The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E mice. *J Clin Invest* 1997, 100: 1575-80.
14. *Song L, Leung C, Schindler C.* Lymphocytes are important



- in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001, 108: 251-9.
15. *Weyand CM, Klimiuk PA, Goronzy JJ.* Heterogeneity of rheumatoid arthritis: from phenotypes to genotypes. *Springer Semin Immunopathol* 1998, 20: 5-22.
  16. *Liuzzo G, Koppecky SL, Frye RL, et al.* Perturbation of T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999, 100: 2135-9.
  17. *Pasceri V, Yeh E.* A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999, 100: 2124-6.
  18. *Uyemura, K, et al.* Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996, 97: 2130-8.
  19. *Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schonbeck U.* Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages. Implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002, 195: 245-57.
  20. *Pinderski, Lj, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al.* Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Ore Res* 2002, 90: 1064-71.
  21. *King, VL, Szilvassy SJ, Daugherty A.* Interleukin-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22: 456-61.
  22. *Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson CK.* Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice *J Clin Invest* 2002, 109: 745-53.
  23. *Witztum JL.* Splenic immunity and atherosclerosis A glimpse into a novel paradigm. *J Clin Invest* 2002, 109: 721-4.
  24. *Robinette CD, Fraumeni JF.* Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* 1977, 2: 127-9.
  25. *Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al.* In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001, 104: 197-202.
  26. *Pearson JD.* Normal endothelial cell function. *Lupus* 2000, 9: 183-8.
  27. *Radomski MW, Rees DD, Dutra A, Moncada S.* S-Nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1992, 107: 745-9.
  28. *Garg UC, Hassid A.* Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989, 83: 1774-7.
  29. *Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM.* Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 1652-9.
  30. *Kubes P, Suzuki M, Granger DN.* Nitric oxide an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 4651-5.
  31. *Takemoto M, Liao J.* Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1712-9.
  32. *Farmer J.* Pleiotropic effects of statins. *Coronary heart disease.* 2000, May: 208-17.
  33. *Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolm J, et al.* Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998, 101: 2711-9.
  34. *Toothill VJ, Van Mourik JA, Niewenhuis HK, Metzelaar MJ, Pearson JD.* Characterization of the enhanced adhesion of neutrophil leucocytes to thrombin-stimulated endothelial cells. *J Immunol* 1990, 145: 283-96.
  35. *Bevilacqua MP, Stengelm S, Gimbrone MA Jr, Seed B.* Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989, 243: 1160-5.
  36. *Lev K, Gaetgens C, Fennie C, et al.* Lectin-like adhesion molecule-1 mediates leukocyte rolling in mesenteric venules in vivo. *Blood* 1991, 77: 2553-5.
  37. *Foxall C, Watson SR, Dowbenko D, et al.* The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis<sup>x</sup> oligosaccharide. *J Cell Biol* 1992, 117: 895-902.
  38. *Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al.* VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990, 60: 577-84.
  39. *Marui N, Offerman NK, Swerlick R, et al.* VCAM-1 gene transcription and expression is regulated through an antioxidant sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993, 92: 1866-74.
  40. *Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al.* Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 5134-8.
  41. *Topper JN, Gimbrone MA Jr.* Blood flow and vascular gene expression fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999, 5: 40-6.
  42. *De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al.* Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines *J Clin Invest* 1995, 96: 60-8.
  43. *Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, et al.* A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001, 107: 1255-62.
  44. *Edward Y, Wilerson J.* Coming of age of CRP. Using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003, 107: 370-2.
  45. *Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP.* Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, 91: 3186-90.

46. *Ridker PM, Rifat N, Rose L, et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347: 1557-65.
47. *Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336: 973-9.
48. *Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC.* Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995, 332: 635-41
49. *Danesh J, Whincup P, Walker M, et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000, 321: 199-204.
50. *Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999, 99: 237-42.
51. *Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M. Hennekens CH.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
52. *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
53. *Pasceri V, Willerson JT, Yen ET.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000, 102: 2165-8.
54. *Pasceri V, Chang J, Willerson JJ, et al.* Modulation of CRP-mediated MCP-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001, 103: 2531-4.
55. *Molenaar ETH, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BAC, Hack CE.* Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 997-1002.
56. *Saadi S, Holzknecht RA, Patte CP, Platt JL.* Endothelial cell activation by pore-forming structures: pivotal role for interleukin-1 $\alpha$ . *Circulation* 2000, 101: 1867-73.
57. *Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y.* Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000, 7: 64-9.
58. *Danesh J, Collins R, Peto R.* Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000, 102: 1082-5.
59. *Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD.* Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res* 1989, 53: 387-94.
60. *Bevilacqua MP, Schleaf RR, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ.* Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *J Clin Invest* 1986, 78: 587-91.
61. *Kännel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987, 258: 1183-90.
62. *Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ.* A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-52.
63. *Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al.* High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998, 98: 2241-7.
64. *Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S.* Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000; 27: 71-5.
65. *Ruggeri Z.* Platelets in atherothrombosis. *Nature medicine* 2002, 8(11): 1227-34.
66. *Busso N, Hamilton J.* Extravascular coagulation and the plasminogen activator/ plasmin system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002, 46(9): 2268-79.
67. *Camerer E, Kolosto AB, Prydz H.* Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 1996, 81: 1-41.
68. *Contrino J, Goralnick S, Qi J, Hair G, Rickles FR, Kreuzer DL.* Fibrin induction of tissue factor expression in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997, 96: 605-13.
69. *Versteeg HH, Peppelenbosch MP, Spek CA.* The pleiotropic effects of tissue factor: a possible role for factor VIIa-induced intracellular signalling? *Thromb Haemost* 2001, 86: 1353-9.
70. *Morris R, Winyard PG, Brass LF, Blake DR, Morris CJ.* Thrombin receptor expression in rheumatoid and osteoarthritic synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 1996, 55: 841-3.
71. *Varisco PA, Peclat V, van Ness K, Bischof-Delaloye A, So A, Busso N.* Effect of thrombin inhibition on synovial inflammation in antigen induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000, 59: 781-7.
72. *Dvorak HN, Senger DR, Dvorak AM, Harvey VS, Mc Donagh J.* Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science* 1985, 227: 1059-61.
73. *Senior RM, Skogen WF, Griffin GL, Wilner GD.* Effects of fibrinogen derivatives upon the inflammatory response: studies with human fibrinopeptide B. *J Clin Invest* 1986, 77: 1014-9.
74. *Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR.* Platelet derived CD40L. The Swith-Hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106: 896-9.
75. *Urbich C, Dermbach E, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S, et al.* CD40 Ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002, 106: 981-6.
76. *Hollenbaugh D, Misel PN, Edwards CP, et al.* Expression

- of functional CD40 by vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1995, 182: 33-40.
77. *Schonbeck U, Mach F, Bonnefoy JY, et al.* Ligation of CD40 activates interleukin 1 beta-converting enzyme (caspase-1) activity in vascular smooth muscle and endothelial cells and promotes elaboration of active interleukin 1-beta. *J Biol Chem* 1997, 272: 19569-74.
78. *Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P.* Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature* 1998, 394: 200-3.
79. *Aukrust P, Müller F, Leland T, et al.* Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999, 100: 614-20.
80. *Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, et al.* Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001, 86: 649-55.
81. *Tsakins DA, Tschopl M, Wolf F, et al.* Platelets and cytokines in concert with endothelial activation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000, 11: 165-73.
82. *Schonbeck L, Varo N, Ubbly P, et al.* Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001, 104: 2266-8.
83. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362: 801-9.
84. *Booth NA, Benett B.* Fibrinolysis and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994, 7: 559-72.
85. *Emeis JJ, van den Eijnden-Schrauwen Y, van den Hoogen CM, de Priester W, Westmuckett A, Lupu F.* An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator. *J Cell Biol* 1997, 139: 245-56.
86. *Sandset PM.* Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) – an update. *Haemostasis* 1996, 26(S4): 154-64.
87. *Schleef RA, et al.* Interleukin-1 and tumor necrosis factor activation of vascular endothelium: effects on plasminogen activator inhibitor and tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1988, 263: 5797-803.
88. *Allison BA, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A, Eriksson P.* Effects of native, triglyceride-enriched and oxidatively modified LDL on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1354-60.
89. *Marcum JA, Kenny JB, Rosenberg RD.* Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparin-like molecules bound to the endothelium. *J Clin Invest* 1984, 74: 341-50.
90. *Esmon CT.* Thrombomodulin as model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J* 1995; 9: 946-55.
91. *Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al.* Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998, 2: 275-81.
92. *Bonng L, Gosling J, Deary M, Charo IF.* Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998, 394: 894-897.
93. *Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Sumiya M, et al.* Clinical significance of the serum lipoprotein(a) level in patients with systemic lupus erythematosus: its elevation during disease flare. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14: 531-6.
94. *Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al.* Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin. Invest* 1999, 104: 1041-50.
95. *Haley KI, et al.* Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular. *Circulation* 2000, 102: 2185-9.
96. *Bittner V.* Atherosclerosis and the immune system. *Arch Intern Med* 1998, 158: 1395-6.
97. *Vlaicu R, Rus HG, Niculescu F, Cristea A.* Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. *Atherosclerosis* 1985, 55: 35-50.
98. *Niculescu F, Hufo F, Rus GH, Vlaicu R, Bhakdi S.* Quantitative evaluation of the terminal C5b-9 complement complex by ELISA in human atherosclerotic arteries. *Clin Exp Immunol* 1987, 69: 477-83.
99. *Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, et al.* Plasma levels of the monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 are elevated in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1997, 29: 419-23.
100. *Nishiyama K, Ogawa H, Yasue H, et al.* Simultaneous elevation of the levels of circulating monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor in acute coronary syndromes. *Jpn Circ J* 1998, 62: 710-2.
101. *Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, et al.* Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001, 85: 571-5.
102. *Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al.* Association between plasma levels of Monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003, 107: 690-5.
103. *Cipollone F, Marini M, Fazio M, et al.* Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 327-34.
104. *Economou E, Tousoulis D, Katinioti A, et al.* Chemokines in patients with ischaemic heart disease and the effect of coronary angioplasty. *Im J Cardiol.* 2001; 80: 55-60.
105. *Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, et al.* Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 1999, 143: 205-11.
106. *Boring L, Gosling J, Cleary M, et al.* Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998, 394: 894-7.
107. *Han KH, Tangirala RK, Green SR, et al.* Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes: a regulatory role for plasma LDL. *Arte-*

- rioscler Thromb Vasc Biol 1998, 18: 1983-91.
108. *Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN.* Monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1991, 88: 1121-7.
  109. *Kowala MC, Recce R, Beyers S, Gu C, Valentine M.* Characterization of atherosclerosis in LDL receptor knockout mice: macrophage accumulation correlates with rapid and sustained expression of aortic MCP-1/JE. *Atherosclerosis* 2000, 149: 323-30.
  110. *Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriöse 1er Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1518-25.
  111. *Reape TJ, Groot PH.* Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999, 147: 213-25.
  112. *Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al.* Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998, 98: 1164-71.
  113. *Wenzel UO, Fouqueray B, Grandaliano G, et al.* Thrombin regulates expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995, 77: 503-9.
  114. *Yamaguchi Y, Matsumura F, Takeya M, et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 enhances expression of intercellular adhesion molecule-1 following ischemia-reperfusion of the liver in rats. *Hepatology* 1998, 27: 727-34.
  115. *Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, et al.* Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999, 19: 91-104.
  116. *Schechter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, et al.* Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997, 272: 28568-73.
  117. *Steinberg D.* Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolaemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine* 2002, 8(11): 1211-7.
  118. *Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, et al.* Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 8154-8.
  119. *Richardson PD, Davies MJ, Born GV.* Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989: 2941-4.
  120. *Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK.* Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997, 62(suppl II): S23-S29.
  121. *Fuster V.* Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events *Am J Cardiol* 1995, 76: 24C-33C.
  122. *Chesebro JH, Zoldhelyi P, Fuster V.* Pathogenesis of thrombosis in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991, 68: 2-10.
  123. *Fuster V, Stem B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.* Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis evolving concepts. *Circulation* 1990, 82(suppl II): 47-59.
  124. *Libby P.* Molecular bases of the acute coronary syndromes -H-+ temases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995, 92: 1565-9.
  125. *Davies MJ.* Acute coronary thrombosis the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995, 16(suppl L): 3-7.
  126. *Gabs Z, Sukhova G, Lark M, Libby P.* Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994, 94: 2493-503.
  127. *Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al.* Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999, 99: 2503-9.
  128. *Herman MP, Sukhova GK, Libby P, et al.* Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation* 2001, 104: 1899-904.
  129. *Brogi E, Winkles JA, Underwood R, Clinton SK, Alberts GF, Libby P.* Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and non-atherosclerotic arteries: association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest* 1993, 92: 2408-18.
  130. *Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, et al.* Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18: 1188-96.
  131. *Barger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, Silverman KJ, et al.* Vasa vasorum and neovascularisation of human coronary arteries. *N Engl J Med* 1984, 310: 175-7.
  132. *Milei J, Parodi JC, Alonso GF, Barone A, Grana D, Maturri L.* Carotid rupture and intraplaque haemorrhage: immunophenotyping an role of cells involved. *Am Heart J* 1998, 136: 1096-105.
  133. *Inoue M, Itoh H, Ueda M, et al.* Vascular endothelial growth factor expression in human atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998, 98: 2108-16.
  134. *Moulton KS, Heller E, Konerding MA, Flynn E, Palinski W, Folkman J.* Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce mural neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999, 99: 1726-32.
  135. *Sachais BS, Kuo A, Nassar R, et al.* Platelet factor 4 binds to low-density lipoprotein receptors and disrupts the endocytic machinery, resulting in retention of low-density lipoprotein on the cell surface. *Blood* 2002, 99: 3613-22.
  136. *De Meyer CR, et al.* Platelet phagocytosis and processing of  $\beta$ -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis. *Circ Res* 2002, 90: 1145-6.
  137. *Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ.* Factor VIII, ABO blood group and the

- incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994, 88: 601-7.
138. *Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG.* Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996, 94: 2057-63.
  139. *Löwe GDO, Yamell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC.* Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and the risk of major ischaemic heart diseases the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 1998, 79: 129-33.
  140. *McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD.* Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40: 640-4.
  141. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344: 1383-9.
  142. *Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995, 333: 1301-7.
  143. *Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998, 279: 1615-22.
  144. *Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996, 335: 1001-9.
  145. *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.* Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998, 339: 1349-57.
  146. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals.* A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 7-22.
  147. *Steinberg D.* The cholesterol controversy is over. Why did it take so long. *Circulation* 1989, 80: 1070-8.
  148. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II* The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc* 1984, 251: 365-74.
  149. 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 II). *J Am Med Assoc* 1993, 269: 3015-23.
  150. *Could AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD.* Cholesterol reduction yields clinical benefit Impact of statin trials. *Circulation* 1998, 97: 946-52.
  151. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001, 285: 2486-97.
  152. *Weinstein DB, Carew TE, Steinberg D.* Uptake and degradation of low density lipoprotein by swine arterial smooth muscle cells with inhibition of cholesterol biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1976, 424: 404-21.
  153. *Coldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS.* Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, 76: 333-7.
  154. *Clinton S, Underwood R, Sherman M, Kufe D, Libby P.* Macrophage-colony stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1992, 140: 301-16.
  155. *Rosenfeld M, Yla-Herttuala S, Lipton BA, Ord VA, Witztum JL, Steinberg D.* Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* 1992, 140: 291-300.
  156. *Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M.* Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 8264-8.
  157. *Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, et al.* Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998, 101: 2702-10.
  158. *Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P.* Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001, 158: 879-91.
  159. *Pitas RE.* Expression of the acetyl low density lipoprotein receptor by rabbit fibroblasts and smooth muscle cells. Up-regulation by phorbol esters. *J Biol Chem* 1990, 265: 12722-7.
  160. *Khoo LC, Miller E, Rio F, Steinberg D, Witztum IL.* Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler Thromb* 1992, 12: 1258-66.
  161. *Marathe CK, et al.* Bioactive phospholipid oxidation products. *Free Radio Biol Med* 2000, 28: 1762-70.
  162. *Watson AD, Leitinger N, Navab M, et al.* Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids if minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/ endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J Biol Chem* 1997, 272: 13597-607.
  163. *Heery JM, Kozak M, Stafforini DM, et al.* Oxidatively modified LDL contains phospholipids with platelet-activating factor-like activity and stimulates the growth of smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995, 96: 2322-30.
  164. *Watson AD, Navab M, Hama SY, et al.* Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Lab Invest* 1995, 95: 774-82.

165. *Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, Chisolm CM.* Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis* 1983, 3: 215-22.
166. *Pratico D.* Lipid peroxidation in mouse models of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2001, 11: 112-6.
167. *Colles SM, Maxson JM, Carison SC, Chisolm CM.* Oxidized LDL-induced injury and apoptosis in atherosclerosis. Potential roles for oxysterols *Trends Cardiovasc Med* 2001, 11: 131-8.
168. *Yui S, Sasaki T, Miyazaki A, Honuchi S, Yamazaki M.* Induction of murine macrophage growth by modified LDLs. *Arterioscler Thromb* 1993, 13: 331-7.
169. *Chattene S, Chosh N.* Oxidized low density lipoprotein stimulates aortic smooth muscle cell proliferation. *Glycobiology* 1996, 6: 303-11.
170. *George J, Afek A, Gilburd B, et al.* Autoimmunity in atherosclerosis: lessons from experimental models *Lupus* 2000, 9: 223-7.
171. *George J, Afek A, Gilburd B, et al.* Hyperimmunization of apo-E mice with homologous malondialdehyde low-density lipoprotein suppresses early atherogenesis. *Atherosclerosis* 1998; 138: 147-52.
172. *Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J, et al.* Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16: 1074-9.
173. *Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J.* Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 441-5.
174. *Maggi E, Chiesa R, Melissano G, et al.* LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis: a study in vitro and in vivo oxidation markers. *Arterioscler Thromb* 1994, 14: 1892-9.
175. *Lehtimaki T, Lehtinen S, Solakivi T, et al.* Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 23-7.
176. *Bui MN, Sack MN, Moutsatsos G, et al.* Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996, 131: 663-7.
177. *Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, et al.* Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. *Cardiology* 2001; 95: 20-4.
178. *Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK.* Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 3159-63.
179. *Romero FI, Khamasta MA, Hughes GRV.* Lipoprotein (a) oxidation and autoantibodies: a new path in atherothrombosis. *Lupus* 2000, 9: 206-9.
180. *Rath M, Niendorf A, Reblin, et al.* Detection and quantification of lipoprotein (a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989, 9: 579-92.
181. *Berg K.* A new serum type system in man: the Lp(a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963, 59: 369-82.
182. *Pepin JM, O'Neil JA, Hoff H.* Quantification of apo(a) and apoB in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* 1991, 32: 317-27.
183. *Hoff HF, O'Neil J, Yashiro A.* Partial characterization of lipoproteins containing apo(a) in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* 1993, 34: 789-98.
184. *Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al.* Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. *JAMA* 1996, 276: 544-8.
185. *Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, et al.* Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997, 95: 329-34.
186. *Dahlen GH, Srinivasan SR, Stenlund H, et al.* The importance of serum lipoprotein (a) as an independent risk factor for premature coronary artery disease in middle-aged black and white women from the United States. *J Intern Med* 1998, 244: 417-24.
187. *Bostom AC, Gagnon DR, Cupples LA, et al.* A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994, 90: 1688-95.
188. *Muscholl MW, Hense HW, Brixkel U, et al.* Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 1998, 317: 565-70.
189. *Holmer SR, Hengstenberg C, Mayer B, et al.* Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subtraction and myocardial infarction in large samples of the general population. *Cardiovasc Res* 2000, 47: 806-12.
190. *Holmer S, Hengstenberg C, Kraft HG, et al.* Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation* 2003, 107: 696-701.
191. *Borba EF, Santos RD, Bonfa E, et al.* Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994, 21: 220-3.
192. *Kawai S, Mizushima Y, Kaburaki J.* Increased serum lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus with myocardial and cerebral infarctions [letter]. *J Rheumatol* 1995, 22: 1210-1.
193. *Sari RA, Polat MF, Taysi S, Bakan E, Capoglu I.* Serum lipoprotein(a) level and its clinical significance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002, 21: 520-4.
194. *Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, et al.* Plasma levels of lipoprotein(a) are elevated in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1994, 71: 424-7.
195. *Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, et al.* Elevated plasma lipoprotein (a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998, 25: 69-73.
196. *Aitchinson R, Chu P, Cater DR, Harris J, Powell RJ.* Defective fibrinolysis in Behcet's syndrome: significance and possible mechanism. *Ann Rheum Dis* 1989, 48:

- 590-3.
197. *Fujita T, Saito E, Ohi H, Yasugi T, Hatano M.* Lipoprotein(a) predicts the risk of thrombotic complications in nephrotic syndrome. *Nephron* 1992, 61: 122.
  198. *Wanner C, Rader D, Bartens W, et al.* Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993, 119: 263-9.
  199. *Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, et al.* Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993, 44: 1116-23.
  200. *Xu Q, Kiechl S, Mayr M, et al.* Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999, 100: 1169-74.
  201. *Metzger B, Schett G, Kleindienst R, et al.* Epitope specificity of anti-heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 536-41.
  202. *Xu Q, Schett G, Perschinka H, et al.* Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 2000, 102: 14-20.
  203. *Beaudeau JL, Jacob N, Giral P, Foglietti MJ, Bruckert E.* Nouveaux marqueurs biologiques non lipidiques de l'athérosclérose. *Ann Med Interne* 2001, 152: 169-79.
  204. *Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Karon D, Chang CH, the Committee on Prognosis Studies in SLE.* Derivation of SLEDAI a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 630-40.
  205. *Sniderman A, Teng B, Jerv M.* Determination of B protein of low density lipoprotein directly in plasma. *J Lipid Res* 1975, 16: 465-7.
  206. *Xu Q, Willeit J, Marosi M, Kleindienst R, et al.* Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993, 341: 255-9.
  207. *Cook PJ, Lip GYH.* Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. *QJ Med* 1996, 89: 727-35.
  208. *Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q.* Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today* 1995, 16: 27-33.
  209. *Cook PJ, Honeybourne D, Lip GY, Beevers DG, Wise R, Davies P.* Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia. The West Birmingham Stroke Project Stroke 1998, 29: 404-10.
  210. *Wimmer ML, Sandmann-Strupp R, Saikku P, Haberl RL.* Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke* 1996, 27: 2207-10.
  211. *Chiu B.* Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999, 138(5 Pt 2): 534-6.
  212. *Chiu B, Vura E, Tucker W, Fong IW.* Chlamydia pneumoniae cytomegalovirus and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997, 96: 2144-8.
  213. *Afek A, George J, Gilburd B, et al.* Immunization of low-density lipoprotein receptor deficient (LDL-RD) mice with heat shock protein 65 (HSP-65) promotes early atherosclerosis. *J Autoimmun* 2000, 14: 115-21.
  214. *Maron R, Sukhov G, Faria AM, et al.* Mucosal administration of heat shock protein-65 decreases atherosclerosis and inflammation in aortic arch of low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002, 106: 1708-15.
  215. *Μαυραγάνη Κ, Μουτσόπουλος Χ.* Αρτηριοσκληρόσηψη: αυτοάνοση νόσος, Μαθήματα Ρευματολογίας. Αθήνα 2001: 164-70.
  216. *Wick G, Romen M, Amberger A, et al.* Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEBJ* 1997, 11: 1199-207.
  217. *Kinnunen A, Paavonen J, Surcel HM.* Heat shock protein 60 specific T-cell response in chlamydial infections. *Scand J Immunol* 2001, 54: 76-87.
  218. *Campbell LA, Kuo CC, Grayston JT.* Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. *Emerg Infect Dis* 1998, 4: 571-9.
  219. *Saikku P.* Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis an update *Scand J Infect Dis* 1997, 104(suppl): 53-6.
  220. *Shafraan SD, Conly JM.* Does Chlamydia pneumoniae cause coronary atherosclerosis and should we all take macrolides? *Can J Cardiol* 1997, 13: 1017-9.
  221. *Carlsson J, Miketic S, Mueller KH, et al.* Previous cytomegalovirus or Chlamydia pneumoniae infection and risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1997, 351: 1225.
  222. *Madsen HO, Videm V, Svejgaard A, Svennevig JL, Garred P.* Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet* 1998, 352: 959-60.
  223. *Turner MW.* Mannose-binding lectin (MB-L) in health and disease. *Immunobiology* 1998, 199: 327-39.
  224. *Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M.* Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999, 353: 1049-53.
  225. *Swanson AF, Ezekowitz RA, Lee A, Kuo CC.* Human mannose-binding protein inhibits infection of HeLa cells by Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 1998, 66: 1607-12.
  226. *Hegele RA, Ban MR, Anderson CM, Spence JD.* Infection-susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area. *J Invest Med* 2000, 48: 198-202.
  227. *Smigh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samam NJ.* Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease. *Heart* 2002, 88: 43-6.
  228. *Farsak B, Yildinr A, Akyon Y, et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000, 38: 4408-11.
  229. *Aronson DC, Onkenhout W, Raben AMTJ, Oudenhoven LFII, Brommer EJP, van Bockel JH.* Impaired homocysteine metabolism: a risk factor in young adults with atherosclerotic arterial occlusive disease of the leg. *Br J Surg* 1994, 81: 1114-8.

230. *Fermo IL, Viganò D'Angelo S, Paroni R, Mazzola G, Calori G, D'Angelo A.* Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995, 123: 747-53.
231. *Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K.* Homocysteine and coronary Morgan, et al: Homocysteine levels during MTX therosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 517-27.
232. *Stampfer MJ, Malinow R, Willett WC, et al.* A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992, 268: 877-81.
233. *Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al.* Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996, 143: 845-59.
234. *Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT.* Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996, 275: 1893-6.
235. *Seihub J, Jacques PF, Bostom AG, et al.* Association between plasma homocysteine and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995: 332: 286-91.
236. *Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995, 274: 1049-57.
237. *Morgan S, Baggott J, Lee J, Alarcon G.* Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998, 25: 441-6.
238. *Haagsma GJ, Blom HJ, van Riel PJ, et al.* Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999, 58: 79-84.
239. *Slot O.* Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol* 2001: 30: 305-7.
240. *Jensen OK, Rasmussen C, Mollerup F, et al.* Hyperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis: influence of methotrexate treatment and folic acid supplementation. *J Rheumatol* 2002 Aug, 29(8): 1615-8.
241. *van Ede AE, Laan RF, Bloom HJ, et al.* Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002, 41: 658-65.
242. *Pettersson T, Friman C, Abrahamson J, Nilson B, Norberg B.* Serum homocysteine and methylmalonic acid in patients with rheumatoid arthritis and cobalaminopenia. *J Rheumatol* 1998, 25: 859-63.
243. *Seriolo B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M.* Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19(5): 561-4.
244. *Hernanz A, Plaza A, Martin-Mola E, De Miguel E.* Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem* 1999, 32(1): 65-70.
245. *Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J.* Diagnosis of cobalamin deficiency. I. Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990, 34: 90-8.
246. *Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH.* Diagnosis of cobalamin deficiency. II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990, 34: 99-107.
247. *Morgan SL, Baggott JE, Refsum H, Ueland PM.* Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1991: 50: 547-56.
248. *Chong YY, Gupta MK, Jacobsen DW, Green R.* Serum homocysteine and methylmalonic acid are not reliable indicators of cobalamin or folate deficiency in patients with abnormal thyroid function (abstract). *Blood* 1993, 82: 94a.
249. *Meyer O.* Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine* 2001, 68: 564-75.
250. *Matsura E, Koike T.* Accelerated atheroma and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies. *Lupus* 2000, 9: 210-6.
251. *Vaarala O.* Antibodies to oxidized LDL. *Lupus* 2000, 9: 202-5.
252. *George J, Afek A, Gilburd B, Levy Y, Blank M, Kopolovic J.* Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997, 6: 723-9.
253. *Sherer Y, Shemesh J, Tenenbaum A, et al.* Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in patients with typical chest pain. *Am J Cardiol* 2000, 86: 1306-11.
254. *Glueck C, Lang J, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P.* Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am J Cardiol* 1999, 83: 1490-94.
255. *Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al.* Anticardiolipin antibodies and risk of MI in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995, 91: 23-27.
256. *Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al.* IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997, 28: 1660-5.
257. *Nityanand S, Bergmark C, de Faire U, Swedenborg J, Holm G, Lefvert AK.* Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease. *J Intern Med* 1995, 238: 437-43.
258. *Nielson TG, Nordesgaard BG, von Jessen F, et al.* Antibodies of cardiolipin may increase the risk of failure of peripheral vein bypasses. *Eur J Vase Endovasc Surg* 1997, 14: 177-84.
259. *Ludia C, Domenico P, Monia C, et al.* Antiphospholipid antibodies: a new risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? *Autoimmunity* 1998, 27: 141-8.
260. *Shoenfeld Y, Sherer Y, George Y, Harats D.* B2-glycopro-



- tein I in human and murine atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2001, 3: 85-7.
261. *George J, Afek A, Gilburd B, et al.* Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation* 1998, 98: 1108-15.
262. *Afek A, George J, Shoenfeld Y, et al.* Enhancement of atherosclerosis in beta-2-glycoprotein 1-immunized apolipoprotein E-deficient mice. *Pathobiology* 1999, 67: 19-25.
263. *Ieko M, Ichikawa K, Triplet DA, et al.*  $\beta$ 2-glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 167-74.
264. *Sheng Y, Kandiah DA, Krilis SA.* Anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I autoantibodies from patients with the "antiphospholipid" syndrome bind to  $\beta$ 2-glycoprotein I with low affinity dimerization of  $\beta$ 2-glycoprotein I induces a significant increase in anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibody affinity. *J Immunol* 1998, 161: 2038-43.
265. *Polz E.* Isolation of a specific lipid-binding protein from human serum by affinity chromatography using heparin-Sepharose. In: Peeters H (ed.) *Protides of Biological Fluids*. Pergamon Press Oxford 1979: 817.
266. *Polz E, Kostner GM.* The binding of  $\beta$ 2-glycoprotein I to human serum lipoproteins: distribution among density fractions. *FEBS Lett* 1979, 102: 183-6.
267. *Nimp J, Bevers EM, Bomans PH, et al.* Prothrombinase activity of human platelets is inhibited by  $\beta$ 2-glycoprotein I. *Biochim Biophys Acta* 1986, 884: 142-9.
268. *Schousboe I.*  $\beta$ 2-glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985; 66: 1086-91.
269. *Nimpf J, Wurm H, Kostner GM.*  $\beta$ 2-glycoprotein I (apo-H) inhibits the release reaction of human platelets during ADP-induced aggregation. *Atherosclerosis* 1987, 63: 109-14.
270. *Del Papa N, Guidali L, Spatola L, et al.* Relationship between antiphospholipid and anti-endothelial cell antibodies III: B2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13: 179-85.
271. *Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al.* Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995; 96: 2211-9.
272. *George J, Gilburd B, Langewitz P, et al.* B2-glycoprotein I containing immune complexes: association with thrombocytopenia and lipoprotein (a) levels. *Lupus* 1999, 8: 166-20.
273. *Blinder LS, Dumitrescu A, Larsson P, Hedin U, Frostegard J, Claesson HB.* Expression of phospholipase A2 isoforms in human normal and atherosclerotic arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2257-63.
274. *Wu R, Huang YH, Blinder LS, Frostegard J.* Lysophosphatidylcholine is involved in the antigenicity of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18: 626-30.
275. *Wu R, Svenungsson E, Gunnarson I, et al.* Antibodies to adult human endothelial cells cross-react with oxidized low-density lipoprotein and beta-2 glycoprotein I (beta 2-GPI) in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1999, 115: 561-6.
276. *Ward MM.* Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 338-46.
277. *Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J.* Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipid-binding antibodies? *Lupus* 1998, 7: 469-74.
278. *Tedder TF, Isaacs CM, Ernst TJ, et al.* Isolation and chromosomal localization of cDNAs encoding a novel human lymphocyte cell surface molecule LAM-1. *J Exp Med* 1989, 170: 123-33.
279. *Weber C, Alon R, Moser B, Springer TA.* Sequential regulation of  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 and  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin avidity by CC chemokines in monocytes: implications for transendothelial chemotaxis. *J Cell Biol* 1996, 134: 1063-73.
280. *Manzi S, Wasko MC.* Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000, 59: 321-5.
281. *Doornum SV, McColl G, Wicks JP.* Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002, 46: 862-73.
282. *Spence D, Norris J.* Infection, Inflammation and atherosclerosis. *Stroke* 2003, 34: 333-4.
283. *Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA.* A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998, 101: 353-63.
284. *Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002, 105: 1890-6.
285. *Verma S, Wang CH, Li SH, et al.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002, 106: 913-9.
286. *Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna L, et al.* Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002, 106: 1439-41.
287. *Wu J, Zhu YH, Patel SB.* Cyclosporin-induced dyslipoproteinemia is associated with selective activation of SREBP-2. *Am J Physiol* 1999, 277(6 Pt 1): E1087-94.
288. *Martinez Castela A, Ramos R, Seron D, et al.* Effect of cyclosporin and tacrolimus on lipoprotein oxidation after renal transplantation. *Nefrologia* 2002, 22(4): 364-9.
289. *Chen W, Thoburn CJ, Miura Y, et al.* Autoimmune-mediated vasculopathy. *Clin Immunol* 2001, 100(1): 57-70.
290. *Finckenberg P, Lassila M, Inkinen K, et al.* Cyclosporine induces myocardial connective tissue growth factor in spontaneously hypertensive rats on high-sodium diet. *Transplantation* 2001, 71(7): 951-8.

291. *Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB.* The European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997, 349: 462-6.
292. *Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al.* Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002, 105: 564-9.
293. *Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al.* Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002, 106: 679-84.
294. *Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al.* Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999, 99: 855-60.
295. *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994, 331: 417-24.
296. *Case C, Ballantyne C.* Statins and inflammatory markers. Internet address <http://www.current-reports.com/1523-3804/4/42>.
297. *Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001, 344: 1959-65.
298. *Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sidor W, Szczeklik A.* Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2001, 77: 247-53.
299. *Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP.* Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001, 103: 1191-3.
300. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E.* Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999, 100: 230-5.
301. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998, 98: 839-44.
302. *Feidman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B.* Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 2036-41.
303. *Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al.* Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999, 100: 793-8.
304. *Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B.* Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000, 38: 3-11.
305. *Rossen RD.* HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of anti-inflammatory drugs? *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 1218-9.
306. *Pineda Torra L, Gervois P, Staels B.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999, 10: 151-9.
307. *Staels B, Koenig W, Habib N, et al.* Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR-alpha but not by PPAR-gamma activators. *Nature* 1998, 393: 790-3.
308. *Goldstein JL, Brown MS.* Regulation of the mevalonate pathway *Nature* 1990, 343: 425-30.
309. *Hall A.* Rho GTPases and the actin cytoskeleton *Science* 1998, 279: 509-14.
310. *Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al.* Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 1997, 389: 990-4.
311. *Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, et al.* Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1beta. *Circulation* 1997, 96: 4357-63.
312. *Van Aelst L, D'Souza-Schorey C.* Rho GTPases and signalling networks. *Genes Dev* 1997, 11: 2295-322.
313. *Hall A.* Small GTP-binding proteins and the regulation of the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Biol* 1994: 1031-54.
314. *Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998, 97: 1129-35.
315. *Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kipl). *J Biol Chem* 1999, 274: 21926-31.
316. *Singh R, Wang B, Shirvaikar A, Khan S, et al.* The IL-1 receptor and Rho directly associate to drive cell activation in inflammation. *J Clin Invest* 1999, 103: 1561-70.
317. *Mundy G, Garrett R, Harns S, et al.* Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999, 286: 1946-9.
318. *The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994, 344: 1383-9.
319. *Massy ZA, Keane WF, Kasiske BL.* Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1996, 347: 102-3.
320. *Packard CJ.* Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998, 97: 1440-5.
321. *Brown BG, Zhao XQ, Sacco DF, Albers JJ.* Lipid lowering and plaque regression new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993, 87: 1781-91.
322. *Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al.* Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990, 322: 1700-7.

323. *Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulm D, Albers JJ.* Types of change in coronary stenosis seventy and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease observations from the FATS Trial Familial Atherosclerosis Treatment Study. *Ann NY Acad Sci* 1995, 748: 407-18.
324. *Schwarte GG, Olsson AG, Fzekowitz MD, et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285: 1711-8.
325. *Bellosta S, Fem N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A.* Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000, 32: 164-176.
326. *Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A.* Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23 Suppl 2: 72-8.
327. *Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al.* A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003, 170(3): 1524-30.
328. *Meroni PL, Luzzana C, Ventura D.* Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2002, 23(3): 263-77.
329. *Naoumova RP, Patel DD, O'Neill FH, Thompson GR, Knight BL.* Treatment with atorvastatin alters interleukin-12 and -10 gene expression. *Eur J Clin Invest* 2003, 33(1): 88-91.
330. *Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J.* Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003, 63(1): 12-23.
331. *Scalia R, Stalker TJ.* Microcirculation as a target for the anti-inflammatory properties of statins. *Microcirculation* 2002, 9(6): 431-42.
332. *Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al.* The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002, 420 (6911): 78-84.
333. *Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, et al.* Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 2002, 59(7): 990-7.
334. *Hillyard DZ, Cameron AJ, McIntyre AH, et al.* Inhibition of proliferation and signalling mechanisms in human lymphocytes by fluvastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002, 29(8): 673-81.
335. *Cefle K, Tamer S, Kaymaz AA, Balci M, et al.* The effect of atorvastatin on hemorheological parameters in rabbits fed on a normal diet. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002, 26(4): 265-71.
336. *Shovman O, Levy Y, Gilburd B, Shoenfeld Y.* Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of statins. *Immunol Res* 2002, 25(3): 271-85.
337. *Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB.* 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002, 26, 91(2): 143-50.
338. *Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al.* Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21(1): 115-21.
339. *Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al.* Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000, 80(7): 1095-100.
340. *Sakai M, Kobori S, Matsumura T, et al.* HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997, 133(1): 51-9.
341. *Fukuo Y, Nagashima M, Soya-Ohmura N, Takagi S, Terashi A, Ikejima T.* Effects of an HMG-CoA reductase inhibitor on cytokine production by human monocytes/macrophages. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1995, 62(4): 386-90.
342. *Auer J, Berent R, Weber T, Eber B.* Clinical significance of pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Curr Med Chem* 2002, 9(20): 831-50.
343. *Koh KK.* Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000, 47(4): 648-57.
344. *Bocan TM.* Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs* 2002, 3(9): 1312-7.
345. *Weitz-Schmidt G.* Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002, 23(10): 482-6.
346. *Laufs U.* Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 58(11): 719-31.
347. *Raggatt LJ, Partridge NC.* HMG-CoA reductase inhibitors as immunomodulators: potential use in transplant rejection. *Drugs* 2002, 62(15): 2185-91.
348. *Ito T, Ikeda U, Shimpo M, et al.* HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002, 16(2): 121-6.
349. *Asberg A.* Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003, 63(4): 367-78.
350. *Dajani EZ, Shahwan TG, Dajani NE.* Statins, platelet aggregation and coronary heart disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 2002, 13(1): 27-31.
351. *Miltiadou G, Papakostas J.* Statins and homocysteine. *Atherosclerosis* 2003: 199-200.
352. *Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, et al.* In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1327-32.
353. *Lefler AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefler DJ.* Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999, 100: 178-84.
354. *Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, et al.* Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001, 103: 2598-603.
355. *Lefler DJ, Scalia R, Jones SP, et al.* HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *FASEBJ* 2001, 15: 1454-6.
356. *Stalker TJ, Lefler AM, Scalia R.* A new HMG-CoA reductase

- ctase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium. The role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001, 133: 406-12.
357. *Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al.* 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998, 83: 490-500.
358. *Weitz-Schmidt G, Weizenbach K, Brinkmann V, et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function anti-gen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001, 7(6): 687-92.
359. *Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al.* Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001, 154: 87-96.
360. *Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al.* Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton *J Cim Invent* 2000, 106: 15-24.
361. *Laufs U, Fata VL, Liao JK.* Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997, 272: 31725-9.
362. *Yang T, Kozai T, van der Loo B, et al.* HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 1691-7.
363. *Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I.* Lovastatin and phenyl-acetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997, 100: 2671-9.
364. *Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, et al.* Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000, 101: 1760-3.
365. *Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al.* Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001, 103: 993-9.
366. *Bourcier T, Libby P.* HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 556-62.
367. *Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al.* The effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995, 333(10): 621-7.
368. *Huhle G, Abletshauser C, Mayer N, Weidmger G, Harenberg J, Heene DL.* Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999, 95: 229-34.
369. *Hale LP, Graver KT, Berner AM, Sheffield MV, Case LD, Owen J.* Combination of fosmopnl and pravastatin decreases platelet response to thrombin receptor agonist in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18: 1643-6.
370. *Schrör K.* Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents. *Eicosanoids* 1990, 3: 67-73.
371. *Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT.* The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 1-10.
372. *Lijnen P, Echevana-Vazquez D, Petrov V.* Influence of cholesterol-lowering on plasma membrane lipids and function. *Exp Clin Pharmacol* 1996, 18: 123-36.
373. *Lacoste L, Lam JY, Hung J, Lctchacovski G, Solymoss CB, Waters D.* Hyperlipidemia and coronary disease correction of the increased thrombotic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995, 92: 3172-7.
374. *Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L.* Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1812-7.
375. *Alfon J, Fernandez de Amba A, Gomez-Casajus LA, Merlos M.* Alternative binding assay of gp iib/iiiA antagonists with a nonradioactive labeling method of platelets. *Thromb Res* 2001, 102: 247-53.
376. *Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P.* The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995, 332: 488-93.
377. *Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC.* C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996, 312: 1061-5.
378. *Tremoli E, Camera M, Toschi D, Colli S.* Tissue factor in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999, 144(2): 273-83.
379. *Misumi K, Ogawa H, Yasue H, et al.* Comparison of tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998, 81(1): 2226-31.
380. *Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Viola F.* Simvastatin reduces monocyte tissue factor expression type IIA hypercholesterolemia. *Lancet* 1997, 350(9086): 1222-7.
381. *Wada H, Mori Y, Kaneko T, et al.* Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clin Ther* 1992, 14(6): 29-834.
382. *Mitropoulos KA, Armitage JM, Collins R, et al.* Randomized, placebo-controlled study of the effects of simvastatin on hemostatic variables, lipoproteins, and pre-fatty acids. The Oxford Cholesterol Study Group. *Eur Heart J* 1997, 18(2): 235-41.
383. *Tan KG, Janus ED, Lam KS.* Effects of fluvastatin on prothrombotic and fibrinolytic factors in type II diabetes. *Am J Cardiol* 1999, 84(8): 934-937.

#### Αλληλογραφία:

Γ.Π. Καμπάκης

Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο

Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

#### Corresponding Author:

G.P. Kambakis

Rheumatologic Outpatient Clinic

Alejandroupolis General Hospital

Alejandroupolis, Greece

# Η κατάθλιψη στη νόσο Alzheimer

## Ερευνητικά δεδομένα και ερμηνευτικές υποθέσεις

Ιωάννης Νηματούδης<sup>1</sup>, Νικόλαος Βλαϊκίδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Γ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Οι άνοιες και η κατάθλιψη αποτελούν τα πιο συχνά ψυχιατρικά σύνδρομα της τρίτης ηλικίας και συχνά συνυπάρχουν. Το ποσοστό εκδήλωσης κατάθλιψης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40%, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν πάσχουν από νόσο Alzheimer. Η κλινική συμπτωματολογία της κατάθλιψης στη νόσο Alzheimer δεν χαρακτηρίζεται από την παρουσία ειδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων και οι διάφορες εργασίες διαπιστώνουν παρόμοια συμπτώματα με αυτά της κατάθλιψης των ηλικιωμένων. Έχουν υποστηριχθεί τρεις κύριες υποθέσεις για τη σχέση νόσου Alzheimer και κατάθλιψης. Η πρώτη υποστηρίζει ότι η άνοια προκαλεί ή προδιαθέτει στην ανάπτυξη διαταραχών του συναισθήματος, δηλ. η εκδήλωση της

κατάθλιψης είναι δευτερογενής. Η καταθλιπτική συμπτωματολογία θεωρείται αποτέλεσμα τόσο των νευροχημικών διαταραχών της νόσου, όσο και των ψυχολογικών επιπτώσεων της συνειδητοποίησης εκ μέρους των ασθενών της έκπτωσης των γνωστικών τους ικανοτήτων. Η δεύτερη υπόθεση υποστηρίζει ότι η κατάθλιψη είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα της ίδιας της νόσου Alzheimer και κυρίως όταν έχει τη μορφή της «ψευδοανοϊκής κατάθλιψης». Η τρίτη υπόθεση θεωρεί ότι οι δύο καταστάσεις είναι μεταξύ τους τελείως ανεξάρτητες και η συννοσηρότητα που διαπιστώνεται συσχετίζεται μόνον με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης και των δύο διαταραχών στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 175 - 184.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι άνοιες και η κατάθλιψη αποτελούν τα πιο συχνά ψυχιατρικά σύνδρομα των ηλικιωμένων. Συχνά συνυπάρχουν και η συννοσηρότητά τους έχει τα τελευταία χρόνια επισταμένα διερευνηθεί ως προς πολλές κατευθύνσεις τόσο επιδημιολογικές, όσο και κλινικές ή βιολογικές. Παρ' όλη όμως την ερευνητική προσπάθεια η μεταξύ τους σχέση παραμένει αν όχι άγνωστη, τουλάχιστον αδιευκρίνιστη.

Η διαπίστωση ότι μια διαταραχή του συναισθήματος μπορεί να συνοδεύει ή να προκαλείται από μια σοβαρή διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, όπως η άνοια, έχει ήδη επισημανθεί από πολύ παλιά. Το 1883 έχει δημοσιευθεί στο Μονπελιέ της Γαλλίας η αξιοσημείωτη μονογρα-

φία του B. Mairret με θέμα "Η μελαγχολική άνοια"<sup>1</sup>. Ο όρος εξ' άλλου «ψευδοανοϊκή κατάθλιψη» ή «καταθλιπτική ψευδοάνοια», που έχει εισαχθεί το 1961 από τον Kilo<sup>2</sup> εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για να περιγράψει αναστρέψιμη άνοϊκή συμπτωματολογία που συνοδεύει την κατάθλιψη, κυρίως στους ηλικιωμένους. Τέλος οι Folstein και McHugh<sup>3</sup> υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός "ανοϊκού συνδρόμου της κατάθλιψης".

### ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΑΝΟΙΑΣ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι που απολήγουν σε άνοια συνιστούν μία σημαντική υποομάδα των χρόνιων και ανιάτων διαταραχών που αναπτύσσονται σε ηλικιωμένους. Ο συνολικός επιπολασμός των α-

νοιών σύμφωνα με πανευρωπαϊκές έρευνες υπολογίζεται περίπου στο 4,3% του γενικού πληθυσμού<sup>4,5</sup>, ενώ βαίνει αυξανόμενος παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας (ποσοστό εκδήλωσης 2,4% στα άτομα ηλικίας 65-74 χρονών, 11,2% στην ηλικιακή ομάδα 75-85 ετών και 34,7% στους άνω των 85 ετών)<sup>6</sup>.

Η άνοια τύπου Alzheimer (N.A.) αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή άνοιας, αποτελώντας περίπου το 50 με 70 % του συνολικού αριθμού των περιστατικών άνοιας<sup>7</sup>. Ο επιπολασμός της N.A. διαφέρει μεταξύ των διαφόρων μελετών, αλλά εκτιμάται ότι περίπου το 6% των ατόμων άνω των 65 ετών πάσχει από N.A.<sup>8</sup>, ενώ το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 30% στους ηλικιωμένους άνω των 85 ετών<sup>9</sup>. Υπολογίζεται ότι 7 έως 25 εκατομμύρια άνθρωπων πάσχουν παγκοσμίως από N.A.<sup>10</sup>. Παρ' όλες όμως τις ερευνητικές προσπάθειες η αιτιολογία της N.A. παραμένει άγνωστη.

### ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Αν και η εκδήλωση κατάθλιψης στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών δε φαίνεται να είναι συχνότερη απ' ό,τι στις νεότερες ηλικίες, είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη ψυχιατρική διαταραχή αυτής της ηλικιακής ομάδας<sup>11,12</sup>. Η διάγνωση της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους είτε με τη μορφή συνδρόμου, είτε με τη μορφή καταθλιπτικών συμπτωμάτων (subsyndromal disorder) παρουσιάζει δυσκολίες συγκριτικά με την εντόπισή της σε νεότερες ηλικίες και για τον λόγο αυτό είναι γενικώς αποδεκτό ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται στους ηλικιωμένους<sup>13,14</sup>. Η δυσκολία αναγνώρισης και διάγνωσης οφείλεται κυρίως στην κλινική της εικόνα που παίρνει την μορφή μη ειδικών συμπτωμάτων με προεξάρχοντα τα σωματικά ενοχλήματα, αλλά και στη συχνή γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσία σοβαρών σωματικών νόσων με την αντίστοιχη συμπτωματολογία.

Επιδημιολογικές έρευνες στην κοινότητα, που χρησιμοποίησαν ποικίλα διαγνωστικά κριτήρια διαπιστώνουν ποσοστό επιπολασμού καταθλιπτικών διαταραχών στο 5-25% του γενικού πληθυσμού άνω των 65 ετών<sup>15,16</sup>. Με βάση όμως τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-III-R ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης υπολογίζεται στο 1 έως 2% των ατόμων της τρίτης ηλικίας, ενώ το ποσοστό της δυσθυμίας υπολογίζεται περίπου στο 2%<sup>17,18</sup>.

Στην εργασία των Blazer και συν.<sup>12</sup> διαπιστώθηκε η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων στο 23% των ηλικιωμένων άνω των 65 ετών, αλλά από την ανάλυση του ποσοστού αυτού οι ασθενείς με τις διαγνώσεις μείζονος κατάθλιψης και δυσθυμίας δε ξεπερνούσαν το 3%, όπως και στις νεότερες ηλικιακές ομάδες. Παράλληλα στο 19% τέθηκε η γενική περιγραφική διάγνωση "δυσφορία" ή "καταθλιπτικά συμπτώματα" (χωρίς να αποδίδεται το ποσοστό αυτό σε συγκεκριμένο τύπο κατάθλιψης) και το 1% των ασθενών διαγνώστηκε ως μικτή αγχώδης κατάθλιψη.

Σε πιο ειδικούς πληθυσμούς, όπως ηλικιωμένοι ασθενείς χωρίς διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών που προσέρχονται σε υπηρεσίες περίθαλψης με οξεία ή χρόνια προβλήματα υγείας, μελέτες διαπιστώνουν ότι το ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης ανέρχεται στο 20%<sup>19</sup>.

Σε τρεις ψυχιατρικές υπηρεσίες της Γ' Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ (τιμήμα νοσηλείας, διασυνδετική-συμβουλευτική υπηρεσία και υπηρεσία επειγόντων) διαπιστώσαμε ότι η κατάθλιψη αποτελούσε την πρώτη κατά σειρά συχνότητας ψυχική διαταραχή στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών με ποσοστό εμφάνισης 40,35%<sup>20</sup>.

Ορισμένοι ερευνητές θέτουν το ερώτημα εάν στην εκδήλωση κατάθλιψης στους ηλικιωμένους συμβάλλει και η βιολογική διαδικασία της γήρανσης<sup>21,22</sup>. Μελέτες διαπιστώνουν ότι η φυσιολογική γήρανση συνοδεύεται από μειωμένη συγκέντρωση και σύνθεση των μονοαμινοξέων νευροδιαβιβαστών (κυρίως σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ακετυλοχολίνης), καθώς και από μείωση του αριθμού, και της ευαισθησίας των αντιστοίχων υποδοχέων<sup>23</sup>. Τα ελαττωμένα επίπεδα των κατεχολαμινών στον εγκέφαλο υποστηρίζεται ότι έχουν επίπτωση στην εκδήλωση κατάθλιψης, αλλά και στη διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών.

### ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σε σημαντικό αριθμό ασθενών με N.A. διαπιστώνεται εκδήλωση κατάθλιψης κατά τη διαδρομή της νόσου και μάλιστα σε υψηλότερα ποσοστά συγκριτικά με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν πάσχουν από N.A.<sup>24,25</sup>. Τα υψηλά αυτά ποσοστά εκδήλωσης κατάθλιψης επί N.A. έχουν επαληθευτεί τόσο σε εξωτερικούς ασθενείς (29% των ασθενών)<sup>26</sup>, όσο

και σε νοσηλευόμενους ανοϊκούς ασθενείς (19%)<sup>27</sup>. Ο Lazarus και συν.<sup>24</sup> διερευνώντας ασθενείς πάσχοντες από Ν.Α. με την κλίμακα αξιολόγησης κατάθλιψης Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) διαπίστωσαν ότι το 10% των ασθενών παρουσίαζαν σοβαρή κατάθλιψη και το 30% κατάθλιψη ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Ο επιπολασμός όμως της εκδήλωσης κατάθλιψης κατά τη διαδρομή της Ν.Α. διαφέρει σημαντικά, κυμαινόμενος από 0%<sup>28</sup> έως και 86%<sup>29</sup> μεταξύ των διαφόρων ερευνών, ενώ στις περισσότερες μελέτες αναφέρονται ποσοστά εκδήλωσης 15%<sup>30</sup>, 31%<sup>31,32</sup> και 40%<sup>24</sup> σε ασθενείς με διαγνωσμένη Ν.Α. Γενικώς οι περισσότεροι συγγραφείς συγκλίνουν στο ότι το ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης σε ασθενείς με Ν.Α. κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40%<sup>29,33</sup>.

Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων εργασιών ως προς τα ποσοστά συννοσηρότητας κατάθλιψης και Ν.Α. θα πρέπει να αποδοθούν σε μεθοδολογικές διαφορές, ως προς τη συλλογή του δείγματος, στις δυσκολίες αναγνώρισης της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους και κυρίως στον ορισμό της «κατάθλιψης» και στον τρόπο αξιολόγησης.

Οι εγκυρότερες μεθοδολογικά διαγνωστικές προσεγγίσεις είναι οι εξής:

1. Η εφαρμογή μιας κλινικής κλίμακας αξιολόγησης της κατάθλιψης με πλέον συνήθη την κλίμακα Hamilton Depression Scale<sup>34</sup>. Τα αποτελέσματα βαθμολόγησης συγκρίνονται με την ομάδα ελέγχου, ή με τα διεθνώς αποδεκτά διαγνωστικά όρια (cut off point) της κλίμακας.

2. Η χρήση δομημένων συνεντεύξεων με στόχο την επαλήθευση των διαγνωστικών κριτηρίων DSM-IV<sup>35</sup> ή των διαγνωστικών κριτηρίων για έρευνα του ICD-10<sup>36</sup>. Ως πάσχοντες από κατάθλιψη ορίζονται φυσικά οι ασθενείς που καλύπτουν τα διαγνωστικά κριτήρια των αντιστοίχων ταξινομικών συστημάτων.

Οι δύο αυτές μεθοδολογικές προσεγγίσεις διαφέρουν όμως σημαντικά ως προς το αντικείμενο αξιολόγησης. Η κλίμακα Hamilton Depression Scale, όπως και οι υπόλοιπες κλίμακες κλινικής αξιολόγησης της κατάθλιψης, απλώς καταγράφουν ισότιμα την παρουσία διαφορετικών συμπτωμάτων, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και σημαντικότητας, με ποσοτική ανάλυση της βαρύτητας. Αντίθετα, τα διαγνωστικά κριτήρια των ταξινομικών συστημάτων DSM-IV και ICD-10 αναγνωρίζουν «κατάθλιψη» μέσα στο πλαίσιο ενός ειδικού συνδρόμου και συγκεκριμένα της μείζονος κατάθλι-

ψης και της δυσθυμίας για το DSM-IV, ή του καταθλιπτικού επεισοδίου και της δυσθυμίας αντιστοίχως για το ICD-10.

Η διαφορά αυτή, δηλαδή “καταθλιπτικά συμπτώματα” έναντι συγκεκριμένου “συνδρόμου”, είναι πολύ σημαντική σε κλινικό επίπεδο και είναι δυνατόν να εξηγήσει τη διαφορά των ποσοστών συννοσηρότητας κατάθλιψης και ΝΑ στις διάφορες εργασίες. Υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ορισμένα καταθλιπτικά συμπτώματα, τα οποία όμως δεν επαρκούν για να καλύψουν τα διαγνωστικά κριτήρια του «συνδρόμου κατάθλιψης» κατά το DSM-IV ή το ICD-10. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στις εργασίες που δεν χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια των ταξινομικών συστημάτων τα ποσοστά συννοσηρότητας κατάθλιψης και ΝΑ να είναι υψηλότερα από τις εργασίες που χρησιμοποιούν τα αντίστοιχα διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση της κατάθλιψης<sup>37</sup>.

Παρ’ όλες όμως τις σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων εργασιών ως προς τα ποσοστά εκδήλωσης κατάθλιψης στη Ν.Α., αξιοσημείωτη είναι η συμφωνία μεταξύ όλων των διασταυρούμενων (cross-sectional) επιδημιολογικών ερευνών στη διαπίστωση υψηλότερων ποσοστών κατάθλιψης στους ασθενείς με Ν.Α.<sup>38</sup>. Κατά τον Alexopoulos και συν.<sup>39</sup> η υψηλή συννοσηρότητα μεταξύ κατάθλιψης και Ν.Α. θέτει το ερώτημα εάν η κατάθλιψη αποτελεί ένα σύμπτωμα ή μια εκδήλωση της Ν.Α. ή εάν οι ασθενείς με Ν.Α. είναι πιο ευάλωτοι να αναπτύσσουν καταθλιπτική διαταραχή.

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της κατάθλιψης επί Ν.Α. δε διαφοροποιούνται από τα αντίστοιχα συμπτώματα της κατάθλιψης των ηλικιωμένων ατόμων που δεν πάσχουν από άνοια. Αυτό έχει διαπιστωθεί τόσο σε διασταυρούμενες έρευνες καταθλιπτικών ασθενών με ή χωρίς Ν.Α., όσο και σε εργασίες μελέτης των χαρακτηριστικών της κατάθλιψης σε ασθενείς με Ν.Α., οι οποίες διαπιστώνουν την παρουσία μη ειδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων<sup>33,40</sup>.

## ΣΧΕΣΗ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ Ν.Α. και κατάθλιψης έχει προσεγγιστεί προς τρεις κυρίως κατευθύνσεις - υποθέσεις.

Η πρώτη υπόθεση υποστηρίζει ότι η άνοια προδιαθέτει ή προκαλεί την ανάπτυξη διαταραχών

του συναισθήματος, δηλαδή η εκδήλωση κατάθλιψης σε ασθενείς πάσχοντες από Ν.Α. είναι δευτερογενής (η άνοια προηγείται της κατάθλιψης).

Με βάση την υπόθεση αυτή θεωρείται ότι οι νευρο-ανατομικές εκφυλίσεις και οι νευρο-βιοχημικές μεταβολές που επισυμβαίνουν στον εγκέφαλο κατά τη διαδρομή της Ν.Α. προκαλούν δευτερογενώς την εκδήλωση των διαταραχών του συναισθήματος με τη μορφή της κατάθλιψης<sup>41</sup>.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι κατάθλιψη και Ν.Α. συνοδεύονται αμφότερες από νευρωνική απώλεια στο μέσο κροταφικό λοβό, στον υπομέλανα τόπο, στον πυρήνα της ραφής, τον ιππόκαμπο, καθώς και περιοχών του λιμπικού συστήματος<sup>42-45</sup>. Αμφότερες επίσης χαρακτηρίζονται από μεταβολές του νοραδρενεργικού και σεροτονεργικού συστήματος<sup>41,46</sup>, ενώ η κατάθλιψη μπορεί να σχετίζεται και με κάποιο χολινεργικό έλλειμμα<sup>47</sup>. Τέλος πιθανό κοινό εύρημα και στις δύο διαταραχές αποτελεί η αύξηση του όγκου των πλαγίων κοιλιών και η φλοιϊκή εγκεφαλική ατροφία<sup>48,49</sup>.

Σε μελέτη που διερευνήθηκαν δύο ομάδες ηλικιωμένων καταθλιπτικών ασθενών, πάσχοντες από Ν.Α. και μη ανοϊκούς ασθενείς, ως προς την παρουσία ψυχιατρικού ιστορικού κατάθλιψης διαπιστώθηκε ότι το 63% των ηλικιωμένων καταθλιπτικών ασθενών που δεν έπασχαν από Ν.Α. είχαν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν για καταθλιπτικά επεισόδια. Αντιθέτως μόνον το 19% των καταθλιπτικών που έπασχαν από Ν.Α. είχαν αντίστοιχα ιστορικό προηγούμενων καταθλιπτικών επεισοδίων, δηλ. η πλειοψηφία των ασθενών αυτής της ομάδος (το 81%) παρουσίασε κατάθλιψη για πρώτη φορά μετά την εκδήλωση της Ν.Α.<sup>33</sup>. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι εάν κατάθλιψη και Ν.Α. ήταν ανεξάρτητες διαταραχές, οι δύο ταυτόσημες ηλικιακά ομάδες των καταθλιπτικών ασθενών δεν έπρεπε να διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα ποσοστά του ψυχιατρικού ιστορικού κατάθλιψης και υποστηρίζουν ότι πιθανώς η Ν.Α. αποτελεί προδιαθετικό παράγοντα για πρώτη εκδήλωση καταθλιπτικής διαταραχής.

Μέσα στο πλαίσιο της ίδιας υπόθεσης που θεωρεί την εκδήλωση κατάθλιψης δευτερογενή της Ν.Α., και παράλληλα με την νευρο-βιοχημική προσέγγιση, πολλοί ερευνητές εστιάζουν στην πιθανή εμπλοκή ψυχολογικών παραγόντων για την εκδήλωση κατάθλιψης στους πάσχοντες από Ν.Α. Θεωρούν την κατάθλιψη ως αποτέλεσμα αντίδρασης του ατόμου στη συνειδητοποίηση των γνωστικών εκπτώσεων και των λειτουργικών δυσκολιών που αντιμετωπίζει στην καθημερινή του ζωή λόγω της

νόσου και ιδιαιτέρως στις περιπτώσεις πρώιμης εκδήλωσης και με βραδεία εξέλιξη<sup>50</sup>. Επανεπιλημμένες έρευνες έχουν διαπιστώσει αντίστροφη σχέση μεταξύ εκδήλωσης κατάθλιψης και βαρύτητας της άνοιας. Οι ανοϊκοί ασθενείς που εκδηλώνουν κατάθλιψη παρουσιάζουν χαμηλό γνωστικό έλλειμμα και είναι περισσότερο λειτουργικοί συγκριτικά με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς με Ν.Α., οι οποίοι είναι περισσότερο γνωστικά διαταραγμένοι<sup>51-53</sup>. Σε μελέτη νεκροτομικού υλικού 37 ασθενών με Ν.Α. οι Zubenko και Moosy<sup>54</sup> διαπίστωσαν την παρουσία εκσεσημασμένων βλαβών στον υπομέλανα τόπο και τη μέλαινα ουσία στους ασθενείς που είχαν εκδηλώσει και κατάθλιψη κατά τη διαδρομή της Ν.Α.

Με βάση τα ευρήματα αυτών των εργασιών ασθενείς με αρχόμενη Ν.Α. που παρουσιάζουν μικρή έκπτωση των γνωστικών τους ικανοτήτων και παράλληλα μικρό περιορισμό στις συνήθειες καθημερινές τους δραστηριότητες, είναι αναμενόμενο, έχοντας την ικανότητα να συνειδητοποιούν την κατάστασή τους να αντιδρούν με κατάθλιψη. Αντιθέτως ασθενείς με σοβαρότερες γνωστικές διαταραχές που έχουν μικρότερες ικανότητες συνειδητοποίησης και περιορισμένες, ή ακόμη και ανύπαρκτες, δυνατότητες λεκτικής έκφρασης των υποκειμενικών τους συναισθημάτων λύπης και απελπισίας να μην εκδηλώνουν κατάθλιψη ή να είναι δύσκολο να διερευνηθεί η τυχόν παρουσία καταθλιπτικής διάθεσης<sup>55</sup>.

Η δεύτερη υπόθεση για την ερμηνεία της σχέσης κατάθλιψης και Ν.Α. υποστηρίζει ότι η εκδήλωση κατάθλιψης σε ηλικιωμένους προδιαθέτει στην εμφάνιση Ν.Α. και ιδιαιτέρως όταν η κατάθλιψη έχει την ψευδοανοϊκή μορφή<sup>30</sup> και η κατάθλιψη προηγείται της Ν.Α..

Αρκετές προοπτικές μελέτες σχετικά με την εξέλιξη καταθλιπτικών ηλικιωμένων ασθενών χωρίς ανοϊκά συμπτώματα έχουν διαπιστώσει την εκδήλωση άνοιας ή Ν.Α. σε υψηλά ποσοστά τα επόμενα 3 έως 7 χρόνια<sup>30,56</sup>. Ο Reding και συν.<sup>57</sup> σε 3-ετή παρακολούθηση ασθενών που είχαν παραπεμφθεί για αναφερόμενες διαταραχές μνήμης και είχαν διαγνωστεί ως πάσχοντες από κατάθλιψη ή ψευδοανοϊκή μορφή κατάθλιψης διαπίστωσαν ότι το 57% ανέπτυξαν άνοια. Σε αντίστοιχη έρευνα οι Kral και Emery<sup>58</sup> παρακολουθώντας επί δεκαετία ηλικιωμένους καταθλιπτικούς ασθενείς σημειώνουν ότι το 89% των ασθενών ανέπτυξε Ν.Α. Μια άλλη ελεγχόμενη μελέτη Ζετούς παρακολούθησης νοσηλευόμενων ψυχολογικών ασθενών έδειξε ότι το 43% των ηλικιωμένων ασθενών με ψευδοανοϊ-



κή μορφή κατάθλιψης ανέπτυξε ανοϊκή συνδρομή, σε αντίθεση με την ομάδα των ηλικιωμένων χωρίς ανοϊκά συμπτώματα, οι οποίοι κατά τη διαδρομή της κατάθλιψής τους μόνον στο 12% εκδήλωσαν άνοια<sup>39</sup>. Τέλος και οι Copenland και συν.<sup>59</sup> παρακολουθώντας επί 3ετία 21 ασθενείς με καταθλιπτική ψευδοάνοια καταλήγουν στο ότι το 24% ανέπτυξε άνοια και το 28% των ασθενών εμφάνισε γνωστική δυσλειτουργία, η οποία όμως δεν πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας.

Βεβαίως ορισμένες μελέτες διαπιστώνουν μικρότερα ποσοστά μετάπτωσης κατάθλιψης σε άνοια στους ηλικιωμένους, και συγκεκριμένα μόλις στο 3% κατά Murphy<sup>60</sup> και στο 9% κατά Pearlson και συν.<sup>61</sup>.

Σημαντική είναι η παρατήρηση των Pearlson και συν.<sup>61</sup> και Rabin και συν.<sup>62</sup> ότι η εξαρχής συνύπαρξη γνωστικής διαταραχής και μείζονος κατάθλιψης δεν οδηγεί συνήθως στην εκδήλωση άνοιας, σε αντίθεση με την πλειοψηφία των ασθενών που εκδηλώνουν μόνον κατάθλιψη και οι οποίοι αναπτύσσουν κάποια μορφή μη αναστρέψιμης άνοιας τα επόμενα 2 χρόνια.

Έμμεση υποστήριξη στην υπόθεση ότι η εκδήλωση κατάθλιψης αποτελεί ένα πρώιμο σύμπτωμα της Ν.Α. παρέχουν εργασίες, που διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση Ν.Α. και οι οποίες υποστηρίζουν ότι ψυχικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, μπορεί να παίζουν ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της άνοιας και της Ν.Α. ειδικότερα<sup>63-67</sup>.

Από την ανασκόπηση τέλος μελετών του ατομικού ψυχιατρικού ιστορικού ασθενών με Ν.Α. προκύπτει μια σημαντική επιβάρυνση στους ασθενείς που παρουσιάζουν συννοσηρότητα Ν.Α. και μείζονα κατάθλιψη το 24% των οποίων (12% έως 50% στις διάφορες μελέτες) είχε ιστορικό εκδήλωσης κατάθλιψης κατά το παρελθόν συγκριτικά με μόνο 2% (1% έως 7% στις αντίστοιχες μελέτες) των ασθενών χωρίς εκδηλώσεις κατάθλιψης κατά τη διαδρομή της άνοιας<sup>61,62,68-70</sup>. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να υποστηρίξουν την άποψη ότι πιθανώς η εκδήλωση κατάθλιψης σε οποιαδήποτε ηλικία προδιαθέτει τον ασθενή στην εκδήλωση Ν.Α.

Ενδιαφέρουσα είναι μια πρόσφατη έρευνα, με μικρό όμως αριθμό περιστατικών, (3 ασθενείς σε σύγκριση με 3 μάρτυρες), η οποία διαπίστωσε ότι στον υπομέλανα τόπο νεαρών καταθλιπτικών ασθενών που αυτοκτόνησαν<sup>71</sup> ανευρέθηκαν παρόμοιες παθολογοανατομικές βλάβες όπως σε ασθενείς με Ν.Α. Οι συγγραφείς συζητούν την πιθανότητα ότι ο

παράγοντας έκλυσης της κορτικοτροπίνης (CRF), που επιλεκτικά ενεργοποιεί το νοραδρενεργικό σύστημα, είναι υπεύθυνος γι' αυτές τις αλλοιώσεις. Θεωρούν ότι σε υποτροπιάζουσες συναισθηματικές διαταραχές μια εξελικτική πορεία οδηγεί σε εγκεφαλικές αλλοιώσεις που προδιαθέτουν ή εξελίσσονται σε κλινική εκδήλωση άνοιας, όπως αναφέρεται και από τον Post και συν.<sup>72</sup>.

Ορισμένοι ερευνητές είναι επιφυλακτικοί να αποδεχτούν ότι η κατάθλιψη αποτελεί ένα πρώιμο σύμπτωμα της Ν.Α. ή προδιαθέτει στην εκδήλωσή της και θέτουν τον προβληματισμό ότι πιθανώς στους ηλικιωμένους που παρουσιάζουν κατάθλιψη για πρώτη φορά στη ζωή τους να προϋπήρχαν της εκδήλωσης αβληχρά συμπτώματα άνοιας που δεν διαπιστώθηκαν, με αποτέλεσμα η εκδήλωση της κατάθλιψης να επισκιάζει τις ήπιες γνωστικές διαταραχές<sup>39,58</sup>, οι οποίες διαπιστώνονται αργότερα μετά την επιδείνωσή τους, κατά την παρακολούθηση των ασθενών.

Και οι δύο αυτές υποθέσεις θεωρούν την κατάθλιψη ως ένα επιφανόμενο της εξελικτικής πορείας της Ν.Α. ακριβώς όπως ψυχωτικές εκδηλώσεις ή διαταραχές μπορεί να εκδηλωθούν κατά την πορεία της νόσου. Με την έννοια αυτή η κατάθλιψη θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως ένα συνοδό φαινόμενο της Ν.Α., σχετιζόμενο τόσο με το νευροχημικό, όσο και με το ψυχολογικό της υπόβαθρο και η οποία εκδηλώνεται σε μία ομάδα ασθενών με παράγοντες κινδύνου οι οποίοι δεν έχουν μέχρι σήμερα πλήρως διευκρινιστεί.

Η τρίτη υπόθεση για την ερμηνεία της σχέσης κατάθλιψης και Ν.Α. θεωρεί ότι οι δύο διαταραχές είναι μεταξύ τους τελείως ανεξάρτητες και η υψηλή συννοσηρότητα που διαπιστώνεται συσχετίζεται μόνο με την μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αμφοτέρων στους ηλικιωμένους, χωρίς να υφίσταται οποιαδήποτε αιτιολογική σχέση μεταξύ τους. Η υπόθεση αυτή έχει δεχτεί τη μεγαλύτερη αμφισβήτηση.

Με βάση την προσέγγιση αυτή η κατάθλιψη θα πρέπει να θεωρηθεί ως μια ανεξάρτητη ψυχιατρική διαταραχή με τη δική της αιτιολογία και εξέλιξη. Στην περίπτωση αυτή όμως θα έπρεπε χαρακτηριστικά της κατάθλιψης, όπως το βεβαρημένο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό και η τάση της διαταραχής για υποτροπές να ήταν παρόμοια, τόσο στην ομάδα των ηλικιωμένων καταθλιπτικών ασθενών που πάσχουν από Ν.Α., όσο και στους μη ανοϊκούς καταθλιπτικούς ασθενείς. Τα ευρήματα όμως διαφόρων μελετών δεν επαληθεύουν την υπόθεση αυτή. Σε ηλικιωμένους καταθλιπτικούς α-

σθενείς ο Carpenter και συν.<sup>33</sup> δεν επαληθεύει παρόμοια ποσοστά προηγούμενων επεισοδίων κατάθλιψης μεταξύ των πασχόντων από Ν.Α. και των μη ανοϊκών ασθενών.

Σε ορισμένες βεβαίως μελέτες ασθενών με Ν.Α. διαπιστώνονται υψηλότερα ποσοστά τόσο του ατομικού, όσο και του οικογενειακού ιστορικού κατάθλιψης στους ασθενείς που παρουσιάζουν και κατάθλιψη συγκριτικά με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Έτσι ως προς το ατομικό ιστορικό κατάθλιψης οι O' Connor και Roth<sup>69</sup> διαπιστώνουν ότι ποσοστό 12% εξωτερικών ασθενών με Ν.Α. και κατάθλιψη είχαν και κατά το παρελθόν νοσήσει από κατάθλιψη συγκριτικά με μόνον 1% των ανοϊκών χωρίς κατάθλιψη. Σε ανάλογη μελέτη του Rabins και συν.<sup>62</sup> τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 50% έναντι μόλις 6%.

Αλλά και ως προς το οικογενειακό ιστορικό ο Pearson και συν.<sup>73</sup> αναφέρει μια οικογενή επιβάρυνση - προδιάθεση για νόσηση από κατάθλιψη στους ασθενείς με Ν.Α., οι οποίοι εμφανίζουν κατάθλιψη για πρώτη φορά μετά την εκδήλωση της άνοιας. Συνέκριναν το οικογενειακό ιστορικό τόσο για κατάθλιψη, όσο και για εκδήλωση Ν.Α. σε δύο ομάδες ασθενών με Ν.Α., σε ασθενείς χωρίς κατάθλιψη και σε πάσχοντες από κατάθλιψη χωρίς όμως προηγούμενο ιστορικό νόσησης από καταθλιπτική διαταραχή. Διαπίστωσαν ότι ενώ το οικογενειακό ιστορικό εκδήλωσης Ν.Α. ήταν κοινό και στις δύο ομάδες (59% και 46% αντιστοίχως), το αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ανοϊκούς ασθενείς με κατάθλιψη (56%) συγκριτικά με τους ανοϊκούς ασθενείς χωρίς κατάθλιψη (μόλις 14%).

Συγχρόνως η υπόθεση αυτή που θεωρεί την Ν.Α. και την κατάθλιψη ως ανεξάρτητες νοσολογικές οντότητες δεν μπορεί να ερμηνεύσει τα ευρήματα ορισμένων μελετών και ιδιαίτερα τα εξής ερωτήματα:

- γιατί η κατάθλιψη διαπιστώνεται πιο συχνά σε μορφές Ν.Α. βραδείας εξέλιξης και με μικρή αρχική γνωστική έκπτωση<sup>51-53</sup>.

- γιατί η ανάπτυξη ενός καταθλιπτικού επεισοδίου σε άτομα της τρίτης ηλικίας για πρώτη φορά στη ζωή τους οδηγεί στην ανάπτυξη άνοιας σε τόσο μεγάλο ποσοστό τα επόμενα χρόνια<sup>30,39,57-59</sup>.

- γιατί στους ηλικιωμένους καταθλιπτικούς ασθενείς που δεν πάσχουν από άνοια διαπιστώνεται πολύ υψηλότερο ποσοστό προηγούμενων καταθλιπτικών επεισοδίων συγκριτικά με τους καταθλιπτικούς ασθενείς με Ν.Α.<sup>33</sup>.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανασκόπηση των ευρημάτων από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι παρέχει σαφείς ενδείξεις για μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ Ν.Α. και κατάθλιψης.

Τα ευρήματα των διαφόρων επιδημιολογικών μελετών τεκμηριώνουν μεγαλύτερο ποσοστό εκδήλωσης κατάθλιψης στους ηλικιωμένους που πάσχουν από Ν.Α. συγκριτικά με τους μη ανοϊκούς ασθενείς και συγχρόνως διαπιστώνουν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με Ν.Α. μεταξύ των ηλικιωμένων με κατάθλιψη συγκριτικά με τους ηλικιωμένους που δεν πάσχουν από κατάθλιψη.

Από τις διάφορες μελέτες διαφαίνεται επίσης ότι η κατάθλιψη που εκδηλώνεται σε ηλικιωμένους που δεν πάσχουν από Ν.Α. είναι συνήθως υποτροπή ενός προηγούμενου επεισοδίου καταθλιπτικής συνδρομής σε νεαρότερη ηλικία, σε αντίθεση με τους ηλικιωμένους ασθενείς με Ν.Α., οι οποίοι όταν εκδηλώσουν κατάθλιψη πρόκειται συνήθως για το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο στη ζωή τους.

Συγχρόνως σημαντικό εύρημα διαφόρων μελετών αποτελεί η διαπίστωση ενός αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης ανοϊκού συνδρόμου στους ηλικιωμένους στα επόμενα 3 έως 7 χρόνια από την εμφάνιση ενός καταθλιπτικού επεισοδίου, και κυρίως όταν πρόκειται για το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο στη ζωή τους.

Αλλά και το ιστορικό, τόσο το ατομικό όσο και το οικογενειακό, κατάθλιψης φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση Ν.Α. Από αντίστοιχες έρευνες ασθενών που έπασχαν από Ν.Α. και μείζονα κατάθλιψη προκύπτει ότι περίπου το 24% των ασθενών (12 έως 50% στις διάφορες μελέτες) είχε ιστορικό εκδήλωσης κατάθλιψης κατά το παρελθόν συγκριτικά μόνο με το 2% (1% έως 7%) των ασθενών με Ν.Α. που δεν παρουσίαζαν κατάθλιψη κατά τη διαδρομή της νόσου<sup>62,68-70,73</sup>. Επιπλέον ο Pearson και συν.<sup>73</sup> διαπιστώνει οικογενειακή επιβάρυνση για κατάθλιψη στους ασθενείς με Ν.Α. που παρουσιάζουν κατάθλιψη για πρώτη φορά στη ζωή μετά την εκδήλωση της Ν.Α. Συγκρίνοντας τον οικογενειακό παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη και Ν.Α. σε καταθλιπτικούς και μη καταθλιπτικούς ασθενείς με Ν.Α., διαπιστώνει μια σημαντική διαφορά. Ενώ οι δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά ως προς την οικογενή επιβάρυνση για Ν.Α. (46% και 59% αντιστοίχως), διέφεραν πολύ σημαντικά στην οικογενή επιβάρυνση για κατάθλιψη (56% των καταθλιπτικών ασθενών με Ν.Α. συγκριτικά με 16% των μη καταθλιπτικών ανοϊκών).

Η πλειονότητα των ερευνητών που διαπιστώνουν υψηλά ποσοστά μετάπτωσης καταθλιπτικής συνδρομής σε μη αναστρέψιμες μορφές άνοιας, και κυρίως σε Ν.Α., στους ηλικιωμένους θεωρεί ότι σε ορισμένους τουλάχιστον ηλικιωμένους η εμφάνιση ενός καταθλιπτικού επεισοδίου για πρώτη φορά στη ζωή τους αποτελεί σοβαρή ένδειξη ότι λαμβάνουν χώρα μεταβολές των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του εγκεφάλου, εντονότερες από αυτές που συνοδεύουν το φυσιολογικό γήρας και οι οποίες εξελισσόμενες οδηγούν στην κλινική εκδήλωση Ν.Α. Άλλοι συγγραφείς διαφωνούν στο ότι η κατάθλιψη μπορεί να αποτελεί κύριο σύμπτωμα της Ν.Α. και σημειώνουν ότι δε μπορεί να διευκρινιστεί αν η «λειτουργική διαταραχή» καθιστά τον ασθενή πιο επιρρεπή στην εκδήλωση της Ν.Α., ή απλά η κατάθλιψη είναι σύμπτωμα της Ν.Α.

Το σύνολο αυτών των ευρημάτων είναι σε συμφωνία με ένα μοντέλο (ή με την υπόθεση) διάθεσης-στρες (Diathesis-stress model) σύμφωνα με το οποίο η άνοια θεωρείται ως ένας επιβαρυντικός παράγοντας εκδήλωσης μιας καταθλιπτικής διαταραχής. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό η εκδήλωση μιας διαταραχής (κατάθλιψη) εξαρτάται από δύο αλληλοεπιδρώντες παράγοντες: μια προϋπάρχουσα επιβάρυνση-ευαισθησία στη διαταραχή και την παρουσία κάποιων στρεσογόνων παραγόντων<sup>74</sup>. Ο Pearson και συν.<sup>73</sup> διαπιστώνει οικογενειακή επιβάρυνση/ευαισθησία για εκδήλωση κατάθλιψης στους ασθενείς με Ν.Α. που παρουσιάζουν κατάθλιψη για πρώτη φορά μετά την εκδήλωση της Ν.Α. Υποστηρίζεται ότι πιθανώς ορισμένοι ασθενείς έχουν μια οικογενή επιβάρυνση για κατάθλιψη, την οποία όμως δεν είχαν εκδηλώσει κλινικά κατά τη διάρκεια της ζωής τους, μέχρι τη στιγμή εκδήλωσης της Ν.Α. Η εκδήλωση της άνοιας έχει ως αποτέλεσμα μια ποικιλία βιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων να λειτουργήσουν ως στρεσογόνοι παράγοντες και να πυροδοτήσουν την εκδήλωση ενός καταθλιπτικού συνδρόμου. Με το μηχανισμό αυτό ένα επεισόδιο κατάθλιψης εκδηλώνεται για πρώτη φορά κατά την πορεία της Ν.Α.

Σε μια ανάλογη ερμηνεία των ερευνητικών δεδομένων, και κυρίως αυτών που διαπιστώνουν αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης ενός καταθλιπτικού επεισοδίου σε άνοια στους ηλικιωμένους, οι Clement, Paulin και Leger<sup>75</sup> υποστηρίζουν την υπόθεση ενός φάσματος (continuum) μεταξύ κατάθλιψης στους ηλικιωμένους και άνοιας, με την εκ-

δήλωση της κατάθλιψης να προηγείται της εμφάνισης των ανοϊκών συμπτωμάτων. Υποστηρίζουν ότι σε συνάρτηση με την προσωπικότητα του ατόμου και την οικογενειακή ή ατομική επιβάρυνση, εξωτερικά ή εσωτερικά συμβάματα, καθώς και καταστάσεις στρες μπορούν να συμβάλουν στην δημιουργία συναισθηματικής δυσφορίας (distress), η σοβαρότητα της οποίας μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωση κατάθλιψης. Η καταθλιπτική αυτή διαταραχή συνοδεύεται ή ενεργοποιεί μία οργανική εγκεφαλική αποδιοργάνωση με νευροβιολογικές και νευροπαθολογικές μεταβολές. Η παράταση αυτής της «λειτουργικής μεταβολής-διαταραχής» με την κλινική εικόνα της κατάθλιψης ή της «ψευδοάνοιας» υποθέτουν ότι μπορεί ενεργοποιώντας ερεθιστικούς-φλεγμονώδεις (inflammatory) και ανοσολογικούς μηχανισμούς<sup>76</sup> να οδηγήσει σε ιστολογικές βλάβες με νευρωνική απώλεια και τελικώς σε εκδήλωση νόσου Alzheimer. Δηλαδή της «ανοϊκής περιόδου» προηγείται μια «λειτουργικά διαταραγμένη» περίοδος.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η εκδήλωση κατάθλιψης στους ηλικιωμένους παρουσιάζει υψηλή συχνότητα, ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται και ότι η πρόγνωση της δεν είναι καλή λόγω των συχνών υποτροπών, οι συγγραφείς υποστηρίζουν τη μεγάλη σημασία της διάγνωσης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της κατάθλιψης στην ηλικιακή ομάδα των ατόμων άνω των 65 ετών.

Συμπερασματικά από τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας πρέπει να θεωρήσουμε ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ Ν.Α. και κατάθλιψης, η ακριβής φύση της οποίας όμως παραμένει ένα ανοικτό επιστημονικό ερώτημα παρ' όλη την πληθώρα των ερευνητικών δεδομένων. Με βάση τα ευρήματα αυτά η κατάθλιψη θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως ένα συνοδό φαινόμενο της Ν.Α., συσχετιζόμενο τόσο με το νευροχημικό, όσο και με το ψυχολογικό της υπόβαθρο και η οποία εκδηλώνεται σε μια ομάδα ασθενών με παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι δεν έχουν μέχρι σήμερα πλήρως διευκρινιστεί.

Μέσα στα πλαίσια της συνεχιζόμενης έρευνας απαιτούνται προοπτικές έρευνες διερεύνησης της εξέλιξης των καταθλιπτικών συνδρόμων σε ηλικιωμένους χωρίς διαταραχές των γνωστικών ικανοτήτων ή περιστατικών καταθλιπτικής ψευδοάνοιας, οι οποίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και νόσου Alzheimer και της άνοιας γενικότερα.

### ABSTRACT

**Nimatoudis J, Vlaikidis N. Depression in patients with Alzheimer disease. Investigation data and interpretation hypotheses. *Hell Iatr* 2004, 70: 175-184.**

Dementia and depression are the most common psychiatric syndromes of the elderly. They usually co-exist and the relation between them, despite the research, remains unclarified. According to cross-sectional studies the prevalence of depression or depressive symptoms among patients with Alzheimer's disease is between 30% and 40%, a percentage higher in comparison with people of the same age, who do not suffer from dementia. The clinical characteristics of depression in Alzheimer's patients are similar to the depressive symptoms in the elderly. Three main hypotheses have supported the relation that may exist between dementia and depression. The first hypothesis supports that dementia predisposes the development of depression, which seems to be a secondary symptom of dementia. The appearance of depression early during the course of dementia has been postulated to be the result of the awareness to the failing cognitive capacities. The second hypothesis mentions that depression is an early symptom of Alzheimer's disease, especially when it has the form of "pseudo-dementia". This hypothesis points to the catecholaminergic deficit as a possible mechanism for the depression observed in Alzheimer's disease patients. The third hypothesis considers both situations to be independent and that comorbidity is related only with the high percentage of both disorders in the specific age group. The existing data are consistent with a diathesis-stress model that views dementia as a precipitant of an independent depressive disorder.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Mairet B.* De la Demence Melancolique. Contribution a la periencephalite chronique localisee et a l' etude dew localisatio cerebrales d' ordre psychique. Paris: Masson 1883.
2. *Kiloh L.G.* Pseudodementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1961, 37: 336-51.
3. *Folstein MF, McHugh PR.* Dementia symptoms of depression. In: Kalzman R, Terry RD, Bick KL. eds. Alzheimer's Disease. Semile Dementia and Related Disorders. N. York: Raven, 1978.
4. *Hofmann A, RoccaWA, Brayne C, et al.* The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Inter J of Epidimiology* 1991, 20: 736-748.
5. *Dartigues JF, Cagnon M, Barberger-Gateau P, et al.* The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*, 1992, 11 (suppl. 1): 14-8.
6. *Graham JE, Rockwood K, Beattie EL, et al.* Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997, 349: 1793-6.
7. *American Psychiatric Association.* Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia of late life. *Am J Psychiatry* 1997, 154: 1-39.
8. *Ritchie K.* Dementia in the elderly. *Neurology* 1995, 45: 2112-9.
9. *Bachman DH, Wolf PA, Linn RT, et al.* Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population : the Framingham study. *Neurology* 1993, 43: 515-519.
10. *Ritchie K, Kidea D.* Is senile dementia "age-related" or "aging-related"? evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995, 346: 931-4.
11. *Winstead JA, Melke DH, O'Neill PT.* Diagnosis and treatment of depression in the elderly: a review. *Psychiatr. Med* 1990, 8: 85-98.
12. *Blazer D, Swartz M, Woodbury M, et al.* Depressive symptoms and depressive diagnosis in a community population. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45: 1078-84.
13. *Forsell Y, Jorm AF, Winblad B.* Outcome of depression in demented and non-demented elderly: observations from a three-year follow-up in a community-based study. *Int J Geriatric Psychiatry* 1994, 9: 5-10.
14. *Bowers J, Jorm AF, Henderson AS, et al.* General practitioner's reported knowledge about depression and dementia in elderly patients. *Med J Australia* 1992, 153: 192-6.
15. *Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, et al.* Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988, 18: 141-53.
16. *Blazer D, Burchetti B, Service C, et al.* The association of age in depression among the elderly: An epidemiologic exploration. *J Gerontol* 1991, 46: 210-5.
17. *Reynolds CF.* Treatment of depression in special populations. *J Clin Psychiatry* 1992, 53 (suppl. 9): 45-53.
18. *Forsell Y, Jorm AF, Fratiglioni L, et al.* Application of DSM-III-R criteria for major depressive episode to elderly subjects with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1993, 150: 1199-1202.
19. *Wells KB, Stewart A, Heys RD, et al.* The functioning and well-being of depressed patients from the Medical Outcome Study. *JAMA* 1989, 262: 914-917.
20. *Nimatoudis J, Iacovides A, Ierodiakonou Ch.* Psycho-geriatric patients in a Psychiatric Department of a General Hospital. Poster presented at the Conference «Mental Disorder in the Elderly: New Therapeutic Approaches», International Academy for Biomedical and Drug Research, Rome, Italy, April 4-6, 1997. Περίληψη: Abstracts Book, No 31, σελ. 162.
21. *Yesavage J.* Differential diagnosis between depression and dementia. *Am J Med* 1993, 94 (5A): 23-8.
22. *Jacoby R.* Depression in the elderly. *Br J Hospital Psy-*

- chiatry 1981: 40-7.
23. *Yesavage J.* Depression in the elderly: how to recognise masked depression symptoms and choose appropriate therapy. *Postgrad Med* 1992, 91: 255-261.
  24. *Lazarus LW, Newton M, Cohler B, et al.* Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1987, 144: 41-5.
  25. *Rovner BW, Broadhead J, Spencer M, et al.* Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989, 146: 350-3.
  26. *Teri L, Wagner A.* Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: concordance between informants. *Psychol Aging* 1991, 6: 280-285.
  27. *Reding MJ, Haycox J, Blass J.* Depression in patients referred to a dementia clinic. *Arch Neurol* 1985, 42: 894-6.
  28. *Knesevich JW, Aronson M, Gaston P, et al.* The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1983, 140: 233-5.
  29. *Merriam A, Aronson M, Gaston P, et al.* The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1988, 26: 7-12.
  30. *Kral VA.* The relationship between dementia (Alzheimer's type) and depression. *Can J Psychiatry* 1983, 28: 304-6.
  31. *Reifler BV, Larson E, Teri L, et al.* Dementia of the Alzheimer's type and depression. *J Am Geriatr Soc* 1986, 34: 855-9.
  32. *Teri L, Wagner A.* Alzheimer's disease and depression. *J Cons Clin Psychol* 1992, 60(3): 379-91.
  33. *Carpenter B, Strauss M.* Personal history of depression and its appearance in Alzheimer's disease. *Int J of Geriatric Psychiatry* 1995, 10: 669-78.
  34. *Hamilton M.* A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1960, 23: 56-62.
  35. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington DC, 1994.
  36. *WHO.* The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders-Diagnostic Criteria for Research. Geneva, 1993. Troisi A, Pasini A, Gori G, et al. Assessment of Depression in Alzheimer's disease: Symptoms, Syndrome and CT findings. *Dementia* 1993, 4: 87-93.
  37. *Troisi A, Pasini A, Gori G, et al.* Assessment of Depression in Alzheimer's disease: Symptoms, Syndrome and CT findings. *Dementia* 1993, 4: 87-93.
  38. *Sano M, Stern Y, Williams et al.* Coexisting dementia and depression in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989, 46: 1284-985.
  39. *Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al.* The course of geriatric depression with "reversible dementia". *Am J Psychiatry* 1993, 150: 1693-1699.
  40. *Burke WJ, Robin EH, Morris JC, et al.* Symptoms of "depression" in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988, 2: 356-62.
  41. *Liston EH, Jarvik LF, Gerson S.* Depression in Alzheimer's disease: An overview of adrenergic and cholinergic mechanisms. *Comp Psychiatry* 1987, 28: 444-57.
  42. *Zubenko GS, Moosy J.* Major depression in primary dementia: Clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol* 1988, 45: 1182-1186.
  43. *Cumming JL.* Dementia and depression: An evolving enigma. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1989, 1: 236-42.
  44. *Chan-Pallay V, Asan E.* Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989, 287: 373-92.
  45. *Katzman R, Jackson JE.* Alzheimer disease: Basic and clinical advances. *J Ann Geriatr Soc* 1991, 39: 516-25.
  46. *Zubenko GS, Moosy J, Kopp U.* Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990, 47: 209-14.
  47. *Fountoulakis K, Fotiou F, Iacovides A, et al.* Changes in the Pupil Reaction to Light in Melancholic Patients. *Int J Psychophysiol* 1999; 31: 121-8.
  48. *Alexopoulos GS, Abrams RC.* Depression in Alzheimer's disease. *Psychiatr. Clin North Am* 1991, 14: 327-40.
  49. *Dolan RJ, Calloway SP, Mann AH.* Cerebral ventricular size in depressed subject. *Psychol Med* 1985, 15: 873-878.
  50. *Teri L, Gallagher D.* Cognitive-behavioural intervention for treatment of depression. *Gerontologist* 1991, 31: 413-6.
  51. *Fischer P, Simamyl M, Mann AH.* Depression in dementia of the Alzheimer's type and in multi-infarct dementia. *Am J Psychiatr* 1990, 147: 1484-7.
  52. *Pearson J, Teri L, Reifler B, et al.* Functional status and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989, 147: 452-456.
  53. *Teri L, Baer LC, Reifler BV.* Depression in Alzheimer's patients: Investigation of symptom patients and frequency. *Clin Gerontol* 1991, 11: 47-57.
  54. *Zubenko GS, Moosy MW.* Major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1988, 45: 1182-6.
  55. *Burns A, Jacoby R, Levy R.* Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Brit J Psychiatry* 1990, 157: 81-6.
  56. *Krishnan KR, Heyman A, Ritchie JC, et al.* Depression in early-onset Alzheimer's disease: clinical and neuroendocrine correlates. *Biol Psychiatry* 1988, 24: 937-40.
  57. *Reding MJ, Haycox J, Blass J.* Depression in patients referred to a dementia clinic. *Arch Neurol* 1985, 42: 894-6.
  58. *Krall VA, Emery OB.* Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry* 1989, 34: 445-6.
  59. *Copenland JM, Davidson IA, Dewey ME, et al.* Alzheimer's disease, other dementias, depression and pseudodementia: prevalence, incidence and three-years outcome in Liverpool. *Br J Psychiatry* 1992, 161: 230-9.
  60. *Murphy E.* The prognosis of depression in old age. *Br J*

- Psychiatry 1983, 287: 375-6.
61. *Pearlson CD, Rabins PV, Kims VS, et al.* Structural brain CT changes and cognitive deficits in elderly depressives with and without reversible dementia ("pseudo-dementia"). *Psychological Med* 1989, 19: 573-84.
  62. *Rabins PV, Merchant A, Nestadt G.* Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: Validation by 2-year follow-up. *Brit J Psychiatry* 1984, 144: 488-92.
  63. *Kokmen E, Beard RN, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ.* Clinical risk factors for Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Neurology* 1991, 41: 1393-7.
  64. *Shalat S, Seltzer B, Pidcock C, Baker E.* Risk factor for Alzheimer's disease: A case control study. *Neurology* 1987, 37: 1630-7.
  65. *Urakami K, Adachi Y, Takahashi K.* A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of Alzheimer's type. *Arch Neurol* 1989, 46: 38-49.
  66. *Kokmen E, Beard RN, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ.* Clinical risk factors for Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Neurology* 1991, 41: 1393-7.
  67. *Broe G, Henderson A, Creasey H, McCusker E, Korten A, Jorm A, Longley W, Anthony J.* A case control study of Alzheimer's disease in Austria. *Neurology* 1990, 40: 1698-1707.
  68. *Rosen J, Zubenko GS.* Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1991, 29: 224-32.
  69. *O'Connor D, Roth M.* Coexisting depression and dementia in a community survey of the elderly. *Int. Psychoger.* 1990, 2: 45-53.
  70. *Rovner BW, Broadhead J, et al.* Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989, 146: 350-3.
  71. *Isidoridou MR, Havaki S, Chrysanthou-Piterou M.* Senile Plaques in the Locus Coeruleus of Young Depressives: Localization with and Electron Microscopical Method. *Psychiatriki (Greece)*, 1997, 6: 365-71.
  72. *Post RM.* Transduction of Psychosocial Stress into the Neurobiology of Recurrent Affective Disorder. *Am J Psychiatry* 1992, 149: 999-1010.
  73. *Pearlson GD, Ross CA, Lohr WD, et al.* Association between family history of affective and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990, 147: 452-6.
  74. *Zubin J, Spring B.* Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 1977, 86(2): 102-26.
  75. *Clement JP, Paulin S, Leger JM.* Risk of dementia after depression in the elderly. In "Facts, Research and Intervention in Gerontology, Alzheimer's disease". Serdi Publication Company 1996: 132-43.
  76. *Aisen PS, Daviw KL.* Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease implications for therapy. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 1105-13.

*Αλληλογραφία:*

Ι. Νηματούδης  
 Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ  
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
 Στ. Κυριακίδη 1  
 546 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

J. Nimatoudis  
 3rd Psychiatric Department  
 Aristotle University  
 AHEPA Hospital  
 St. Kyriakidi 1  
 546 36 Thessaloniki  
 Greece

## Νέα και επανεμφανιζόμενα ιογενή λοιμώδη νοσήματα

Φιλάνθη Φραντζίδου-Αδαμοπούλου

Α' Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Νέα ή επανεμφανιζόμενα λοιμώδη νοσήματα χαρακτηρίζονται αυτά των οποίων η επίπτωση στους ανθρώπους έχει αυξηθεί τις δύο τελευταίες δεκαετίες ή αυτά των οποίων η επίπτωση υπάρχει φόβος να αυξηθεί στο εγγύς μέλλον. Πέρα από τις μεταλλάξεις των μικροοργανισμών, τους ανασυνδυασμούς ή ετεροσυνδυασμούς των ιών και άλλοι παράγοντες οικολογικοί, κοινωνικοί, φροντίδας υγείας και αλλαγές στις συνήθειες των ανθρώπων φαίνεται να επηρεάζουν την ανάδυση νέων ή επανεμφάνιση παλαιών λοιμώξεων. Στη παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται παραδείγματα των πιο σημαντικών προσφάτων αναδυομένων ιογενών λοιμώξεων που οφείλονται σε RNA ιούς, όπως στελέχη του ιού της Γρίπης, τους παραβλενοϊούς

Hendra και Nipah, ιούς του γένους Hantavirus, τους φιλοϊούς Marburg και Ebola, τους φλαβοϊούς του Δάγκειου πυρετού, του Δυτικού Νείλου και Ηπατίτιδας C, τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου και τον ιό Corona που συνδέεται με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS). Στην ανασκόπηση αναπτύσσονται οι πιθανοί λόγοι ανάδυσης νέων ή επανεμφάνισης παλαιών λοιμώξεων, οι πιο πρόσφατες μεγάλες επιδημίες, η νοσηρότητα και θνητότητα από αυτές, αλλά και η βοήθεια που προσφέρει η εφαρμογή της νέας τεχνολογίας στην έγκαιρη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση, την πρόληψη και τον έλεγχο αυτών των λοιμώξεων.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 185 - 193.*

Στα μέσα της δεκαετίας του 1970, μετά την πρόοδο στα προγράμματα εμβολιασμού και την εύκολη διάθεση των αντιβιοτικών, πολλοί επιστήμονες εξέφρασαν την πεποίθηση ότι ο κίνδυνος από τα λοιμώδη νοσήματα θα ήταν ένα γεγονός που θα απασχολούσε την ιστορία. Ατυχώς αυτή η αισιοδοξία δεν είχε μακρά διάρκεια. Από το 1980 και μέχρι το 1992 παρατηρήθηκε μία αύξηση της θνητότητας μέχρι 22% για τα λοιμώδη νοσήματα<sup>1</sup>. Τις δεκαετίες του 1980 και 1990 παλαιά νοσήματα επανεμφανίστηκαν σε ορισμένες περιοχές του πλανήτη, όπως η διφθερίτιδα και ο δάγκειος πυρετός<sup>2,3</sup>. Επίσης καινούργια νοσήματα και αιτιολογικά αίτια ανακαλύφθηκαν και συνεχίζουν να ανακαλύπτονται με μία εκπληκτική συχνότητα. Το 1992 το Ινστιτούτο Ιατρικής της Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ προσδιόρισε ως "νέες ή επανεμφανιζόμενες ή ανθεκτικές στα φάρμακα λοιμώξεις" αυτές των οποίων η επίπτωση έχει αυξηθεί τις τελευταίες

δύο δεκαετίες ή αυτές των οποίων η επίπτωση κινδυνεύει να αυξηθεί στο εγγύς μέλλον<sup>4</sup>.

Αρκετές από τις πιο σημαντικές πρόσφατες αναδυόμενες ή επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις οφείλονται σε ιούς. Επιπρόσθετα με τη γενετική ποικιλία των ιών λόγω μεταλλάξεων, ανασυνδυασμού ή ετεροσυνδυασμού, και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νέων ή επανεμφάνιση παλαιών ιογενών λοιμώξεων. Κλιματολογικές αλλαγές, όπως το φαινόμενο του θερμοκηπίου και η κατασκευή φραγμάτων στους ποταμούς, μεταβάλλουν τους δυνητικούς μεταβιβαστές των ιών ή το φορτίο των φορέων και την κατανομή τους. Αποδάσωση των τροπικών δασών φέρνει σε στενή επαφή ανθρώπους με διάφορα τροπικά φορείς ιών. Τέτοιοι παράγοντες συνδεόμενοι με την υπερβολική αύξηση του πληθυσμού τα τελευταία 50 χρόνια και την αυξανόμενη αστικοποίηση σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες

που συνοδεύεται από συνωστισμό, ανεπαρκείς συνθήκες υγιεινής, εφοδιασμό καθαρού νερού και κακή διατροφή συνεργάζονται για την ανάδυση λοιμωδών νοσημάτων. Αυτές οι αλλαγές μαζί με την αύξηση του αριθμού των ατόμων που μετακινούνται στον πλανήτη αυξάνουν τις ευκαιρίες για την ανάδυση νέων ή επανεμφάνιση παλαιών ιογενών λοιμώξεων, λόγω εισαγωγής ιών από ενδημικές σε μη ενδημικές περιοχές.

### ΝΕΟΙ ΚΑΙ ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΙ ΙΟΙ

Νέοι ιοί συνέχεια αναγνωρίζονται, αν και πολλοί από αυτούς δεν είναι αληθώς νέοι, απλώς δεν είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με νοσήματα στον άνθρωπο. Οι σπουδαιότεροι νέοι ή επανεμφανιζόμενοι ιοί μετά το 1970 φαίνονται στον πίνακα 1.

Ο σκοπός της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις πιο σημαντικές αναδυόμενες ή επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις που οφείλονται σε RNA ιούς, οι οποίοι, λόγω της υψηλής αναλογίας λαθών των ιογενών ενζύμων που πολλαπλασιάζουν το γονιδίωμα τους, γρήγορα προσαρμόζονται και εκμεταλλεύονται αλλαγές που γίνονται στο περιβάλλον. Επίσης, αυτή η ανασκόπηση προσπαθεί να μεταφέρει μία αίσθηση του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει σ' αυτό το πεδίο και των σημαντικών

προόδων που σημειώνονται, καθώς νέες τεχνολογίες εφαρμόζονται για να δώσουν απάντηση στις βασικές ερωτήσεις, όπως, σε ποιούς παράγοντες οφείλονται οι επιδημίες από νέους ή επανεμφανιζόμενους ιούς και πως θα αποκτήσουμε κάποια ικανότητα να τις προβλέψουμε και να τις αντιμετωπίσουμε.

### ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ (INFLUENZA VIRUS)

Στελέχη ιού γρίπης που προκαλούν επιδημίες είναι κλασικά παραδείγματα αναδυομένων ιών που διατηρούνται σ' άλλα ζώα ξενιστές πριν από τη μετάδοση στον άνθρωπο. Ιοί γρίπης έχουν απομονωθεί από μια ποικιλία ζώων που περιλαμβάνει ανθρώπους, χοίρους, άλογα, άγρια και οικιακά πτηνά. Φυλογενετικές μελέτες έδειξαν ότι τα υδροβία πτηνά είναι η δεξαμενή ιών γρίπης για τα άλλα είδη ζώων. Οι ιοί γρίπης δεν προκαλούν το θάνατο των άγριων υδροβίων πτηνών, γεγονός που δείχνει ότι οι ιοί πέτυχαν ένα άριστο επίπεδο προσαρμογής σ' αυτή τη φυσική δεξαμενή. Οι ιοί των πτηνών μεταδίδονται στους χοίρους και τα άλογα. Η περιορισμένη αναπαραγωγή ιών των πτηνών κατά την πειραματική λοίμωξη του ανθρώπου οδήγησε στην ιδέα, ότι οι ιοί των πτηνών, στη φύση, δεν μεταδίδονται άμεσα στους ανθρώπους<sup>5</sup>.

Ο ιός της γρίπης υφίσταται ανά χρονικά διαστήματα αλλαγές των επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών, της αιμοσυγκολλητίνης (H) και της νευραμινιδάσης (N). Μικρές αντιγονικές αλλαγές (antigenic drifts) της H και N, λόγω σημειακών μεταλλάξεων, έχουν ως αποτέλεσμα τις επιδημικές εξάρσεις της νόσου. Μεγαλύτερες αντιγονικές αλλαγές (antigenic shifts), λόγω, είτε άμεσης μετάδοσης μη ανθρωπείου ιού γρίπης είτε αντικατάστασης γονιδίων της H και της N από γονίδια ζώων ή πτηνών, έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πανδημιών. Οι πανδημίες γρίπης που συνέβησαν στον πλανήτη τον 20ο αιώνα ήταν επιδημίες που οφείλονται σε νέους αντιγονικούς υποτύπους. Η πανδημία γρίπης του 1918-19, η αποκαλούμενη Ισπανική γρίπη, προκάλεσε τουλάχιστον 20 εκατομμύρια θανάτους σ' όλο τον κόσμο<sup>6</sup>. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι τα γονίδια της πανδημίας του 1918 ήταν παρόμοια με αυτά του τύπου A/H1N1 των χοίρων. Φυλογενετική ανάλυση της αλληλουχίας, που πραγματοποιήθηκε το 1997, απέκλεισε αυτή τη συσχέτιση<sup>7</sup>. Είναι πιθανόν ότι ο ιός της Ισπανικής γρίπης, ένας A/H1N1 ιός, αρχικά προήλθε από τα πτηνά. Άλλες λιγότερο σοβαρές πανδημίες ήταν η Ασιατική γρίπη το 1957 και η γρίπη του Hong

**Πίνακας 1.** Νέοι και επανεμφανιζόμενοι ιοί μετά το 1970.

#### ΟΡΘΟΒΛΕΝΝΟΪΟΙ

Γρίπη A: H1N1 (επανεμφανιζόμενος), H3N2 (ετεροσυνδυασμένος), H5N1, H9N2 (νέοι)

#### ΠΑΡΑΒΛΕΝΝΟΪΟΙ

Ιοί Hendra και Nipah

#### ΙΟΙ Bunyaviridae

Hantavirus: Ιοί Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava, Sin Nombre

#### ΙΟΙ Filoviridae

Ιοί Ebola και Marburg (επανεμφανιζόμενοι)

#### ΡΕΤΡΟΪΟΙ του ανθρώπου

HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2

#### ΕΡΠΗΤΟΪΟΙ του ανθρώπου

HHSV-6, HHSV-7, HHSV-8

#### ΙΟΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

HCV, HDV, HEV, HGV/GBV

#### ΙΟΙ Flaviviridae

Ιός δάγκειου πυρετού (επανεμφανιζόμενος)

Ιός του Δυτικού Νείλου (επανεμφανιζόμενος)

#### ΙΟΙ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑΣ

Ιοί Rota, Calici, Astro, Ad40, Ad41

#### ΙΟΙ Arena

Ιοί Guarani, Sabia, Junin

#### ΙΟΙ Coronaviridae

Ιός Corona συνδεδεμένος με σοβαρό οξύ αναπνευστικού σύνδρομο (SARS-Cov)



Kong το 1968. Τα στελέχη A/H2N2 και A/H3N2 που τις προκάλεσαν ήταν υβρίδια μεταξύ ιών γρίπης του ανθρώπου και των πτηνών<sup>8</sup>. Επειδή τα άτομα δεν είχαν ανοσία έναντι των ιών γρίπης των πτηνών, τα υβρίδια προκάλεσαν το θάνατο 70.000 και 46.500 ατόμων αντίστοιχα. Το 1977 είχαμε την επανεμφάνιση του τύπου A/H1N1. Ο ιός αυτός προκάλεσε τη Ρωσική γρίπη και ήταν ταυτόσημος με τους ιούς που κυκλοφορούσαν μεταξύ των ανθρώπων τη δεκαετία του 1950<sup>9</sup>. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι οι ιοί γρίπης συνεχώς εξελίσσονται στα ζώα, είναι παράξενο πως ο ιός διατηρήθηκε σ' ένα ζώο ξενιστή περισσότερο από 20 χρόνια χωρίς αλλαγές.

Το Μάιο του 1997 ένας A/ H5N1 ιός γρίπης απομονώθηκε από ένα αγόρι 3 ετών στο Hong Kong, το οποίο κατέληξε από πνευμονία που ενεπλάκει με σύνδρομο Reiter. Στην ίδια περιοχή μέχρι το τέλος του 1997, 18 περιπτώσεις γρίπης προκλήθηκαν στους ανθρώπους από τον τύπο A/H5N1 και σημειώθηκαν 6 θάνατοι. Ο ιός δεν ήταν ένας ετεροσυνδυασμένος ιός, όπως το 1957 και 1968, και τα ιικά γονίδια προερχόταν από έναν ιό των πτηνών<sup>10</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν άμεση μετάδοση του ιού από τα πτηνά στον άνθρωπο. Η απουσία ενδείξεων για μετάδοση του από άνθρωπο σε άνθρωπο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, υπαινίσσεται ότι ο ιός δεν είχε προσαρμοστεί πλήρως στον άνθρωπο. Είναι όμως πολύ πιθανόν κατά την άμεση μετάδοση του ιού των πτηνών στον άνθρωπο να συμβούν επιπρόσθετες μεταλλάξεις στον ιό, κατά τον πολλαπλασιασμό του, ή ετεροσυνδυασμός του με ένα ιό ανθρώπου, που θα κυκλοφορεί εκείνο τον καιρό, και να παραχθεί ιδιαίτερα λοιμογόνος και μεταδοτικός ιός. Το Μάρτιο του 1999 στο Hong Kong απομονώθηκε από δύο παιδιά ένας ορνίθειος ιός γρίπης A/H9N2. Γενετικές μελέτες έδειξαν ότι όλα τα γονίδια, εκτός από της H και της N, ήταν σχεδόν όμοια με εκείνα του A/H5N1. Το γεγονός αυτό υπαινίσσεται ότι αυτά τα γονίδια παίζουν κάποιο ρόλο στη μετάδοση του ιού από τα πτηνά στον άνθρωπο<sup>11</sup>.

Μελλοντικές πανδημίες γρίπης πιθανόν να προκληθούν από ένα ορνίθειο ιό, ο οποίος θα έχει μία επιφανειακή H προς την οποία οι άνθρωποι δεν έχουν ανοσία. Είναι πολύ σημαντικό να γίνουν κατανοητοί οι πιθανοί μηχανισμοί γένεσης μιάς πανδημίας. Εάν το επόμενο πανδημικό στέλεχος αποδειχθεί ένα ετεροσυνδυασμένο, όπως το 1957 και 1968, ένα ζώο θα πρέπει να μολυνθεί με δύο διαφορετικούς ιούς, ένα ορνίθειο και ένα ανθρώπινο. Ο κύριος υποψήφιος για το ρόλο του μεσολα-

βητή, στον οποίο θα γίνει ο ετεροσυνδυασμός είναι ο χοίρος, επειδή για αυτόν δεν υπάρχουν οι περιορισμοί μετάδοσης ιών των πτηνών που υπάρχουν στους ανθρώπους. Επειδή υπάρχουν ενδείξεις ότι η ειδικότητα του υποδοχέα ενός ορνίθειου ιού γρίπης αλλάζει κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού στο χοίρο προς ένα ιό που αναγνωρίζεται υποδοχέας στο άνθρωπο, ένας άλλος μηχανισμός είναι, ο χοίρος να χρησιμεύει ως ενδιάμεσος ξενιστής για την προσαρμογή των ορνιθειών ιών στους ανθρώπους. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί εμφάνισης πανδημικών στελεχών από ένα ορνίθειο ιό είναι, είτε άμεση μετάδοση αυτού στον άνθρωπο και ετεροσυνδυασμός του με ένα ανθρώπινο ιό που ταυτόχρονα έχει προσβάλλει τον άνθρωπο, είτε άμεση μετάδοση και προσαρμογή του στον άνθρωπο<sup>10</sup>.

### ΙΟΙ ΤΟΥ ΓΕΝΟΥΣ HANTAVIRUS

Οι ιοί του γένους Hantavirus ανήκουν στην οικογένεια Bunyaviridae και το γονιδίωμα τους αποτελείται από τρία τμήματα μονόκλωνου RNA. Δεξαμενές των ιών Hanta, με τις οποίες διατηρούνται στη φύση, είναι μία ποικιλία τρωκτικών στα οποία καθιερώνουν εμμένονσα λοίμωξη χωρίς κλινικές εκδηλώσεις. Οι διάφοροι ιοί Hanta μεταδίδονται στον άνθρωπο από ούρα ή κόπρανα των μολυσμένων τρωκτικών. Οι ιοί Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava είναι το αίτιο του αιμορραγικού πυρετού με νεφρικό σύνδρομο (HFRS) στην Ευρώπη και ο ιός Sin Nombre, το αίτιο αναπνευστικού συνδρόμου (HPS) σε χώρες της Β. και Ν. Αμερικής<sup>12</sup>.

Κάθε χρόνο εκατοντάδες χιλιάδες περιπτώσεις HFRS ανακοινώνονται στην Ασία και την Ευρώπη, ενώ μερικές εκατοντάδες HFPS στην Αμερική. Επειδή τα τρωκτικά είναι οι φυσικές δεξαμενές για τους ιούς Hanta και οι λοίμωξεις από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι σπάνιες, η γνώση της οικολογίας των Hantavirus είναι σημαντική για την πρόληψη και τον έλεγχο της ανάδυσης τέτοιων νόσων<sup>13</sup>. Οι ιοί Hanta είναι ενδημικοί στη Βαλκανική χερσόνησο. Το Εργαστήριο Μικροβιολογίας του Α.Π.Θ. από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 ασχολείται με τη μελέτη της οικολογίας των ιών Hanta εντός των τρωκτικών και τη διάγνωση λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς. Μετά την πρώτη περιγραφή περιπτώσεων HFRS στην Ελλάδα το 1983, περισσότερες από 200 περιπτώσεις έχουν διαγνωστεί<sup>15,16</sup>. Κρούσματα και μικροεπιδημίες έχουν σημειωθεί στην Ήπειρο και τα βόρεια διαμερίσματα της χώρας. Ο ιός Dobrava είναι ο ιός

που επικρατεί στην Ελλάδα και συνδέεται με περιπτώσεις αιμορραγικού πυρετού με νεφρικό σύνδρομο με θνητότητα 9%. Ο ξενιστής του ιού στην Ελλάδα είναι ο ποντικός *Apodemus flavicollis*<sup>16</sup>. Δεξαμενή του ιού *Sin Nombre* είναι ο ποντικός *Peromyscus (deer mouse)*<sup>17</sup>.

Η σχετικά πρόσφατη εφαρμογή τεχνικών της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) έχει επιτρέψει τη μεγέθυνση του γονιδιώματος των ιών από μικρές ποσότητες ιστών τρωκτικών και ανθρώπου, χωρίς την απομόνωση με καλλιιεργητικές μεθόδους. Η σύγκριση πολλών γονιδιωμάτων *Hanta* από διαφορετικά είδη τρωκτικών έχει δείξει μία καθαρή συσχέτιση μεταξύ του είδους του τρωκτικού και του γονιδιώματος του ιού, γεγονός που υπαινίσσεται ότι οι ιοί *Hanta* έχουν εξελιχθεί μαζί με τους φυσικούς ξενιστές για περισσότερα από 20 εκατ. έτη, πριν από την πρώτη εμφάνιση του ανθρωπίνου είδους<sup>18</sup>. Εντούτοις, παραμένει ασαφές πώς οι ιοί *Hanta* υπάρχουν εντός των τρωκτικών, ειδικά πώς αυτοί καθιερώνουν εμμένουσα λοίμωξη. Σε πειράματα με αρουραίους και ποντικούς που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια, αρκετές ομάδες ερευνητών έχουν δείξει ότι πειραματικώς μολυσμένα νεογέννητα ζώα εύκολα αναπτύσσουν εμμένουσα λοίμωξη, ενώ τα ενήλικα ζώα αναπτύσσουν μια πολύ ελαφρά νόσο και αναρρώνουν πλήρως. Αντίθετα όμως, σε επιζωοτικές έρευνες έχει βρεθεί ότι ο ιός μεταδίδεται μεταξύ των ενήλικων ζώων με τραύματα και τα ενήλικα ζώα αναπτύσσουν εμμένουσα λοίμωξη. Αυτή η ασυμφωνία μπορεί να εξηγηθεί από την καταστολή του ανοσολογικού συστήματος των ενήλικων τρωκτικών στη φύση, οδηγώντας στην εμμένουσα λοίμωξη, συγκριτικά με τα ανοσολογικά άθικτα ενήλικα τρωκτικά του εργαστηρίου, στα οποία έχουμε καθαρή της ιογενούς λοίμωξης.

### ΙΟΙ HENDRA ΚΑΙ NIPAH

Οι ιοί *Hendra* και *Nipah* είναι δύο πρόσφατα ανακαλυφθέντα μέλη της οικογένειας των Παραβλενοϊών, ιών που περιέχουν ένα μόριο RNA. Ο ιός *Hendra* το 1994, ήταν υπεύθυνος μιας αιφνίδιας έξαρσης αναπνευστικού συνδρόμου σε καθαρόαιμα άλογα αγώνων<sup>19</sup>. Το σύνδρομο χαρακτηρίστηκε από έντονα αναπνευστικά συμπτώματα και υψηλή θνητότητα. Δύο άτομα, που είχαν στενή επαφή με τα άλογα, εμφάνισαν σοβαρή αναπνευστική νόσο, που έμοιαζε με γρίπη, και σημειώθηκε ένας θάνατος. Νυχτερίδες του γένους *Pteropus* φαίνεται να είναι η πιο πιθανή δεξαμενή του ιού στη φύση<sup>20</sup>.

Ο ιός *Nipah* αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά σε μια επιδημία ιογενούς εγκεφαλίτιδας στη Μαλαισία, που άρχισε τον Οκτώβριο του 1998 και τελείωσε το καλοκαίρι του 1999. Ο ιός προσέβαλε χοίρους και ανθρώπους και είχε ως αποτέλεσμα περισσότερες από 300 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις λοίμωξης, ενώ η θνητότητα των νοσηλευθέντων ήταν περίπου 35% (107 θάνατοι)<sup>21</sup>. Προσπάθειες για τον επιδημιολογικό έλεγχο οδήγησε στη θανάτωση 1 εκατ. χοίρων στα εκτροφεία με τα προσβληθέντα ζώα. Ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων στις νυχτερίδες των φρούτων του γένους *Pteropus* ενέπλεξαν αυτές ως δεξαμενή του ιού. Ο ιός φάνηκε πρώτα να εισέρχεται στους χοίρους και λόγω της στενής επαφής, από την πρακτική που ακολουθείται στα χοιροτροφεία, μεταδόθηκε από χοίρο σε χοίρο και στη συνέχεια από χοίρο στον άνθρωπο. Γενετική ανάλυση του *Nipah* έδειξε στενή συσχέτιση με τον ιό *Hendra*. Η μικρή γενετική ποικιλία που βρέθηκε μεταξύ των ιών *Nipah* και *Hendra* υπαινίσσεται ότι οικολογικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην ερμηνεία αυτών των αναδυομένων νόσων<sup>20</sup>.

### ΙΟΙ MARBURG ΚΑΙ EBOLA

Οι ιοί *Marburg* και *Ebola* ανήκουν στην οικογένεια των φιλοϊών, ιών με ένα μόριο RNA. Ο ιός *Marburg* απομονώθηκε το 1967 στη Γερμανία και τη Γιουγκοσλαβία σε έξαρση αιμορραγικού πυρετού με θνητότητα 23%<sup>22</sup>. Οι περιπτώσεις παρουσιάστηκαν μεταξύ εργαζομένων σε ιολογικά εργαστήρια που ήρθαν σε επαφή με ιστούς πιθήκων, που εισήχθησαν από την Ουγκάντα. Σποραδικές περιπτώσεις σημειώθηκαν Ν. Αφρική και Ζιμπάουε το 1975, στην Κένυα το 1980 και 1987<sup>23</sup>. Μεγάλη σχετικά επιδημία συνέβη στο Κονγκό το 1998, με υψηλή θνητότητα 70%<sup>24</sup>.

Ο ιός *Ebola* απομονώθηκε το 1976 σε επιδημίες σοβαρού αιμορραγικού πυρετού (θνητότητα 80%), που προκλήθηκαν από δύο διαφορετικούς οροτύπους στο Κονγκό (πρώην Ζαΐρ) και Σουδάν<sup>25</sup>. Το 1979 στο Σουδάν σημειώθηκε νέα επιδημία<sup>25</sup>. Επιδημία από διαφορετικό ορότυπο συνέβη στις Φιλιππίνες το 1989 στους πιθήκους *macaques*, και τα έτη 1989, 1990 και 1996 μολυσμένοι πίθηκοι εισήχθησαν στις ΗΠΑ<sup>26</sup>. Άλλες επιδημίες σημειώθηκαν στο Κονγκό και Γκαμπόν το 1995-96, με θνητότητα 80-90%<sup>27</sup>. Τέλος, μεγάλη επιδημία σημειώθηκε στην Ουγκάντα το 2000 και 2001, με θνητότητα περίπου 50%<sup>28</sup>.

Για τη μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι απαραίτητη η στενή επαφή. Η δεξαμενή του ιού είναι άγνωστη. Η ενοχοποίηση των πιθήκων ως πηγής εισόδου στον άνθρωπο δε θεωρείται πιθανή, γιατί και αυτοί νοσούν από τον ιό συχνά, εμφανίζοντας αιμορραγικό πυρετό με υψηλή θνητότητα. Μικρή γενετική διαφορά ανιχνεύτηκε μεταξύ των ιών Ebola που απομονώθηκαν στο Ζαΐρ σε διάστημα 20 ετών και από περιοχές που απέχουν 1000 km<sup>29</sup>. Για το λόγο αυτό οι οικολογικοί παράγοντες πρέπει να παίζουν τον κύριο ρόλο της έναρξης επιδημιών αιμορραγικού πυρετού.

### ΙΟΣ ΤΟΥ ΔΑΓΚΕΙΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ (DANGUE FEVER VIRUS-DFV)

Ο ιός του Δάγκειου πυρετού ανήκει στους ιούς της οικογένειας των Flaviviridae. Η μετάδοση του ιού στον άνθρωπο γίνεται με το κουνούπι *Aedes aegypti*. Υπάρχουν 4 ορολογικοί τύποι (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). Κατά τη λοίμωξη από έναν ορότυπο δεν αναπτύσσεται διασταυρούμενη προστατευτική ανοσία. Είναι το αίτιο του δάγκειου πυρετού και του δάγκειου αιμορραγικού πυρετού (DHF), νόσων κυρίως των τροπικών χωρών.

Οι πρώτες ανακοινώσεις για μεγάλες επιδημίες δάγκειου πυρετού ή νόσου παρόμοιας με αυτόν που συνέβησαν σχεδόν ταυτόχρονα στην Ασία, Αφρική και Ν. Αμερική, έγιναν το 1779-1780<sup>30</sup>. Από το 1780-1940 η νόσος χαρακτηριζόταν από πολύ μεγάλες αλλά σχετικά σπάνιες επιδημίες. Μετά το II Παγκόσμιο Πόλεμο, λόγω των οικολογικών διαταραχών στη ΝΑ Ασία και τα νησιά του Ειρηνικού παρατηρήθηκε αύξηση των νόσων που μεταδίδονται με κουνούπια και από τις περιοχές αυτές άρχισε μία παγκόσμια πανδημία δάγκειου πυρετού. Λόγω της αυξημένης επιδημικής μετάδοσης αναπτύχθηκε υπερενδημικότητα (κυκλοφορία πολλών οροτύπων) στις περιοχές αυτές. Το 1953-54 ο ιός εισήχθη στις Φιλιππίνες και αναδύθηκε ο δάγκειος αιμορραγικός πυρετός<sup>31</sup>. Εντός 20 ετών η νόσος ξαπλώθηκε στη ΝΑ Ασία με επιδημική μορφή. Τη δεκαετία του 1970 ο ιός εισήχθη ξανά στα νησιά του Ειρηνικού και στη συνέχεια στην Αμερική<sup>32</sup>. Τις δεκαετίες του 1980 και 1990 αυξήθηκε η επιδημική μετάδοση του δάγκειου και τώρα έχουμε μια παγκόσμια επανεμφάνιση της νόσου, με επεκτεινόμενη γεωγραφική κατανομή κουνουπιών και ιών, αυξημένη επίπτωση της νόσου και ανάδυση DHF σε πολλές νέες χώρες<sup>33</sup>. Στην Αφρική μετά το 1980 έχουμε μία δραματική αύξηση της επίπτω-

σης της νόσου. Οι περισσότερες επιδημίες συμβαίνουν κυρίως σε χώρες της Α. Αφρικής και οφείλονται και στους 4 τύπους<sup>33</sup>. Έχει υπολογισθεί ότι 2,5 δισεκατομμύρια άτομα ζουν σε περιοχές όπου ο δάγκειος είναι ενδημικός<sup>32</sup>. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι σημειώνονται 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις δάγκειου πυρετού και εκατοντάδες DHF με θνητότητα περίπου 5%. Στις ΗΠΑ σημειώνονται μόνο σποραδικά εισαγόμενα κρούσματα<sup>34</sup>.

### ΙΟΣ ΤΟΥ ΔΥΤΙΚΟΥ ΝΕΙΛΟΥ (WEST NILE VIRUS-WNV)

Ο ιός του πυρετού του Δυτικού Νείλου απομονώθηκε το 1937 από ασθενή με εμπύρετο στην Ουγκάντα και στη συνέχεια τις αρχές του 1950 στην Αίγυπτο από ασθενείς, πτηνά και κουνούπια<sup>35,36</sup>. Γρήγορα αναγνωρίστηκε η ευρεία γεωγραφική κατανομή του ιού σε Αφρική, Ασία και Ευρώπη. Ο Ιός ανήκει στους ιούς του γένους *Flavivirus* και προσβάλλει ανθρώπους και περιστασιακά άλογα και γάτες. Πολλαπλασιάζεται σε μια ποικιλία πτηνών, μερικά από τα οποία νοσούν σοβαρά (κοράκια, οικιακά χελιδόνια), ενώ άλλα απλώς φιλοξενούν τον ιό. Μεταδίδεται στον άνθρωπο με κουνούπια, που λαμβάνουν τον ιό από τα πτηνά.

Μετά την αρχική απομόνωση σημειώθηκαν σποραδικά κρούσματα και σπάνιες επιδημίες στη Ρωσία το 1962, Ισραήλ το 1951-54 και Ν Αφρική το 1974<sup>37-39</sup>. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 έχουμε επανεμφάνιση της νόσου και είσοδο του ιού στο Νέο Κόσμο (ΗΠΑ) πιθανόν με αποδημητικά πτηνά<sup>40</sup>. Από το 1996 παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των επιδημιών σε ανθρώπους και άλογα, εμφανής αύξηση σοβαρής νόσου στον άνθρωπο (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) με σημαντική θνητότητα 5-14%<sup>41</sup>. Τις επιδημίες του Ισραήλ και των ΗΠΑ συνόδευε μεγάλη θνησιμότητα πτηνών<sup>40</sup>. Μεγάλες πρόσφατες επιδημίες Πυρετού του Δυτικού Νείλου στην Ευρώπη σημειώθηκαν το 1996 στη Ρουμανία, με 393 κρούσματα σοβαρής νόσου (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)<sup>41</sup>, και στη Ρωσία με 942 κρούσματα<sup>42</sup>, στο Ισραήλ το 2000 με 417 κρούσματα<sup>43</sup>. Στην Αμερική και συγκεκριμένα στη Νέα Υόρκη το 1999 σημειώθηκαν 62 περιπτώσεις Πυρετού του Δυτικού Νείλου<sup>40</sup>. Κατά την επιδημία αυτή είχαμε εισαγωγή ενός ιού του Παλαιού Κόσμου στο Νέο Κόσμο. Στη Νέα Υόρκη σημειώθηκε μια άλλη μικρότερη επιδημία το 2000 με 21 κρούσματα<sup>43</sup>. Η σχεδόν πλήρης γενετική ομολογία της πρώτης απομόνωσης του ιού του Δυτικού Νείλου στη Νέα Υόρκη το

1999 με τις απομονώσεις του Ισραήλ το 1997-2000 υπαινίσσεται ότι ο ιός έφθασε στην Αμερική μέσω Ισραήλ<sup>44</sup>.

### **ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HEPATITIS C VIRUS-HCV)**

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1989<sup>45</sup>. Με την εφαρμογή εμπορικών δοκιμασιών για τον έλεγχο ειδικών αντισωμάτων αναγνωρίστηκε ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης έχει αυξηθεί κατά τα τελευταία έτη<sup>46</sup>. Η ηπατίτιδα C είναι σήμερα ένα μεγάλο πρόβλημα αναδυόμενης νόσου<sup>47</sup>. Από τους υπολογισμούς του WHO μέχρι και 3% του πληθυσμού του πλανήτη φαίνεται ότι έχει υποστεί λοίμωξη, και το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε 170 εκατομμύρια χρόνιων φορέων. Η οξεία λοίμωξη είναι συνήθως υποκλινική, αλλά ο HCV αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα από τα σπουδαιότερα αίτια χρόνιων νοσημάτων του ήπατος. Ένα ποσοστό περίπου 30% των ατόμων με χρόνια λοίμωξη αναπτύσσει κίρρωση<sup>48</sup>. Επίσης, τα πρόσφατα δεδομένα στις ΗΠΑ υπαινίσσονται ότι ο HCV είναι το σπουδαιότερο αίτιο ηπατοκυτταρικού καρκίνου<sup>49</sup>. Στις περισσότερες χώρες που υπάρχουν δεδομένα η HCV λοίμωξη είναι από τα πιο κοινά αίτια μεταμόσχευσης ήπατος<sup>50</sup>.

Με την εφαρμογή νέων τεχνολογιών έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος όσο αφορά στις γνώσεις για τα χαρακτηριστικά του ιού και τον τρόπο μετάδοσης αυτού και τη διάγνωση της λοίμωξης. Η γονοτυπική τυποποίηση του ιού είναι σημαντική για τη μελέτη γεωγραφικής κατανομής των γονοτύπων, τη σχέση αυτών με την έκβαση της κλινικής νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, και τέλος των μέτρων που πρέπει να ληφθούν για να ελαττωθεί ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ηπατίτιδας C<sup>51</sup>.

### **ΙΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ (HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-HIV)**

Το σύνδρομο της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ανθρώπου (AIDS) περιγράφηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 1981<sup>52</sup>. Ο ιός απομονώθηκε το 1983 από τον Montagnier και συνεργάτες στη Γαλλία και τον επόμενο χρόνο από την ομάδα του Gallo στις ΗΠΑ από ασθενείς με AIDS<sup>53,54</sup>. Το AIDS εμφανίστηκε απότομα και περίπου την ίδια χρονική περίοδο στις ΗΠΑ και την Αφρική και σύντομα έλαβε μορφή πανδημίας με κρούσματα σ' όλο τον κόσμο. Οι δύο τύποι του ιού HIV-1 και HIV-2 εί-

ναι από τους αναδυόμενους ιούς, που μαζί με τον ιό της γρίπης προκάλεσαν τους περισσότερους θανάτους τον 20<sup>ο</sup> αιώνα<sup>55,56</sup>.

Φυλογενετικές αναλύσεις δείχνουν ότι η προέλευση του HIV είναι οι Simian ιοί των πιθήκων<sup>57,58</sup>. Εκείνο που είναι λιγότερο σαφές είναι τότε οι HIV-1 και HIV-2 εισήλθαν στον άνθρωπο και εάν η μετάδοση του ιού από το ένα είδος στο άλλο είναι συχνή μεταξύ των πιθήκων<sup>58,59</sup>. Εντός των ατόμων με λοίμωξη ο ιός εξελίσσεται με συνεχείς μεταλλάξεις λόγω φυσικής επιλογής, οι οποίες του επιτρέπουν να διαφεύγει τους αμυντικούς ανοσιακούς μηχανισμούς<sup>59</sup>.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)<sup>60</sup> είχε υπολογίσει ότι 1) στο τέλος του 2001 ζούσαν 40 εκατομμύρια ενήλικες και παιδιά με HIV/AIDS 2) κατά τη διάρκεια του 2001, 5 εκατομμύρια άτομα έπαθαν λοίμωξη από τον ιό (συμπεριλαμβανομένων 800.000 παιδιών <15 ετών) και 3 εκατομμύρια πέθαναν και 3) η κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι περίπου ίδια. Από τις αναφερθείσες στον WHO περιπτώσεις HIV λοίμωξης το 2001, φαίνεται ότι η ελάττωση των περιπτώσεων στις βιομηχανικές χώρες και ορισμένες χώρες της Λατινικής Αμερικής έχει αντισταθμιστεί από την αύξηση στις αναπτυσσόμενες χώρες και κυρίως αυτές στην Υποσαχάριο Αφρική<sup>60</sup>.

Οι νέες μοριακές τεχνικές και μέθοδοι επιδημιολογικής έρευνας, όπως η φυλογενετική ανάλυση του πυρηνικού οξέος, προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες που αφορούν τη μεταδοτικότητα, παθογόνο δράση και γεωγραφική κατανομή του ιού<sup>61</sup>. Ο προσδιορισμός του υποτύπου και της ενδο-υποτυπικής γενετικής απόκλισης βοηθούν στην κατανόηση της επιδημιολογίας της νόσου και την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών τεχνικών, και ενδεχομένως να συμβάλλουν στην παραγωγή ενός εμβολίου που θα προφυλάσσει τον άνθρωπο από διαφορετικά στελέχη του ιού.

### **ΙΟΣ CORONA ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΟΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟ ΟΞΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (SARS-COV)**

Μια οξεία και συχνά σοβαρή αναπνευστική νόσος αναδύθηκε στη Νότια Κίνα το τέλος του 2002 και γρήγορα εξαπλώθηκε σε διάφορες περιοχές της Άπω Ανατολής, καθώς και σε αρκετές άλλες περιοχές του πλανήτη. Αυτό το νέο λοιμώδες νόσημα ονομάστηκε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS)<sup>62</sup>. Τον Απρίλιο του 2003 ο WHO επίσημα ανακοίνωσε ότι ένας νέος corona ιός, που προη-

γυμνώς δεν είχε παρατηρηθεί στους ανθρώπους ή τα ζώα και ονομάστηκε SARS συνδεδεμένος corona ιός (SARS-CoV), ήταν το αίτιο του SARS<sup>63</sup>. Μέχρι το τέλος Ιουνίου 2003, το SARS είχε προκαλέσει περισσότερες 8000 πιθανές περιπτώσεις και περισσότερους από 700 θανάτους. Από το Μάρτιο του 2003 η πρόοδος ήταν πολύ γρήγορη. Ο ιός απομονώθηκε σε καλλιέργειες κυττάρων, προσδιορίστηκε η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων και διαγνωστικές δοκιμασίες ανίχνευσης του SARS-CoV RNA αναπτύχθηκαν. Παρ' όλα αυτά, ο προσδιορισμός μιας περίπτωσης SARS ακόμη βασίζεται σε κλινικά και επιδημιολογικά κριτήρια. Η σταθερότητα του ιού σε συνθήκες περιβάλλοντος, οι μέθοδοι αδρανοποίησης και διάφορα αντιικά φάρμακα έχουν μελετηθεί. Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίων και ανοσοθεραπευτικών συνεχίζονται<sup>64</sup>.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη μελέτη της αλληλουχίας του γονιδιώματος υπαινίσσονται ότι ο ιός δεν ανήκει σε καμία από τις γνωστές ομάδες των corona ιών, συμπεριλαμβανομένων των δύο ανθρώπινων corona ιών (HCoV) OC43 και 229E, με τους οποίους μερικώς σχετίζεται<sup>65</sup>. Η πιο πρόσφατη ανάλυση της αλληλουχίας του SARS-CoV υπαινίσσεται ότι αυτός είναι ένας ιός ζώων, με άγνωστα ακόμη φυσικούς ξενιστές είδη, που έχει πρόσφατα αναπτύξει την ικανότητα να αναπαραγεται και να προκαλεί νόσο στους ανθρώπους<sup>66</sup>. Ένας γενετικώς παρόμοιος ιός, όχι όμως ταυτόσημος έχει βρεθεί σε άγρια ζώα, όπως οι masked palm civets και ένα raccoon dog<sup>67</sup>.

Από το τέλος του Ιουλίου 2003 με εξαίρεση μία περίπτωση SARS που σημειώθηκε σε εργαστήριο, δύο νέες επιβεβαιωμένες εργαστηριακές περιπτώσεις SARS σημειώθηκαν εντός του Ιανουαρίου του 2004 στη Νότια Κίνα<sup>68</sup>.

### ABSRTACT

**Frantidou-Adamopoulou F. New and reemerging viral infections. *Hell Iatr* 2004, 70: 185-193.**

The incidence of emerging or reemerging viral infections has increased the past two decades. In addition to virus genetic variation (mutation or recombination and reassortment) ecological, social, health care and behavioral factors can influence disease emergence. The purpose of this review is to present the prominent recent new or reemerging viral diseases due to RNA viruses (epidemic strains of Influenza virus, paramyxoviruses Hendra and Nipah,

viruses belonging to the genus Hantavirus, filoviruses Marburg and Ebola, flaviviruses Danguue fever, West Nile fever and Hepatitis C virus, Human Immunodeficiency virus, and SARS-associated coronavirus). The review is focused on the reasons for the appearance of new viruses or the reemergence of old ones, the most recent large epidemics and the resulting mortality and morbidity. The help which is offered by the new applied technology to effective surveillance systems, rapid diagnosis and treatment of new and reemerging diseases is underlined.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McDade JE, Hughes JM. New and emerging infectious diseases. In Mantell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh: Churhil Livingstone 2000, 13: 178-83.
2. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: Re-emerging of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998, 4: 539-0.
3. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11: 3, 480-96.
4. Lederberg J. Emerging infections. Microbial threats to health. *Trends Microbiol* 1993, 1: 43-4.
5. Beard AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991, 119: 37-42.
6. Crosby AW. America's forgotten pandemic: the influenza of 1918. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 1989.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawakawa Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1995, 56: 152-79.
8. Kawakawa Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989, 63: 4603-8.
9. Nakajima K, Desselberg U, Palase P. Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature* 1978, 274: 334-9.
10. Claas EJ, Osterhaus AE, Van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic virus. *Lancet* 1998, 351: 472-7.
11. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, Webster RG. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 9363-7.
12. Nichol ST, Jiro A, Yoshimoto K. Emerging viral diseases. *Proc Natl Acad* 2000, 97: 12411-2.
13. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet* 1996, 347: 739-41.
14. Antoniadis A, Pypasopoulos M, Sion M, Daniel S, Peters CJ. Two cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in northern Greece. *J Infect Dis*.1984, 149: 1011-3.
15. Papa A, Spiropoulou C, Nichol S, Antoniadis A. First case of Puumala infection in Greece. *Infection* 2000, 28:

- 334-5.
16. *Papa A, Nemirov K, Henttonen H, et al.* Isolation of Dobrava virus from *Apodemus flavicollis* in Greece. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 2291-3.
  17. *Glass GE, Cheek JE, Patz JA, et al.* Using remotely sensed data to identify areas at risk for Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Emerg Infect Dis* 2000, 6(3): 238-47.
  18. *Marshall E.* Hantavirus outbreak yields to PCR. *Science* 1993, 262: 832-6.
  19. *Murray K, Selleck P, Hooper P, et al.* A morbilivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 1995, 268: 94-7.
  20. *Field H, Young P, Yob JM, Mills J, Hall L, Mackenzie J.* The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* 2001, 3: 307-14.
  21. *Chua KB, Goh KJ, Wong KT.* Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 1999, 354: 1257-9.
  22. *Smith CE, Simpson DI, Bowen ET, Zlotnik I.* Fatal human disease from vervet monkeys. *Lancet* 1967, 67: 1119-21.
  23. *Feldmann H, Slenczka W, Klenk HD.* Emerging and reemerging filoviruses. *Arch Virol Suppl* 1996, 11: 77-100.
  24. *WHO.* Marburg fever, Democratic Republic of Congo. *Wkly Epidemiol Rec* 1999, 74: 145.
  25. *Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, Platt GS, Baskerville A, Vella EE.* Viral haemorrhagic fever in southern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet* 1977, 1: 571-3.
  26. *Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard ED, et al.* Preliminary report isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990, 335: 502-5.
  27. *Georges AJ, Leroy EB, Renaut AA, et al.* Ebola hemorrhagic fever outbreak in Gabon 1994- hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agent Dis* 1994, 2: 383-93.
  28. *WHO.* Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000-January 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2001, 76: 41-8.
  29. *Sanchez A, Trappier S, Mahy BWJ, Peters CJ, Nichol ST.* The viron glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Sci USA* 1996, 93: 3602-7.
  30. *Hirsch A.* Dengue, a comparatively new disease: its symptoms. In *Handbook of geographical and historical pathology*. London, United Kingdom: Sydenham Society, 1883, 1: 55-81.
  31. *Halstead SB.* Dengue hemorrhagic fever-public health problem and a field for research. *Bull WHO* 1980, 58: 21.
  32. *Gubler DJ, Trent DW.* Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the America. *Infect Agents Dis* 1944, 2: 383-93.
  33. *Pinheiro FP, Gorber SJ.* Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997, 50: 161-9.
  34. *Gubler DJ.* Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998, 3: 480-96.
  35. *Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH.* A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop* 1997. Epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999, 179 (suppl): S65-S75.
  36. *Melnick JL, Paul JR, Riordan JT, Barnett VHH, Goldblum N, Zabin E.* Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West Nile virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951, 77: 61-5.
  37. *Butenko AM, Chu Makoc MP, Stolbov DN.* Serological and virological examinations in natural focus of West Nile fever in the Astrakhan region (Russian). *Voprosy Medicinskoi Virusologii* 1967, 1: 208-11.
  38. *Marberg K, Goldblum N, Sterk VV, et al.* The natural history of West Nile fever. Clinical observation during an epidemic in Israel. *Am L Hyg* 1956, 64: 259-65.
  39. *McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos I, Meeneham GM.* Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 1976, 72: 295-300.
  40. *Nash D, Mostashari F, Fine A, et al.* Outbreak of West Nile virus infection, New York City area, 1999. *N Engl J Med* 2001, 344: 1807-14.
  41. *Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI.* West Nile encephalitis epidemic in southern Romania. *Lancet* 1998, 352: 767-71.
  42. *Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, et al.* Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia 1999. *Emerg Infect Dis* 2001, 17: 128-32.
  43. *Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al.* Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001, 7: 645-8.
  44. *Giladi M, Metzker-Cotter E, Martin DA, et al.* West Nile encephalitis in Israel, 1999 The New York connection. *Emerg Infect Dis* 2001, 7: 742-4.
  45. *Chon QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.* Isolation of a DNA clone derived from a blood-borne non A non B viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244: 359-62.
  46. *Alter MJ.* Epidemiology of hepatitis C in West. *Semin Liver Dis* 1995, 15: 5-13.
  47. *WHO.* Hepatitis C: Global Update. *Wkly Epidemiol Rec* 1997, 72: 341-4.
  48. *Gish GH, Lau JYN.* Hepatitis C virus: eight years old. *Viral Hepat Res* 13: 17-37.
  49. *El-Serag HB, Mason AC.* Rising incidence of hepatocellular carcinoma in United States. *N Engl J Med* 1999, 340: 745-9.
  50. *Detre KM, Belle SH, Lombardelo M.* Liver transplantation for chronic hepatitis. *Viral Hepat Rev* 1997, 2: 219-28.
  51. *Krekulova L, Rehak V, Wakil AE, Harris E, Riley LW.* Nested restriction site-specific PCR to detect and type Hepatitis C virus (HCV): a rapid method to distinguish HCV subtype 1b from other genotypes. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 1774-80.

52. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305: 1431-81.
53. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 868-71.
54. Gallo RC, Salahudin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984, 224: 500.
55. Gallo RC, Montagnier L. AIDS in 1988. *Sci Am* 1988, 259: 41-8.
56. Fauci A. New and reemerging diseases: The importance of biochemical research. *Emerg Infect Dis* 1998, 4: 374-78.
57. Myers G, Maclnnes K, Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992, 8: 373-86.
58. Holmes EC. On the origin and evolution of the human immunodeficiency virus (HIV). *Biol Rev Camb Philos Soc* 2001, 76: 239-54.
59. De Cock KM. Epidemiology and the emergence of human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001, 29: 795-8.
60. WHO. Global situation of HIV/AIDS pandemic, at the end 2001. *Weekly Epidemiol Rec* 2001, 76: 381-6.
61. Descamps D, Collin G, Letourneur F, et al. Susceptibility of HIV-1 group O isolates to antiretroviral agents in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997, 71: 8893-8.
62. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): over 100 days into the outbreak. *Wkly Epidemiol Rec* 2003, 78: 217-20.
63. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, et al. Newly discovered co-ronavirus as primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 348: 1953-66.
64. Berger A, Drosten Ch, Doerr HW, Sturmer M, Preiser W. Severe acute respiratory syndrome (SARS)-paradigm of an emerging viral infection. *J Clin Virol* 2004, 29: 13-22.
65. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348: 167-76.
66. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003, 331 (5): 991-1004.
67. Guan Y, Zheng BJ, He YO, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003, 302 (5643): 276-8.
68. WHO. Announcement of suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) case, Southern China-Update. *Wkly Epidemiol Rec* 2004, 79: 13-5.

*Αλληλογραφία:*

Φ. Φραντζίδου-Αδαμοπούλου  
Μ. Μπότσαρη 3  
546 43, Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

F. Frantidou-Adamopoulou  
M. Botsari 3  
546 43, Thessaloniki  
Greece

## Διατροφή αθλητών: μια σύγχρονη θεώρηση εν όψει των Ολυμπιακών Αγώνων του 2004

Δημήτριος Αναστασίου, Κωνσταντίνος Χαραλαμπίδης

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Μονάδα Εργοφυσιολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**Περίληψη.** Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα που σχετίζονται με το πολύ σημαντικό θέμα της διατροφής των αθλητών. Οι εκτιθέμενες σύγχρονες απόψεις απευθύνονται γενικότερα και στους ενασχολούμενους με διάφορα αθλήματα. Γίνεται αναφορά στη χρήση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών, καθώς και στη χρήση ανόργανων ενώσεων, όπως δια-

φόρων ηλεκτρολυτών και μετάλλων. Τέλος, εξάγονται συμπεράσματα και καθορίζονται οι προοπτικές που παρέχει η διατροφή τόσο στον άνθρωπο γενικά, όσο και στους αθλούμενους ειδικότερα. Το όλο θέμα γίνεται εξαιρετικά επίκαιρο λόγω της συγκυρίας των Ολυμπιακών Αγώνων, που διοργανώνει η χώρα μας το 2004.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 194 - 201.*

Κοινό τόπο αποτελεί στις μέρες μας η διαπίστωση ότι η σωστή διατροφή είναι βασικός παράγοντας υγείας. Είναι πλέον επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η ποιότητα της ζωής και η μακροβιότητα του ατόμου έχουν αμεσότητα σχέση με την ακολουθούμενη (ισορροπημένη) διατροφή του. Μια “ισορροπημένη διατροφή” που ακολουθεί ορισμένους βασικούς διατροφολογικούς κανόνες χωρίς καταχρήσεις και ακρότητες, πλούσια σε βιταμίνες, μέταλλα και θρεπτικά συστατικά στις σωστές αναλογίες.

Οι υδατάνθρακες, τα λίπη, οι πρωτεΐνες, οι βιταμίνες, τα ανόργανα άλατα και ιχνοστοιχεία (μέταλλα), και το νερό, αποτελούν τα βασικά θρεπτικά συστατικά της τροφής. Καθορισμένες λειτουργίες του οργανισμού, όπως η διατήρηση σε καλή κατάσταση της υγείας του ατόμου, η προμήθεια ενέργειας, η διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος, η ρύθμιση και ο συντονισμός των μεταβολικών λειτουργιών, η ανάπλαση και αναπαραγωγή των ιστών και των οστών εξυπηρετούνται από τις παραπάνω ομάδες θρεπτικών στοιχείων<sup>1</sup>.

Κι αν για τον άνθρωπο, με την απλή καθημερινή δραστηριότητα, η σωστή διατροφή είναι απα-

ραίτητη προϋπόθεση υγείας, τότε αντιλαμβάνεται κανείς πόσο περισσότερο απαραίτητη είναι για τον αθλητή, από τον απλό αθλούμενο από «χόμπι» μέχρι τον πρωταθλητή.

Ο αθλητής, ως άτομο που έχει ιδιαίτερες απαιτήσεις για την επίτευξη υψηλών επιδόσεων και για μεγάλη διάρκεια απόδοσης, με παράλληλη υψηλή σωματική και ψυχική καταπόνηση, είναι απαραίτητο να ακολουθεί πέρα από την επίπονη και συστηματική προπόνηση, τους κανόνες της πειθαρχημένης και υγιεινής ζωής και μια σωστή και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά διατροφή. Η διατροφή του αθλητή είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες για τη βελτίωση της φυσικής του κατάστασης και της ετοιμότητάς του, την προφύλαξή του ή τη σύντομη ανάρρωσή του από τραυματισμούς, την αύξηση και σταθεροποίηση της απόδοσής του, ενώ παράλληλα είναι αυτή που του δημιουργεί αίσθημα αισιοδοξίας και σιγουριάς στην αθλητική του πορεία.

Η αναζήτηση τρόπων για την αύξηση της απόδοσης των αθλητών μέσα από τη διατροφή, ήταν γνωστή από την αρχαιότητα. Υπάρχουν ιστορικές



μαρτυρίες από την εποχή των Ολυμπιακών Αγώνων του 3<sup>ου</sup> π.Χ. αιώνα για χρήση διαφόρων ιδιαίτερων τροφών για την απόκτηση δύναμης. Προπολεμικά, τη δεκαετία του '30, οι τότε Έλληνες πρωταθλητές για να αυξήσουν την απόδοσή τους έτρωγαν ξερά σύκα ή κύβους ζάχαρης, ενώ ήταν περιζήτητες οι κονσέρβες με συκώτι χήνας!<sup>1</sup> Σε διάφορους λαούς ανά τους αιώνες αποτελούσε ξεχωριστό σημείο διατροφής των αθλητών ο Βασιλικός Πολτός, ενώ Κινέζοι και άλλοι ανατολίτες χρησιμοποιούσαν τη ρίζα του ginseng και οι λαοί της Νότιας Αμερικής διάφορα διεγερτικά βότανα, για τον ίδιο σκοπό.

Σήμερα, στο σχεδιασμό και την κατάρτιση των διαιτολόγων των αθλητών ώστε να είναι δυνατή η με φυσικό τρόπο αύξηση και σταθεροποίηση της απόδοσής τους, αλλά και η επιμήκυνση της αθλητικής τους ζωής, τον πρώτο και κύριο λόγο έχουν η αθλητιατρική, η εργοφυσιολογία και η διαιτολογία, που η κάθε μια στον τομέα τους έχουν κάνει εντυπωσιακά άλματα με θεαματικές επιδόσεις<sup>2</sup>.

### ΑΘΛΗΤΙΚΟ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ

Ποιο όμως πρέπει να είναι σήμερα το ποσό των ημερησίων θερμίδων του διαιτολογίου των αθλητών; Αυτό έχει άμεση εξάρτηση από τις θερμοιδικές ανάγκες του αθλήματος, την ένταση της άθλησης αλλά και από το βάρος, την ηλικία, το φύλο, το προσωπικό μεταβολισμό του αθλητή, ακόμη και από την εμπειρία του. Στον καθορισμό των διατροφικών αναγκών παίζει σοβαρότερο ρόλο η αθλητική εποχή, δηλαδή η περίοδος προπόνησης μέσα στον ετήσιο κύκλο. Επίσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιαίτερες ενεργειακές ανάγκες και ο βαθμός σωματικής, ψυχικής και κυρίως μυϊκής καταπόνησης του αθλητή μέσα σε κάθε άθλημα.

Η κατάρτιση των διαιτολόγων των αθλητών γίνεται και ανάλογα με τις ειδικές ανάγκες του αθλήματος, αλλά και τις προσωπικές ανάγκες του αθλητή. Η ηλικία του αθλητή επίσης παίζει καθοριστικό ρόλο στην κατάρτιση των διαιτολόγων, και αυτό γιατί οι έφηβοι αθλητές έχουν μεγαλύτερες ανάγκες ενέργειας<sup>3</sup>.

Σε ένα αθλητικό διαιτολόγιο, το οποίο βέβαια θα καλύπτεται από τροφές πλούσιες σε όλα τα θρεπτικά συστατικά, η θερμοιδική του περιεκτικότητα πρέπει να αποτελείται από 55-70% υδατάνθρακες, 20-25% λίπη και 15-20% πρωτεΐνες. Σ' ένα νέο αθλητή (15 με 20 ετών) η δίαιτα πριν την άθληση πρέπει να παρέχει τουλάχιστον 3.500 θερμίδες την ημέρα μοιρασμένες ως εξής: 60% σάκ-

χαρα, 20% λίπη και 20% πρωτεΐνες, συμπληρωμένα με 2 λίτρα περίπου υγρά.

Από τις έρευνες που έχουν γίνει αποδείχτηκε ότι οι φυσιολογικές και μεταβολικές προσαρμογές που προκαλούνται από οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας, οδηγούν στην αναγκαιότητα αυξημένης πρόσληψης θερμίδων και πρωτεϊνών. Παρομοίως, απαιτείται δέουσα προσοχή στην πρόσληψη βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων - ιδιαίτερα της βιταμίνης Β, του ψευδαργύρου και του χλωρίου, ώστε να ρυθμίζεται ομαλά ο μεταβολισμός των υδατανθράκων (ο οποίος και αποτελεί τον μέγιστο παράγοντα της αθλητικής απόδοσης)<sup>30</sup>.

Εξαιρετικά υψηλής σημασίας χρονικές περιόδους είναι αυτές πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας μιας αθλητικής δραστηριότητας (είτε πρόκειται για προπονητική μονάδα, είτε για αγώνα). Το διαιτολόγιο των αθλητών και οι διάφορες προσλήψεις στις τρεις αυτές διαφορετικές χρονικές περιόδους αποτελούν ένα πεδίο έρευνας με ιδιαίτερα μεγάλη σημασία και ανάλογο ενδιαφέρον. Τα στοιχεία των οποίων οι προσλήψεις πρέπει να υπολογιστούν προσεκτικότερα είναι οι υδατάνθρακες με υψηλό ή χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και το νερό.<sup>30</sup> Συστάσεις βέβαια μπορούν να γίνουν - ιδιαίτερα όσον αφορά g υδατανθράκων/kg σωματικής μάζας, αλλά θα πρέπει αυτές να συνδυαστούν με τις συνολικές προσωπικές/ατομικές ενεργειακές ανάγκες, τις συγκεκριμένες προπονητικές απαιτήσεις και την ανάλογη ανατροφοδότηση από την προπονητική επίδοση<sup>34</sup>.

Όσον αφορά στη χρονική περίοδο πριν από μια αθλητική/αγωνιστική δραστηριότητα, υπάρχουν απόψεις που δίστανται για την πρόσληψη υδατανθράκων. Ο Kiens B. για παράδειγμα σε μια πρόσφατη έρευνά του, τονίζει το γεγονός ότι διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες (συνοδευόμενη από λήψη λιπών) πριν από άσκηση, δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην απόδοση<sup>31</sup>. Από την άλλη πλευρά, ο Fogelholm M. διέγνωσε εμφανέστατη βελτίωση στην αναερόβια (2-7 min) απόδοση των αθλητών που ερεύνησε, όταν οι τελευταίοι ακολούθησαν διαιτολόγιο με αυξημένα ποσοστά υδατανθράκων και με μειωμένα τα αντίστοιχα ποσοστά των πρωτεϊνών, σε μια περίοδο 3-5 ημερών πριν από αγωνιστική δραστηριότητα. Η λήψη κρεατίνης επίσης βελτιώνει την απόδοση του αθλητή (ιδιαίτερα σε αγωνιστικές προσπάθειες μικρής διάρκειας), ενώ και η ορθολογική πρόσληψη κρέατος διαδραματίζει ρόλο στη διατήρηση των αποθηκών σιδήρου. Αντίθετα, ο αποκλεισμός του κρέ-

ατος από τη διατροφή αποτελεί ανασταλτικό στοιχείο για την απόδοση<sup>32</sup>. Επιπλέον, εξαιρετικά σημαντική για τον αθλητή είναι η διατήρηση υψηλών τιμών αποθηκευμένου γλυκογόνου και ισορροπίας στα υγρά του σώματος πριν την άσκηση<sup>33</sup>. Αναγκαία επισήμανση σε αυτό το σημείο είναι το γεγονός ότι οι αθλητές δε θα πρέπει να 'πηδούν' γεύματα πριν από αγώνες ή προπονήσεις, με το τελευταίο χρονικά γεύμα να τοποθετείται 3,30-4 h πριν την αγωνιστική δραστηριότητα<sup>38</sup>.

Ο ρόλος των υδατανθράκων είναι εξίσου σημαντικός και κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης (χρονική περίοδος μετά το πέρας της αγωνιστικής δραστηριότητας). Η άμεση κατανάλωση υδατανθράκων, μετά την άσκηση, οδηγεί σε διπλασιασμό της ταχύτητας σύνθεσης μυϊκού γλυκογόνου, σε σχέση με πιθανή κατανάλωση υδατανθράκων αρκετές ώρες μετά. Μάλιστα, εάν ο αθλητής καταναλώνει υδατάνθρακες συχνά, τότε διατηρείται ένας γρήγορος ρυθμός σύνθεσης μυϊκού γλυκογόνου στον οργανισμό του. Εύκολα γίνεται αντιληπτή η σημασία των παραπάνω, αφού και η αερόβια απόδοση μετά την αποκατάσταση σχετίζεται με το βαθμό ανασύνθεσης του μυϊκού γλυκογόνου<sup>35,37</sup>. Οι προσωπικές διαφορές στην απόδοση μπορεί να σχετίζονται με το μεταβολισμό του μυϊκού γλυκογόνου<sup>26</sup>. Η πρόσληψη συγκεκριμένης ποσότητας διαιτητικού λίπους, μετά από προηγηθείσα άσκηση (ειδικά εάν αυτή πρόκειται για άσκηση αντοχής), είναι επίσης απαραίτητη ώστε να αποκατασταθούν οι κυτταρικές αποθήκες λιπιδίων των μυών<sup>36</sup>, ενώ και η πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση πρωτεΐνης στους μύες<sup>33</sup>.

Η διατήρηση των υγρών του σώματος σε σταθερό επίπεδο πριν και κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπως και η αποκατάσταση αυτών μετά το πέρας αυτής, είναι στοιχεία που βρίσκονται στις πρώτες σειρές της κλίμακας της ιεραρχίας<sup>33</sup>. Έτσι λοιπόν πρέπει οι αθλητές να καταναλώνουν 400-600 ml υγρών πριν από την άσκηση και 150-350 ml ανά 15-20 min κατά τη διάρκεια αυτής<sup>37</sup>.

Σε έρευνα που έγινε για να διευκρινιστεί η επάρκεια διατροφής 12 δρομέων ανωμάλου δρόμου κατά τη διάρκεια μιας αγωνιστικής περιόδου, βρέθηκε ότι η μέση πρόσληψη θερμίδων ( $3,248 \pm 590$  kcal) δε διέφερε σημαντικά από τη μέση κατανάλωση θερμίδων ( $3,439 \pm 244$  kcal). Η μέση ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων (CHO) ήταν  $497 \pm 134$  g/day<sup>5</sup>.

Η μέση πρόσληψη χιλιοθερμίδων ποδηλατών που συμμετείχαν σε μια έρευνα ήταν  $7\ 113$  kcal/ kg/

day. Τα ποσοστά πρωτεϊνών-υδατανθράκων και λίπους σε χιλιοθερμίδες ήταν 10, 63 και 27 αντιστοίχως με 44% των χιλιοθερμίδων των υδατανθράκων να προέρχονται από γλυκά, μπισκότα, σοκολάτα και ποτά με ζάχαρη. Η μέση ολική πρόσληψη υγρών ήταν 10,5 L κάθε μέρα. Το 54% της πρόσληψης υγρών ήταν νερό<sup>6</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη ερευνήθηκαν οι προπονητικές (T) και οι πριν τον αγώνα (PF) διατροφικές προσλήψεις αθλητών που συμμετέχουν σε υπερμαραθώνιο 90 χιλιομέτρων (αντρών και γυναικών), και οι διατροφικές συνήθειες μιας τυχαίας ομάδας ατόμων (ομάδα ελέγχου/καθιστικής ζωής). Επίσης μετρήθηκαν η χρήση συμπληρωμάτων, η μέση εβδομαδιαία προπονητική απόσταση που κάλυπταν οι αθλητές και η απόδοση στον αγώνα. Η μέση ολική ενεργειακή πρόσληψη στις T και PR διατροφές των δρομέων ήταν 10,1 και 12,8 MJ στους άντρες (n=150) και 7,5 και 9,1 MJ στις γυναίκες (n=23). Η μέση συνεισφορά των υδατανθράκων (CHO) στη γενική πρόσληψη των δρομέων σε kJ αυξήθηκε από 50,0 και 49,5% στις T διατροφές σε 57,7 και 56,4% στις PR διατροφές των δρομέων αντίστοιχα. Το 78% των γυναικών και το 62% των αντρών δρομέων, χρησιμοποιούσαν βιταμίνες και μεταλλικά συμπληρώματα στις T διατροφές, σε σχέση με το 39% των γυναικών και το 28% των ανδρών της ομάδας ελέγχου (μη αθλητών). Δε βρέθηκε σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ kJ, CHO, λιπών, πρωτεΐνης και πρόσληψης ιχνοστοιχείων κατά τη διάρκεια 3 ημερών πριν τον αγώνα και στην απόδοση των δρομέων στα 90 χιλιόμετρα του αγώνα<sup>14</sup>.

Το βέβαιο όμως είναι ότι ο αθλητής καταβάλλει τις μεγαλύτερες προσπάθειες στο διάστημα των αγώνων. Οι προσπάθειες αυτές, ακόμα και οι σύντομες, καταναλώνουν ένα μεγάλο ποσοστό θερμίδων. Η εικόνα 1 παρουσιάζει τις θερμίδες που καταναλώνονται στο διάστημα διαφόρων αθλητικών δραστηριοτήτων<sup>4</sup>. Με βάση αυτή την κατανάλωση των θερμίδων μπορεί να καθοριστεί και το διαιτολόγιο των αθλητών.

## ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΚΑΙ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Πρόσφατες καλά σχεδιασμένες μελέτες δείχνουν ότι οι γενικές ανάγκες για πρωτεΐνες όπως και οι ανάγκες για αμινοξέα είναι αυξημένες σε εκείνους που αθλούνται και ιδιαίτερα πριν την άθληση. Ο ρόλος των πρωτεϊνών και των αμινοξέων στη διατροφή πιθανόν να είναι διαφορετικός γι' αυτούς που συμμετέχουν σε ασκήσεις αντοχής (η πρω-



Εικ. 1. Κατανάλωση θερμίδων σε διάφορες αθλητικές δραστηριότητες.

τεΐνη χρειάζεται ως βοηθητική πηγή ενέργειας), σε σχέση με αυτούς που συμμετέχουν σε ασκήσεις δύναμης (τα αμινοξέα χρειάζονται ως υποβοήθημα για τη μυϊκή ανάπτυξη). Φαίνεται ότι και οι δύο ομάδες ατόμων πιθανώς ωφελούνται ακολουθώντας διαιτολόγιο που περιέχει περισσότερη πρωτεΐνη από την υπάρχουσα RDA (μέσος όρος προβλεπόμενης πρόσληψης) των 0,8 gkg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>. Οι αθλητές δύναμης πιθανόν χρειάζονται περίπου 1,4-1,8 gkg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> και οι αθλητές αντοχής 1,2-1,4 gkg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>.

Αν η αγωνιστική προσπάθεια που θα καταβληθεί είναι σύντομη αλλά έντονη, ο αθλητής θα πρέπει να τραφεί με ζωικές πρωτεΐνες (συννοδευόμενες από υψηλό βαθμό υδατανθράκων). Αν αντίθετα η προσπάθεια είναι μακρόχρονη (π.χ. ποδοσφαιρικός αγώνας), συνιστάται μια διατροφή πλούσια σε φυτικές πρωτεΐνες (συμπληρωμένη με μια λογική ποσότητα υδατανθράκων). Σ' αυτή την περίπτωση υποδεικνύονται τροφές πλούσιες σε ασβέστιο, νάτριο και κάλιο<sup>4</sup>.

## ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Μια έρευνα στο Ελσίνκι έδειξε ότι η διατροφή των αθλητών στους Ολυμπιακούς Αγώνες είχε υψηλή ενέργεια, μεγάλο ποσοστό λίπους και πρωτεϊνών. Τα στοιχεία υπέδειξαν καθημερινή κατανάλωση ενέργειας περίπου 18.841 kJ κατά μέσο όρο, με το 40% της ενέργειας να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 20% από πρωτεΐνες και το 40% από λίπη. Πιο πρόσφατα στοιχεία σε elite αθλητές δείχνουν ποικιλία στις διατροφικές προσλήψεις. Π.χ., σε μια έρευνα οι ενεργειακές προσλήψεις αθλητών από 4 χώρες ποίκιλαν από 7.699 σε 24.845 kJ. Τα ποσοστά ενέργειας από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη ποίκιλαν από 33 σε 57%, 12 σε 26% και 29 σε 49% αντίστοιχα<sup>8</sup>.

## ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΜΕ ΛΑΧΑΝΙΚΑ

Μολονότι έχει υπάρξει ανησυχία ως προς την πρόσληψη πρωτεϊνών από τους χορτοφάγους αθλητές, τα στοιχεία δείχνουν ότι όλα τα απαραίτητα και μη απαραίτητα αμινοξέα μπορούν να δοθούν από τροφές φυτικής προέλευσης και μόνο, εφόσον καταναλώνεται ποικιλία τροφών και η πρόσληψη ενέργειας είναι επαρκής.

Με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν αποδεικνύεται ότι η διατροφή με λαχανικά μπορεί να βελτιώσει την αεροβική αντοχή. Όμως, μια ποικίλη και καλά σχεδιασμένη διατροφή με λαχανικά σχετίζεται με μια επιτυχημένη αθλητική προσπάθεια<sup>9</sup>.

## ZONE-ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Η δίαιτα zone είναι μια πρόσφατη διαιτητική αγωγή που υπόσχεται βελτιωμένες αθλητικές επιδόσεις, σε αντίθεση με τις παραδοσιακές δίαιτες υψηλών υδρογονανθράκων. Η δίαιτα 40/30/30 επικεντρώνεται πρωταρχικά σε πρόσληψη πρωτεΐνης προς 2-2 g/kg ελεύθερης μάζας λίπους, (δηλ. συνολικό βάρος/ βάρος σωμα. λίπους) και φαίνεται να επηρεάζει το λόγο ινσουλίνη/γλυκογόνο μέσω των αλλαγών στις μακροθρεπτικές ουσίες. Με βάση τα καλύτερα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία, η δίαιτα zone πρέπει να θεωρείται περισσότερο εργολυτική παρά εργογενική ως προς την απόδοση<sup>10</sup>.

## ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Τα μεταλλικά στοιχεία (σίδηρος, μαγνήσιο, ψευδάργυρος και χαλκός) παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατροφή και διευκολύνουν την ανάπτυξη της μεγίστης απόδοσης στους αθλούμενους<sup>11</sup>. Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν σε αθλητές, η απώ-

λεια μεταλλικών στοιχείων από τον ιδρώτα και τα ούρα είναι εμφανής. Έτσι συνιστάται να χορηγούνται, πριν την άθληση, επαρκείς ποσότητες μεταλλικών στοιχείων, για την καλύτερη βοήθεια του αθλητή<sup>12</sup>. Οι αθλητές μάλιστα των δυναμικών αθλημάτων είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούν συχνά μεταλλικά στοιχεία<sup>13</sup>.

Όμως στη σημερινή εποχή της υπερβολής σε όλους τους τομείς της ανθρώπινης δραστηριότητας παρατηρείται και η υπερβολική χρήση βιταμινών-συμπληρωμάτων μεταλλικών στοιχείων, γεγονός που θεωρείται από πολλούς ότι δημιουργεί συχνά πρόβλημα υγείας. Σε έρευνα σε 1355 εφήβους (αγόρια-κορίτσια) στην Κορέα σε αθλητικά Γυμνάσια φάνηκε ότι το ποσοστό χρήσης συμπληρωμάτων βιταμινών ήταν 35,8%. Μεγαλύτερη προτίμηση είχαν η βιταμίνη C, οι πολυβιταμίνες και το ασβέστιο. Οι βιταμίνες B1, B12 και C καταναλώνονταν σε πολύ μεγάλες ποσότητες και μάλιστα κατά 29,7, 27,9 και 11,1 φορές περισσότερο σε σχέση με τις προβλεπόμενες τιμές του RDA αντίστοιχα. Υπογραμμίζεται συνεπώς η ανάγκη για σωστή διατροφική εκπαίδευση των εφήβων αθλητών, όσον αφορά στη χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών-μεταλλικών στοιχείων<sup>15</sup>.

### ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ – ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

Μια μελέτη ερευνήσε εάν, ο συνδυασμός υδατανθράκων πριν την άσκηση με μείγμα υδατανθράκων-ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκειά της μπορούν να βελτιώσουν την ποσότητα δρόμου αντοχής περισσότερο απ' ότι το δεύτερο μίγμα (μείγμα υδατανθράκων-ηλεκτρολυτών) μόνο του. Δέκα άντρες συμμετείχαν στις δοκιμασίες και κατανάλωσαν: α) ένα γεύμα υδατανθράκων 3 ώρες πριν την άσκηση και ένα μίγμα υδατανθράκων-ηλεκτρολυτών στη διάρκεια της άσκησης (συμβολισμός M+C) ή β) ένα υγρό ειδικά χρωματισμένο και με ειδική γεύση σαν νερό (placebo), 3 ώρες πριν την άσκηση και μίγμα υδατανθράκων-ηλεκτρολυτών στη διάρκεια της (συμβολισμός P+C) ή γ) το προηγούμενο νερό 3 ώρες πριν την άσκηση και το ίδιο κατά τη διάρκειά της (συμβολισμός P+P). Όταν το "M+ C" καταναλώθηκε οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ήταν υψηλότερες στην αρχή της άσκησης και ο ρυθμός οξειδωσης των υδατανθράκων ήταν υψηλότερος στα πρώτα 60 λεπτά άσκησης σε σχέση με τις τιμές των δοκιμασιών "P+C" και "P+P". Ο χρόνος της άσκησης ήταν μεγαλύτερος με το "M+ C" (147,4±1-9,6 min) σε σχέση με το "P+C" (125,3±7min). Επίσης ο χρόνος της άσκησης ήταν περισσότερο

με τα "M+C" και "P+C" σε σχέση με το "P+P" (115,1±7,6 min). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός γεύματος υδατανθράκων πριν την άσκηση και μείγματος υδατανθράκων-ηλεκτρολυτών βελτιώνει την ποσότητα τρεξίματος αντοχής περισσότερο από ότι το μείγμα από μόνο του<sup>17</sup>. Γενικότερα, η λήψη τροφών με υδατάνθρακες και ηλεκτρολύτες φαίνεται να βελτιώνει την απόδοση σε άσκηση μικρής διάρκειας αλλά μεγάλης έντασης (75% W max)<sup>16</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη, έξι ποδοσφαιριστές συμμετείχαν σε 90λεπτο παιχνίδι σε 2 διαφορετικές περιπτώσεις, ακολουθώντας διατροφή, είτε υψηλής (65%) είτε χαμηλής (30%) πρόσληψης υδατανθράκων. Οι συγκεντρώσεις μυϊκού γλυκογόνου πριν τον αγώνα για όσους ακολουθούσαν τη διατροφή με τους πολλούς υδατάνθρακες ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές αυτών, που ακολουθούσαν τη διατροφή με τους λίγους υδατάνθρακες. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της κίνησης έδειξαν ότι οι παίκτες εκτελούσαν ασκήσεις σημαντικά υψηλότερης έντασης (περίπου 33%) στον αγώνα, ακολουθώντας τη διατροφή με τους πολλούς υδατάνθρακες. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι το περιεχόμενο των υδατανθράκων στη διατροφή επηρεάζει την άσκηση υψηλής έντασης. Αυτό σημαίνει ότι για να επιτευχθούν υψηλότερες επιδόσεις θα πρέπει να παρέχεται διατροφή πολλών υδατανθράκων στην προετοιμασία για τον αγώνα<sup>18</sup>.

### ΣΙΔΗΡΟΣ – ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ – ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε συγκεκριμένα στοιχεία όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το ασβέστιο, ώστε να εμποδιστούν τυχόν διατροφικές ανεπάρκειες και επακόλουθες αρνητικές καταστάσεις για την υγεία, ιδιαίτερα των αθλητών<sup>19</sup>. Μελέτες της διατροφικής κατάστασης αθλητών δείχνουν ότι άνδρες αθλητές επιτυγχάνουν τη διατροφική πρόσληψη σιδήρου που συστήνεται (10 με 15 mg/day), σε αντίθεση με τις γυναίκες αθλήτριες. Μετά από μια διατροφική δημοσκόπηση 7 ημερών σε δύο ομάδες: α) αθλητών και β) μη αθλητών, βρέθηκε ότι η πρόσληψη σιδήρου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην πρώτη ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη.

Το σύνολο πάντως των επιστημονικών ερευνών συγκλίνουν στην άποψη ότι είναι αναγκαία η επαρκής παροχή σιδήρου σε οποιαδήποτε μορφή άθλησης<sup>20</sup>.

### ΚΡΕΑΤΙΝΗ

Η κρεατίνη είναι ένα στοιχείο που παίζει σημαντικό ρόλο ως φωσφοκρεατίνη στο να αναπαράγει τριφωσφορική αδενοσίνη στο σκελετικό μυ για να ενεργοποιήσει τη μυϊκή συστολή. Αποδείχτηκε τα τελευταία χρόνια ότι η κρεατίνη διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο, ως εργογενής βοήθεια, για όλους τους αθλούμενους, επαγγελματίες και μη<sup>13</sup>. Βρέθηκε σε έρευνα ότι τα συμπληρώματα κρεατίνης, μια βδομάδα πριν τους αγώνες, σε δόσεις των 6 g ημερησίως, έχουν θετικά αποτελέσματα στη μικρής διάρκειας έντονη άσκηση που περιλαμβάνεται σε άσκηση αερόβιας αντοχής<sup>9,21</sup>.

### ΜΥΪΚΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ

Μια διατροφή υψηλή σε λίπη (Hi-Fat) πριν την προσπάθεια, αυξάνει τη συγκέντρωση των μυϊκών τριγλυκεριδίων και μειώνει την απόδοση σε σχέση με μια διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες (Hi-CHO). Σύμφωνα με μια έρευνα τα μυϊκά τριγλυκερίδια που μετρήθηκαν πριν ( $33,0 \pm 2,3$  vs,  $37,0 \pm 2,1$  mmol/kg dry wt) και μετά ( $30,9 \pm 2,4$  vs,  $32,8 \pm 1,6$  mmol/kg dry wt) από ποδηλασία 120 λεπτών, δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των Hi-CHO και Hi-Fat δοκιμασιών. Μετά από μια περίοδο νηστείας 24 ωρών τα μυϊκά τριγλυκερίδια ήταν σημαντικά υψηλότερα για τη Hi-Fat ( $44,7 \pm 2,4$  mmol/kg dry wt) σε σχέση με τη Hi-CHO ( $27,5 \pm 2,1$  mmol/kg dry wt) δοκιμασία. Επιπλέον ο προσωπικός ρυθμός που μετρήθηκε ήταν μεγαλύτερος στην Hi-Fat ( $139 \pm 307,1$  min) από ότι στην Hi-CHO ( $117,1 \pm 3,2$  min) δοκιμασία. Αυτές οι πληροφορίες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση μυϊκών τριγλυκεριδίων πριν και μετά από μέτριας έντασης ποδηλασία. Εντούτοις, μια διατροφή υψηλή σε λίπη, αυξάνει τη συγκέντρωση μυϊκών τριγλυκεριδίων και μειώνει την απόδοση 24 ώρες μετά την άσκηση, σε σχέση με διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες.<sup>22</sup>

### ΛΕΥΚΙΝΗ

Η λευκίνη έχει ερευνηθεί διεξοδικά και έχει αποδειχτεί ότι η κατανάλωσή της σε ποσοστό 30-35% πριν ή στη διάρκεια προπόνησης αντοχής, μπορεί να προλάβει ή να ελαττώσει τη μείωση του επιπέδου πρωτεΐνης, ακόμα και να βελτιώσει την πνευματική και τη φυσική απόδοση. Σύμφωνα με μελέτη, ένα διαιτητικό συμπλήρωμα 3 gr λευκίνης ημερησίως σε άτομα που έκαναν ασκήσεις αντοχής, έχει ως αποτέλεσμα να αυξηθεί η εναπόθεση

μάζας (χωρίς λίπος), συνοδευόμενη από αύξηση δύναμης<sup>23</sup>.

### ΧΑΜΗΛΑ – ΥΨΗΛΑ ΛΙΠΑΡΑ

Η ικανότητα αντοχής, η ανώτατη ικανότητα λήψης οξυγόνου ( $VO_2$  Max) καθώς και μερικά ακόμα στοιχεία μετρήθηκαν σε επτά καλά προπονημένους δρομείς, ύστερα από ενός μηνός περίοδο δίαιτας χαμηλών λιπαρών (διαιτητική λήψη λιπών 18,4%) και μία παρόμοια περίοδο δίαιτας υψηλών λιπαρών (διαιτητική λήψη λιπών 40,6%). Ανάμεσα στις δύο αυτές ενδιάμεσες περιόδους, μεσολάβησε μία περίοδος ενός μηνός, στην οποία το περιεχόμενο θρεπτικό λίπος ήταν σχεδόν το 32% του μέσου όρου της Αμερικανικής δίαιτας. Κατά τη διάρκεια και των τριών αυτών περιόδων, το περιεχόμενο της διατροφής σε πρωτεΐνη ήταν σταθερό στο 15%. Μετά τη διάρκεια δίαιτας υψηλών λιπαρών, η ικανότητα της αντοχής αυξήθηκε σημαντικά μέχρι 21% ενώ η  $VO_2$  παρέμεινε ίδια. Η πυκνότητα του μυϊκού μεσοχόνδριου όγκου δε μεταβλήθηκε, ενώ το περιεχόμενο του ενδομυϊκοκυτταρικού λίπους αυξήθηκε ως 60%<sup>25</sup>. Σε άλλη μελέτη όμως φάνηκε ότι η κατανάλωση ζωικών προϊόντων που περιέχουν λίπος (κρέας-γαλακτοκομικά) δε φαίνεται να επηρεάζει τους άνδρες αθλητές<sup>24</sup>.

### ΣΟΚΟΛΑΤΑ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Δεκαέξι μαθητές, 18-20 χρονών, συμμετείχαν εθελοντικά σε μελέτη που διεξήχθη για να ερευνηθούν τα αποτελέσματα της πρόσληψης σοκολάτας, πριν από την άσκηση, στο να βελτιώσει διάφορες φυσιολογικές και μεταβολικές αλλαγές. Κάθε άτομο συμμετείχε σε δύο δοκιμασίες τρέχοντας 1 ώρα σε ένα διάδρομο γυμναστηρίου, διατηρώντας τον καρδιακό ρυθμό στα 148-150 παλμούς ανά λεπτό σε κάθε δοκιμασία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά ( $5,42 \pm 0,83$  mmol/l) 15 λεπτά μετά την πρόσληψη σοκολάτας και διατηρήθηκαν σε σχετικά υψηλά επίπεδα ( $4,92 \pm 0,57$  mmol/l) μέχρι και 30 λεπτά μετά το πέρας της δοκιμασίας, ενώ έπεσαν κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα ( $3,84 \pm 0,31$  mmol/l) στα 30 λεπτά μετά την άσκηση. Τα στοιχεία από το γαλακτικό οξύ και τα επίπεδα αζώτου, κυρίως στο πλάσμα, δείχνουν ότι η πρόσληψη σοκολάτας πριν από την άσκηση βοηθάει στο να δημιουργήσει τις απαιτούμενες ανάγκες για άσκηση και αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής<sup>27</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να τονίσει κανείς το μεγάλο και σπουδαίο ρόλο που παίζει η διατροφή, τόσο στην υγεία του ανθρώπου γενικά, όσο και ειδικότερα στους ανθρώπους που αθλούνται. Οι δύο πρωταρχικές ανάγκες των ατόμων με έντονη σωματική δραστηριότητα είναι η αυξημένη ενέργεια και η πρόσληψη υγρών.

Οι ενεργειακές ανάγκες των αθλητών μπορούν να ικανοποιηθούν εύκολα με ποικίλα επίπεδα θερμίδων, με ένα σωστό σχεδιασμό διατροφής. Ως εκ τούτου θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη φροντίδα, τόσο για την ποιότητα, όσο και για την ποσότητα των τροφών, τις οποίες προσλαμβάνει ημερησίως ο αθλητής<sup>28</sup>.

Θα μπορούσαμε να συνοψίσουμε πολλά στοιχεία και αναφορές στους παρακάτω 4 βασικούς κανόνες: 1) Η αθλητική απόδοση σε υψηλής έντασης και μακράς διάρκειας αγώνα ή προπόνηση, εξαρτάται από τους υδατάνθρακες και τα άλλα θρεπτικά συστατικά (πρωτεΐνες, μέταλλα-βιταμίνες κ.λπ.) που διαθέτει ο αθλητής. 2) Διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες και τα άλλα θρεπτικά συστατικά βελτιώνει και σταθεροποιεί την αθλητική απόδοση και διατηρεί την ικανότητα του αθλητή για μια σκληρή και έντονη προπόνηση σε καθημερινή βάση. 3) Τα 4-5 τελευταία γεύματα πριν τον αγώνα πρέπει να είναι ενεργειακά και πλούσια στα πιο πάνω στοιχεία. Το τελευταίο γεύμα πρέπει να είναι παράλληλα ελαφρύ και εύπεπτο και 3,5-4 ώρες πριν τον αγώνα. 4) Μετά από κάθε άθληση (αγώνα ή προπόνηση) η διατροφή πρέπει να περιέχει υψηλό ποσοστό υδατανθράκων, για να αναπληρώσει τις ελλείψεις μυϊκού γλυκογόνου.

Οι αθλητές καλό θα είναι να συμβουλευούνται επαγγελματίες για θερμικές απαιτήσεις και απαιτήσεις σε υγρά, έτσι ώστε οι τροφές που λαμβάνουν, να καλύπτουν τις ανάγκες τους, όχι μόνο σε ενέργεια, αλλά και σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, δημιουργώντας έτσι ένα ατομικό διατολόγιο<sup>1</sup>. Σήμερα που γνωρίζουμε όλες τις βάσεις των τροφών (πρωτεΐνες, σάκχαρα, βιταμίνες, λίπη, μεταλλικές ουσίες, ένζυμα) και τις ενέργειές τους, μπορούμε με τον καλύτερο τρόπο να χρησιμοποιήσουμε αυτές τις γνώσεις, εξασφαλίζοντας πολλά πλεονεκτήματα για την προσωπική επίδοση και απόδοση των αθλητών, για την υγεία τους, και γενικότερα για την ίδια μας τη ζωή.

Σημαντικό ρόλο σ' αυτόν τον τομέα θα μπορούσε να ασκήσει η αγωγή σε θέματα διατροφής. Αγωγή όλου του πληθυσμού, ιδιαίτερα των παιδιών

που βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης και αθλούνται<sup>2</sup>. Για το σκοπό αυτό θα ήταν ιδανικό να υπάρχει τόσο στα σχολεία, όσο και στους αθλητικούς συλλόγους, κατάλληλα εκπαιδευμένο άτομο, που να ασκεί το ρόλο του εκπαιδευτή με το ανάλογο οπτικοακουστικό υλικό. Παράλληλα είναι επιβεβλημένο η αγωγή του νέου ανθρώπου σε θέματα διατροφής να ξεκινάει μέσα από την ίδια την οικογένεια.

Σκόπιμα στην παρούσα εργασία δεν αναφέρθηκαν αριθμητικοί πίνακες σχετικά με τη σύνθεση, τις αντιστοιχίες και τα αποδεκτά όρια των επί μερους στοιχείων, δηλαδή πίνακες που θα μπορούσαν να δώσουν αριθμητικά στοιχεία για τη διατροφή των αθλητών. Και αυτό γιατί, όπως είτε ένας από τους πιο επιφανείς Αμερικανούς διατολόγους: «δεν μπορεί να θρέψεις ούτε ένα παιδί, άρα και ούτε έναν αθλητή με μαθηματικά, αλλά με γνώση και κοινή λογική»<sup>29</sup>.

## ABSTRACT

*Anastasiou D, Charalambopoulos K. Athletes' alimentation: a current approach in view of the Olympic Games of 2004. Hell Iatr 2004, 70: 194-201.*

In the present review article, recent data on the topic of athletes' alimentation is given; people who participate in various contests may also be helped. The use of carbohydrates, proteins and fatty acids, as well as the use of inorganic components like electrolytes and metals, are discussed in detail. In conclusion, perspectives regarding alimentation are mapped out.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Φιλίππακόπουλος Ν. Διατροφή και Αθλητισμός. Ιατρικός Κόσμος 1995.
2. Νάκων Σ. Παιδί και Αθλητισμός. Πρακτικά 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου: "Υγεία και ποιότητα ζωής". Αθήνα 1993: 16-19.
3. Felder JM, Burke LM, Lowdon BJ, Cameron-Smith D, Collier GR. Nutritional practices of elite female surfers during training and competition. Int J Sport Nutr 1998, 8 (1): 36-48.
4. Εγκυκλοπαίδεια Υγεία. Τόμος 8ος, Κεφ. 4ο. 1998.
5. Niekamp RA, Baer JT. In season dietary adequacy of trained male cross-country runners. Int J Sport Nutr 1995, 5 (1): 45-55.
6. Cabel KA, Aldous A, Edginson C. Dietary intake of two elite male cyclists during 10-day, 2,050-mile ride. Int J Sport Nutr 1995, 5 (1): 56-61.
7. Lemon PW. Do athletes need more dietary protein and amino acids? Int J Sport Nutr 1995, 5 suppl. 39-61.

8. *Grandjean AC*. Diets of elite athletes: has the discipline of sports nutrition made an impact? *J Nutr* 1997, 127 (5) suppl: 874-7.
9. *Nieman DC*. Physical fitness and vegetarian diets: is there any relation? *Am J Clin Nutr* 1999, 70 (3): 570.
10. *Cheuvront SN*. The zone diet and athletic performance. *Sports Med* 1999, 27 (4) : 213-28.
11. *Lukaski HC, Sidors WA, Hoverson BS, Gallagher SK*. Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *Int J Sports Med* 1996, 17 (7): 535-40.
12. *Lukaski HC*. Micronutrients (magnesium, zinc and copper): are mineral supplements needed for athletes? *Int J Sport Nutr* 1995, 5 suppl. 74-83.
13. *Ronsen O, Sundgot-Borgen J, Maehlum S*. Supplement use and nutritional habits in Norwegian elite athletes. *Scand J Med Sci Sports* 1999, 9 (1): 28-35.
14. *Peters EM, Goetzsche JM*. Dietary practices of South African ultradistance runners. *Int J Sport Nutr* 1997, 7 (2): 80-103.
15. *Kim SH, Keen GL*. Patterns of vitamin/mineral supplement usage by adolescents attending athletic high schools in Korea. *Int J Sport Nutr* 1999, 9 (4): 391-405.
16. *Jeukendrup A, Brouns F, Wagenmakers AJ, Saris WH*. Carbohydrate-electrolyte feedings improve 1h time trial cycling performance. *Int J Sports Med* 1997, 18 (2): 125-9.
17. *Chryssanthopoulos C, Williams C*. Pre-exercise carbohydrate meal and endurance running capacity when carbohydrates are ingested during exercise. *Int J Sports Med* 1997, 18 (7): 543-8.
18. *Balsom PD, Wood K, Olsson P, Ekblom B*. Carbohydrate intake and multiple sprint sports: with special reference to football (soccer). *Int J Sports Med* 1999, 20 (1): 48-52.
19. *Jonnalagadda SS, Bernadot D, Nelson M*. Energy and nutrient intakes of the United States National Women's Artistic Gymnastics Team. *Int J Sport Nutr* 1998, 8 (4): 331-44.
20. *Nuviala RJ, Castillo MC, Lapiezo MG, Escaviero JF*. Iron nutritional status in female karatekas, handball and basketball players and runners. *Physiol Behav* 1996, 59 (3): 449-53.
21. *Clarkson PM*. Nutrition for improved sports' performance. Current issues on ergogenic aids. *Sports Med* 1996, 21 (6): 393-401.
22. *Starling RD, Trappe TA, Parcell AC, Kerr CG, Fink WJ, Costill DI*. Effects of diet on muscle triglyceride and endurance performance. *Appl Physiol* 1997, 82 (4): 1185-9.
23. *Mero A*. Leucine supplementation and intensive training. *Sports Med* 1999, 27 (6): 347-58.
24. *Guinard JX, Seador K, Beard JL, Brown PL*. Sensory acceptability of meat and dairy products and dietary fat in male collegiate swimmers. *Int J Sport Nutr* 1995, 5 (4): 315-28.
25. *Hoppeler H, Bitteler R, Horwath PJ, Leddy JJ, Pendergast DR*. Muscle structure with low and high-fat diets in well-trained male runners. *Int J Sports Med* 1999, 20 (8): 522-6.
26. *Akermark C, Jacobs I, Rasmusson M, Karlsson J*. Diet and muscle glycogen concentration in relation to physical performance in Swedish elite ice hockey players. *Int J Sport Nutr* 1996, 6 (3): 272-84.
27. *Chen JD, Ai H, Shi JD, Wu VZ, Chen ZM*. The effect of chocolate supplementation on moderate exercise recovery of tectateational runners. *Biomed Environ Sci* 1996, 9 (2-3): 247-55.
28. *Bloch TD, Wheller KB*. Dietary examples. A practical approach to feeding athletes. *Clin Sports Med* 1999, 18 (3): 703-11.
29. *Φορεντζάγια Α*. Διατροφή παιδιού σχολικής ηλικίας. Πρακτικά 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου "Υγεία και Ποιότητα Ζωής". Αθήνα 1993: 9-13.
30. *Gonzalez-Gross M, Gutierrez A, Mesa JL, Ruiz-Ruiz J, Castillo MJ*. Nutrition in the sport practice: adaptation of the food guide pyramid to the characteristics of athletes' diet. *Arch Latinoam Nutr* 2001, 51 (4): 321-31.
31. *Kiens B*. Diet and training in the week before competition. *Can J Appl Physiol* 2001, 26 suppl: S56-63.
32. *Fogelholm M*. Dairy products, meat and sports performance. *Sports Med* 2003, 33 (8): 615-31.
33. *Maughan R*. The athlete's diet: nutritional goals and dietary strategies. *Proc Nutr Soc* 2002, 61 (1): 87-96.
34. *Burke LM, Kiens B, Ivy JL*. Carbohydrates and fat for training and recovery. *Sports Sci* 2004, 22 (1): 15-30.
35. *Ivy JL*. Dietary strategies to promote glycogen synthesis after exercise. *Can J Appl Physiol* 2001, 26 suppl: 236-45.
36. *Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Hunter GR*. Influence of endurance running and recovery diet on intramyocellular lipid content in women: a 1H NMR study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002, 282 (1): 95-106.
37. *Paquot N*. Sports nutrition. *Rev Med Liege* 2001, 56 (4): 200-3.
38. *Maffucci DM, McMurray RG*. Towards optimizing the timing of the pre-exercise meal. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000, 10 (2): 103-13.

#### Αλληλογραφία:

Κ.Α. Χαράλαμπόπουλος  
Σολομού 13  
452 21 Ιωάννινα

#### Corresponding Author:

Κ.Α. Charalambopoulos  
13 Solomou Str.  
452 21 Ioannina  
Greece

## Έλεγχος της εγκυρότητας της διάγνωσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Λ. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, Ν. Χατζηδημητρίου, Π. Χατζηηλιάδης, Ν. Πρωτόπαππας, Δ. Σπυράτος, Ο. Χαραλαμπίδου, Δ. Πελαγίδου, Η. Ζάρβαλης, Δ. Πατάκας

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου» Εξοχή, Θεσσαλονίκη  
Εργαστήριο Μελέτης Παθήσεων από το Περιβάλλον

**Περίληψη.** Σκοπός της εργασίας ήταν ο έλεγχος της εγκυρότητας της διάγνωσης της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) από γενικούς γιατρούς σε ασθενείς υπό αγωγή με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Από τα αρχεία των ασθενών των Κέντρων Υγείας δύο νομών της Κεντρικής Μακεδονίας (Πέλλας, Κιλκίς) εντοπίστηκαν 319 άτομα ηλικίας >40 ετών, που έφεραν τη διάγνωση ΧΑΠ και ελάμβαναν βρογχοδιασταλτικά. Όλοι συμπλήρωσαν ειδικό ερωτηματολόγιο (MRC-1986) και υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση (πριν και μετά βρογχοδιαστολή), ρινομανομέτρηση και ακτινογραφία θώρακα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κριτήρια της GOLD (2001) για τη ΧΑΠ ( $FEV_1/FVC < 70\%$  μετά βρογχοδιαστολή) πληρούσαν 160 ασθενείς (50,2%). Από αυτούς οι 26 (16,3%) δεν κάπνιζαν και ερευνήθηκαν περαιτέρω (εωσινόφιλα αίματος, IgE ορού, HRCT θώρακα, υπερηχογράφημα καρδιάς) και σε 16 διαπι-

στώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Αναστρεψιμότητα  $\geq 15\%$  είχαν 54 (33,8%) και ελέγχθηκαν με εωσινόφιλα περιφερικού αίματος και IgE ορού (βρέθηκαν 6 με άσθμα). Από τους υπόλοιπους 159 (με  $FEV_1/FVC > 70\%$ ) οι 71 είχαν ρινίτιδα, οι 13 άσθμα, οι 6 περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια και τέλος σε 69 δε διαπιστώθηκε αναπνευστική νόσος (αυτοί θα ήταν δυνατόν σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD να ταξινομηθούν στην κατηγορία μηδέν της ΧΑΠ). Συμπεραίνεται ότι 1) Τα σφάλματα στη διάγνωση και την ορθή ταξινόμηση ατόμων με αναπνευστικά συμπτώματα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη είναι συχνά. 2) Όλοι οι ασθενείς με πιθανή ΧΑΠ πρέπει να υποβάλλονται σε σπιρομέτρηση πριν και μετά βρογχοδιαστολή. 3) Σε ασθενείς με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών που δεν καπνίζουν πρέπει να αναζητείται άλλη διάγνωση.  
*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 202 - 208.*

Η ΧΑΠ είναι ένα σύνδρομο προοδευτικού μη αναστρέψιμου περιορισμού της εκπνευστικής ροής, που προκαλείται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος<sup>1</sup>. Είναι μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και προβλέπεται, ότι το 2020 θα είναι η τρίτη αιτία θανάτου μετά τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια<sup>2</sup>.

Το κόστος αντιμετώπισης της διογκώνεται συνεχώς σε μια εποχή κατά την οποία οι διαθέσιμοι πόροι είναι ήδη περιορισμένοι<sup>3</sup>. Για το λόγο αυτό

υπάρχει ανάγκη ακριβούς διάγνωσης και διαφοροδιάγνωσης από άλλες αναπνευστικές παθήσεις με τις οποίες συγχέεται συχνά.

Η διάγνωση της συνήθως γίνεται από τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, όπου τα τεχνικά μέσα (σπιρόμετρα) για την επιβεβαίωσή της συχνά δεν υπάρχουν. Η αντιμετώπιση της αρχίζει πολλές φορές χωρίς να προηγηθεί ειδικός έλεγχος. Αποτέλεσμα είναι η διάγνωση να μην είναι πάντα επιβεβαιωμένη. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε η μελέτη για τον έλεγχο της εγκυρότητας



της διάγνωσης από μη ειδικούς γιατρούς σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό αγωγή με βρογχοδιασταλτικά.

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από τα αρχεία ασθενών 8 Κέντρων Υγείας 2 νομών της Κεντρικής Μακεδονίας (Πέλλας, Κιλκίς) εντοπίστηκαν 319 άτομα ηλικίας >40 ετών, που είχαν διαγνωστεί ως πάσχοντες από ΧΑΠ και ελάμβαναν βρογχοδιασταλτικά. Όλοι οι ασθενείς, αφού ενημερώθηκαν και συγκατατέθηκαν, υποβλήθηκαν σε:

1) *Συμπλήρωση ερωτηματολογίου*: Όλοι συμπλήρωσαν ειδικό ερωτηματολόγιο του British Medical Research Council (MRC – 1986)<sup>4</sup>, το οποίο θεωρείται κατάλληλο για επιδημιολογικές έρευνες, όσον αφορά στον έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος στους ενήλικες. Σε αυτό περιλαμβάνονται ερωτήσεις σχετικές με τη χρόνια βρογχίτιδα και το άσθμα, τη ρινίτιδα, το ιστορικό παλαιών νοσημάτων και εγχειρήσεων του θώρακα, τις καπνισματικές συνήθειες και το επαγγελματικό ιστορικό.

2) *Σπιρομέτρηση*: Σε όλους τους ασθενείς είχε υποδειχθεί να μην λάβουν τα βρογχοδιασταλτικά τους για τουλάχιστον 12 ώρες. Οι ασθενείς, σε καθιστή θέση, εκτελούσαν βίαιη εκπνευστική προσπάθεια μετά μέγιστη εισπνοή σε ένα ξηρό σπιρόμετρο τύπου Vitalograph Ltd, Buckingham, England (πριν και 30' μετά τη βρογχοδιαστολή με 400 μg εισπνεόμενης σαλβουταμόλης) τρεις φορές και λαμβανόταν υπόψη η καλύτερη προσπάθεια, με την προϋπόθεση οι ενδείξεις μεταξύ των καλύτερων προσπαθειών να μη διαφέρουν μεταξύ τους περισσότερο από 5% ή από 100 ml<sup>5</sup>. Καταγραφόταν ο δυναμικός εκπνευστικός όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second – FEV<sub>1</sub>) και η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity-FVC). Κατόπιν υπολογιζόταν ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC. Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές της European Respiratory Society<sup>6</sup>.

3) *Ρινομανομέτρηση*: Με τη μέθοδο της πρόσθιας ρινομανομέτρησης<sup>7</sup> προσδιορίστηκαν οι ρινικές ροές και, έμμεσα, οι ρινικές αντιστάσεις με τη χρήση της συσκευής Rhinotest mP 500. Για την καταγραφή της ροής ο ασθενής, σε καθιστή θέση, ανέπνεε μέσα σε προσωπίδα μόνο από τον ένα ρώθωνα. Στον άλλο τοποθετούνταν ενδορρινικός σπόγγος με καθετήρα, ο οποίος μετέφερε τις μεταβολές της πίεσης, που καταγράφονταν και αποθηκεύονταν ηλεκτρονικά στη «μνήμη» της συσκευής. Οι μετρήσεις γίνονταν σε 150 Pascal και οι ροές μετρούνταν σε ml/sec. Φυσιολογική τιμή ροής<sup>8</sup> και από τους δύο ρώθωνες >850 ml/sec.

4) *Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα*: Υποβλήθηκαν όλοι στα ακτινολογικά εργαστήρια των Κέντρων Υγείας.

5) Οι ασθενείς που παρουσίαζαν αναστρεψιμότητα  $\geq 15\%$  μετά βρογχοδιαστολή και όσοι εξετασθέντες είχαν FEV<sub>1</sub>/FVC > 70% και ανέφεραν ιστορικό άσθματος υποβλήθηκαν επιπλέον σε αιμοληψία και μέτρηση IgE ορού και εωσινοφίλων του περιφερικού αίματος.

6) Όσοι ασθενείς βρέθηκε ότι έπασχαν από ΧΑΠ (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%) και δεν ήταν καπνιστές υποβλήθηκαν επιπλέον σε αιμοληψία και μέτρηση IgE ορού και εωσινοφίλων του περιφερικού αίματος, σε HRCT θώρακα και υπερηχογράφημα καρδιάς.

7) Σε όσους ασθενείς βρέθηκε περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια έγινε προσδιορισμός των πνευμονικών

όγκων και μέτρηση της ικανότητας διάχυσης.

*Διάγνωση ΧΑΠ*: Ελήφθη υπόψη η ύπαρξη συμπτωμάτων και απόφραξης των αεραγωγών, δηλαδή ελάττωση του λόγου FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% μετά βρογχοδιαστολή. Όσοι εξετασθέντες είχαν μόνο συμπτώματα και το λόγο FEV<sub>1</sub>/FVC > 70%, θεωρήθηκαν ότι βρισκόνταν απλώς σε κίνδυνο (κατηγορία 0 κατά GOLD).

*Διάγνωση άσθματος*: Έγινε με βάση το χρόνιο ιστορικό, αναστρεψιμότητα  $\geq 15\%$  ή και εωσινοφίλια > 5% ή και IgE > 100 UI (δύο από τα τρία κριτήρια).

*Διάγνωση ατοπίας*: Η ανεύρεση ολικής IgE > 100 UI.

*Διάγνωση σοβαρής ρινικής απόφραξης (Ρινίτιδα)*: Έγινε από την ύπαρξη συμπτωμάτων και από τις τιμές της ρινομανομέτρησης < 500 ml/sec.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

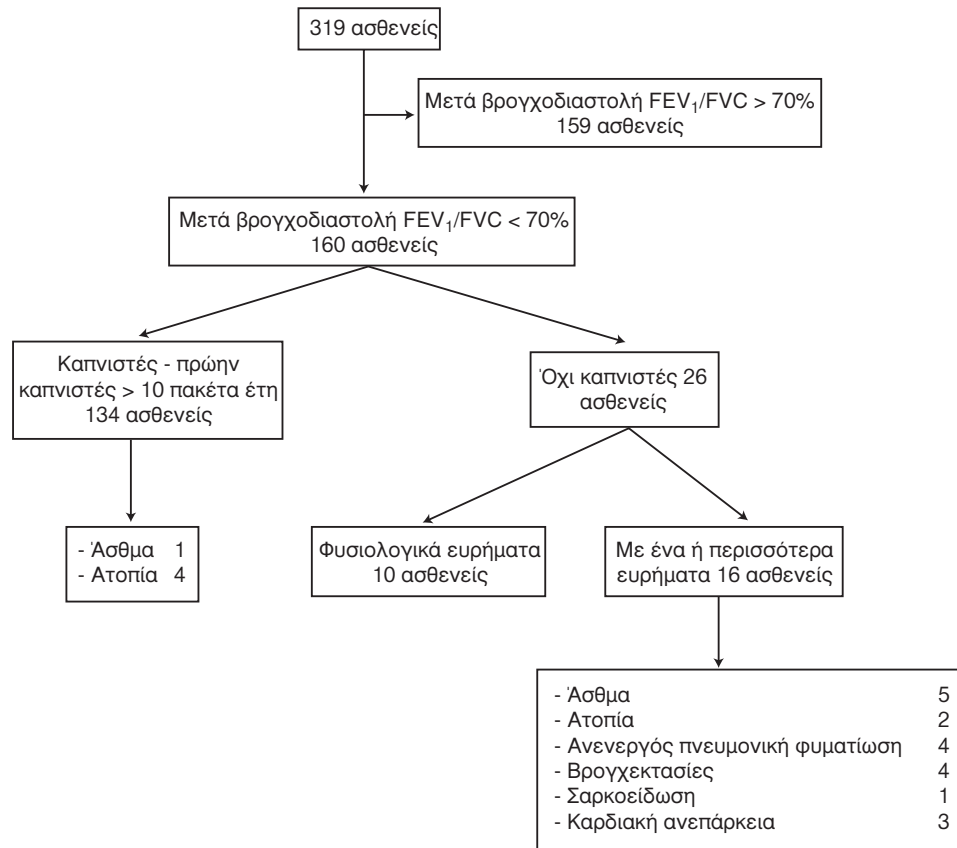
Από τους 319 ασθενείς, συμπτώματα και σπιρομετρικά ευρήματα μη αναστρέψιμης βρογχικής απόφραξης (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% μετά βρογχοδιαστολή) παρουσίαζαν οι 160 (134 άνδρες και 26 γυναίκες). Τα ευρήματα από τον αναλυτικό έλεγχο παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Στους υπόλοιπους 159 οι οποίοι δεν είχαν σπιρομετρικά ευρήματα αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθειας (FEV<sub>1</sub>/FVC > 70% μετά βρογχοδιαστολή) ο αναλυτικός διαγνωστικός έλεγχος κατέληξε σε μία από τις παρακάτω παθήσεις: ρινίτιδα σε 71 ασθενείς, άσθμα σε 13 από τους 25 ασθενείς με αναφερόμενο χρόνιο ιστορικό, πνευμονική ίνωση σε 6 ασθενείς. Σε 69 ασθενείς υπήρχε συμπτωματολογία (βήχας ή/και απόχρεμψη ή/και δύσπνοια) και δεν τέθηκε καμία άλλη διάγνωση, οπότε αυτοί θα ήταν δυνατόν να ταξινομηθούν στην κατηγορία 0 κατά GOLD (Εικ. 2).

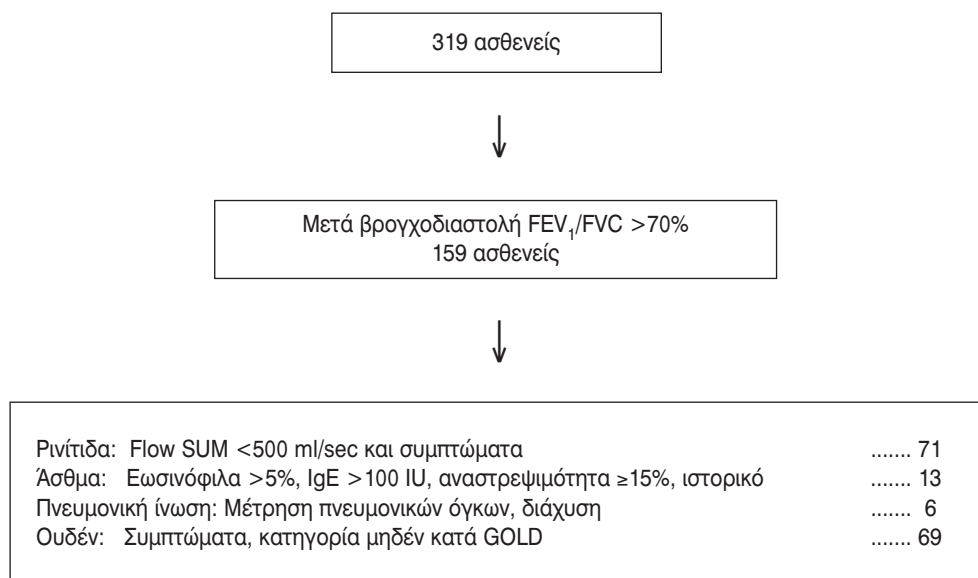
Η σταδιοποίηση των ασθενών με βέβαιη ΧΑΠ ή σε κίνδυνο για ανάπτυξη ΧΑΠ παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Αναστρεψιμότητα  $\geq 15\%$  παρουσίαζαν 54 από τους 160 ασθενείς με ΧΑΠ (33,8%). Από αυτούς 46 ασθενείς ήταν καπνιστές, ένας δε διαπιστώθηκε ότι έπασχε από άσθμα, ενώ 4 είχαν ατοπία. Οκτώ ασθενείς ήταν μη καπνιστές και από αυτούς 5 είχαν άσθμα και 2 ατοπία.

Τα ευρήματα από τον αναλυτικό έλεγχο των 26 ασθενών με ΧΑΠ (4 άνδρες και 22 γυναίκες, με μέση ηλικία 68 έτη) που δεν κάπνιζαν, παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Σύμφωνα με αυτά 5 ασθενείς έπασχαν από άσθμα, δύο παρουσίαζαν ατοπία, 4 είχαν ευρήματα ανενεργού πνευμονικής φυματίωσης, 4 βρογχεκτασίες, ένας σαρκοειδωση και 3 καρδιακή ανεπάρκεια. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν περισσότερες από μία παθήσεις. Φυσιολογικά ευρήματα είχαν 10 άτομα.



**Εικ. 1.** Ασθενείς 8 Κέντρων Υγείας σε δύο νομούς της Κεντρικής Μακεδονίας που ελάμβαναν βρογχοδιασταλτική αγωγή με διάγνωση ΧΑΠ. Οι 26 μη καπνιστές με ΧΑΠ υποβλήθηκαν περαιτέρω σε μέτρηση εωσινοφίλων αίματος, IgE ορού, HRCT θώρακος και ECHO καρδιάς.



**Εικ. 2.** Ασθενείς 8 κέντρων υγείας σε δύο νομούς της Κεντρικής Μακεδονίας που ελάμβαναν βρογχοδιασταλτική αγωγή στους οποίους δε διαπιστώθηκε ΧΑΠ.

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση των ασθενών κατά GOLD. Οι 160 με διαγνωσμένη ΧΑΠ και 69 που παρουσιάζουν μόνο συμπτωματολογία.

Σταδιοποίηση ασθενών με ΧΑΠ κατά Gold		
Στάδιο	FEV <sub>1</sub> /FVC%	FEV <sub>1</sub> %
O: Σε κίνδυνο		69
I: Ήπια ΧΑΠ	<70	≥80
II: Μέτρια ΧΑΠ	<70	<80 - ≥50
III: Βαριά ΧΑΠ	<70	<50 - ≥30
IV: Πολύ βαριά ΧΑΠ	<70	<30

\* Δύο ασθενείς του σταδίου I και τέσσερεις του σταδίου II διαπιστώθηκε τελικά ότι έπασχαν από χρόνιο βρογχικό άσθμα.

**Πίνακας 2.** Αναλυτικός έλεγχος μη καπνιστών με ΧΑΠ

	Φύλο	Ηλικία	Στάδιο ΧΑΠ	Αναστρεψιμότητα %	Εωσινόφιλα %	IgE UI	HRCT Θώρακος	ECHO καρδιάς	Διάγνωση
1	Θ	70	I	12,3	0,8	80,81	BE	ΚΦ	BE
2	A	71	II	8,8	5,9	404,85	ΚΦ	ΚΦ	BA
3	Θ	67	II	3,4	1,3	-	BE	ΚΦ	BE
4	Θ	78	I	10,4	3	307,86	ΚΦ	ΚΦ	Ατοπία
5	Θ	70	III	6,7	1,6	19,41	Αν.ΠΦ	ΚΑ	ΚΑ,Αν.ΠΦ
6	Θ	65	I	8,8	10	6,99	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
7	Θ	45	II	7,5	5	54,93	BE	ΚΦ	BE
8	Θ	58	II	19	4	61,69	Αν.ΠΦ	ΚΦ	Αν.ΠΦ
9	Θ	75	II	11,4	7	3,25	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
10	A	55	II	9,6	4	57,94	Αν.ΠΦ	ΚΦ	Αν.ΠΦ
11	Θ	77	I	11,1	3	29,28	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
12	Θ	63	II	27,5	2	18,27	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
13	A	66	I	10,5	3	60,17	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
14	Θ	80	II	11,1	2	0,13	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
15	Θ	80	II	39,3	5	152,68	ΚΑ	ΚΑ	ΚΑ, BA
16	Θ	45	II	3,5	2	417,78	ΚΦ	ΚΦ	Ατοπία
17	Θ	76	II	7,9	1	13,4	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
18	Θ	66	II	18,2	2,8	97,97	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
19	Θ	77	II	11,8	3,7	10,10	BE	ΚΦ	BE
20	Θ	66	II	11,4	2,8	73,58	Αν.ΠΦ	ΚΑ	ΚΑ, Αν.ΠΦ
21	Θ	60	I	26	5,9	109,12	ΚΦ	ΚΦ	BA
22	A	65	II	9,2	13,5	400,77	ΚΦ	ΚΦ	BA
23	Θ	69	II	14,4	2,1	65,51	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
24	Θ	73	III	48,9	3,7	84,43	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
25	Θ	69	I	16,7	-	-	ΣΑ	ΚΦ	ΣΑ
26	Θ	76	I	22	14,6	85,26	ΚΦ	ΚΦ	BA

BA = Βρογχικό άσθμα, ΚΑ = Καρδιακή ανεπάρκεια, BE = Βρογχεκτασίες, Αν ΠΦ = Ανενεργός πνευμονική φυματίωση  
ΣΑ = Σαρκοειδωση

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών, που στην πρωτοβάθμια περίθαλψη θεωρήθηκε ότι έπασχαν από ΧΑΠ και υποβάλλονταν σε θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά, με την ειδικότερη μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της ΧΑΠ. Πιθανότατα, η μεγαλύτερη πρόκληση στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ είναι η ενθάρρυνση της εφαρμογής της σπιρομέτρησης στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, όπου διαγι-

γνώσκονται και θεραπεύονται οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ<sup>9</sup>. Στην Ελλάδα η χρήση της σπιρομέτρησης από τους γενικούς ιατρούς είναι μάλλον ανύπαρκτη, επειδή δεν περιλαμβάνεται στο πρόγραμμα εκπαίδευσής τους, κάτι που εφαρμόζεται αποτελεσματικά σε άλλες χώρες<sup>10</sup>.

Το 1996 σε ταχυδρομική έρευνα 2.548 τυχαίως επιλεγέντων γενικών ιατρών στη Μεγάλη Βρετανία βρέθηκε, ότι από τους 931 που επέστρεψαν

συμπληρωμένο το ερωτηματολόγιο μόνο το 39% χρησιμοποιούσε τη σπιρομέτρηση στην πρακτική του και μόνο το 11% είχε πρόσβαση σε κοντινό εργαστήριο αναπνευστικής λειτουργίας<sup>11</sup>. Από το 1997 αλλάζει η κατάσταση λόγω δημοσίευσης των θέσεων ομοφωνίας της BTS<sup>12</sup>. Έτσι, σε έρευνα με άμεση επαφή σε 209 γενικούς ιατρούς και 102 νοσηλεύτριες αποκαλύφθηκε ότι το 50% των γενικών ιατρών και το 60% των νοσηλευτριών χρησιμοποιούσαν σπιρόμετρο. Το 75%, όσων δεν είχαν σπιρόμετρο, έστειλαν τους ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα στο πλησιέστερο νοσοκομείο για σπιρομέτρηση<sup>13</sup>. Μόνο το 22% των γενικών ιατρών στον Καναδά και USA χρησιμοποιεί τη σπιρομέτρηση σε ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα, ενώ η ακτινογραφία θώρακα ζητείται από το 78%. Επίσης διαγιγνώσκουν ευκολότερα τη ΧΑΠ στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες λόγω προκατάληψης ως προς το φύλο<sup>14</sup>. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στη δική μας έρευνα.

Οι 26 από τους 160 ασθενείς με ΧΑΠ δεν ήταν καπνιστές. Είναι γνωστό ότι η ΧΑΠ είναι η πιο συχνή αιτία απόφραξης των αεραγωγών αλλά και άλλες αιτίες είναι πιθανόν να προκαλέσουν αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι πιο συνήθεις από αυτές είναι το άσθμα και οι βρογχεκτασίες, οι πιο ασυνήθεις είναι η απόφραξη ανώτερων αεραγωγών, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, ορισμένες διάμεσες πνευμονοπάθειες (σαρκοείδωση, λεμφαγγειομυομάτωση) και άλλες ποικίλες αιτίες (π.χ. κυφοσκολίωση)<sup>15</sup>. Πράγματι από τους 26 μη καπνιστές ασθενείς οι 16 (61,5%) παρουσίαζαν άσθμα, ανενεργό ΤΒΚ, βρογχεκτασίες, σαρκοείδωση, καρδιακή ανεπάρκεια ή συνδυασμό τους. Σε προοπτική μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία διάρκειας 2 ετών οι μη καπνιστές αποτελούσαν το 5,7% του συνολικού αριθμού των ασθενών με ΧΑΠ (σε εμάς το ποσοστό ήταν 16,3), τα δε κλινικά χαρακτηριστικά ήταν η μεγάλη ηλικία (μέση τιμή 70 έτη), το φύλο (86% θήλυ) και το μακρό ιστορικό αναπνευστικών συμπτωμάτων (μέση τιμή 7 χρόνια)<sup>16</sup>, ευρήματα που διαπιστώσαμε και εμείς.

Το 33,8% των ασθενών είχαν αναστρεψιμότητα  $\geq 15\%$  μετά βρογχοδιαστολή. Το στοιχείο αυτό δεν είναι χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση του άσθματος από τη ΧΑΠ, εφόσον ο λόγος  $FEV_1/FVC$  παραμένει χαμηλός μετά βρογχοδιαστολή. Και στο παρελθόν έχει περιγραφεί σημαντική αναστρεψιμότητα σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη ΧΑΠ<sup>17</sup>, όπως και έλλειψη αναστρεψιμότητας

σε ασθενείς με χρόνιο άσθμα<sup>18</sup>. Η ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με την αναστρεψιμότητα μπορεί να είναι παραπλανητική και ακόμη δεν προδικάζει την εξέλιξη της νόσου<sup>19</sup>.

Από τους 160 ασθενείς με ΧΑΠ διαπιστώσαμε, ότι 5 μη καπνιστές και ένας καπνιστής έπασχαν από χρόνιο βρογχικό άσθμα (3,7%). Οι ασθενείς με άσθμα αξίζουν περισσότερο σχολιασμό, επειδή η σύγχυση με τη ΧΑΠ είναι συχνή. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν, ότι οι χρόνιοι ασθματικοί με ενεργό νόσο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ από ό,τι οι ασθματικοί με ανενεργό νόσο ή τα φυσιολογικά άτομα (χωρίς άσθμα) ανεξαρτήτως του ιστορικού καπνίσματος<sup>20</sup>. Επίσης οι ασθματικοί ασθενείς με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν πιο χρόνια συμπτώματα και ενδείξεις βαρύτερης φλεγμονής και περισσότερα παθολογικά ευρήματα στις HRCT θώρακα<sup>21</sup>.

Σε 69 ασθενείς με χρόνια συμπτώματα του αναπνευστικού δε βρέθηκε βρογχική απόφραξη ( $FEV_1/FVC > 70\%$ ). Αυτοί κατατάσσονται στην κατηγορία 0, χωρίς όμως να μπορεί να γίνει αντιληπτή η κλινική σημασία αυτής της ταξινόμησης. Η προγνωστική αξία της σταδιοποίησης ενός ατόμου με αναπνευστικά συμπτώματα στην κατηγορία 0 κατά GOLD αμφισβητείται<sup>22</sup>, ενώ διαπιστώθηκε ότι είναι αναγκαία η προληπτική σπιρομέτρηση σε τακτά χρονικά διαστήματα, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς καπνιστές. Σε πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης τονίζεται ότι επειδή μέχρι να ελαττωθεί σημαντικά η αναπνευστική τους λειτουργία, οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, για την πρόωμη ανίχνευσή της θεωρείται απαραίτητη η σπιρομέτρηση<sup>23</sup>.

Τελικά, φαίνεται ότι τουλάχιστον το 50% των ατόμων, που σύμφωνα με τους γενικούς γιατρούς είχαν χαρακτηριστεί ως πάσχοντες από ΧΑΠ και ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά, είτε είχαν άλλη πάθηση, είτε είχαν απλώς συμπτωματολογία χωρίς σπιρομετρική διαταραχή και συνεπώς κακώς ελάμβαναν φάρμακα. Το γεγονός αυτό ασφαλώς επιβάρυνε τον προϋπολογισμό του Εθνικού Συστήματος Υγείας σε μία εποχή περιορισμένων οικονομικών πόρων.

Συμπεραίνεται ότι: 1. Τα λάθη στη διάγνωση και την ορθή ταξινόμηση ασθενών με αναπνευστικά συμπτώματα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη είναι συχνά, 2) Όλοι οι ασθενείς με πιθανή ΧΑΠ πρέπει να υποβάλλονται σε σπιρομέτρηση πριν και μετά βρογχοδιαστολή, 3) Σε ασθενείς με μη αναστρέψι-

μη απόφραξη των αεραγωγών που δεν καπνίζουν πρέπει να αναζητείται άλλη διάγνωση, 4) Ο ροισμός της GOLD για τη ΧΑΠ πιθανώς πρέπει να αναθεωρηθεί και να αφαιρεθεί η κατηγορία μηδέν.

### ABSTRACT

*Sichletidis L, Chloros D, Chatzidimitriou N, Chatziliadis P, Protopappas N, Spiratos D, Charalambidou O, Pelagidou D, Zarvalis H, Patakas D. Control of the validity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease diagnosis. Hell Iatr 2004, 70: 202-208.*

To determine the validity of general practitioner-made diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in patients under treatment with bronchodilators carrying the above diagnosis. According to patient records of the Health Centers in two Prefectures of Central Macedonia, Greece, 319 subjects aged >40 years diagnosed as 'COPD' and taking bronchodilators were identified. All subjects filled in a special questionnaire (British Medical Research Council, MRC-1986) and were submitted to spirometry (before and after bronchodilation), rhinomanometry and chest X-ray). One hundred sixty patients (50.2%) met the GOLD criteria (2001) for COPD (FEV1/FVC <70% after bronchodilation). A number of 26 (16.3%) were non-smokers and underwent further examination (blood eosinophils, serum IgE, chest HRCT, heart ultrasound); 16 of them had pathological findings. Reversibility  $\geq 15\%$  was found in 54 (33.8%) who were examined for blood eosinophils and serum IgE (6 were found with asthma). As for the rest 159 subjects (with FEV1/FVC >70%), 71 of them suffered from rhinitis, 13 from asthma, 6 from restrictive pulmonary disease and finally 69 were found with no respiratory disease (the above subjects could be classified in the zero category of COPD according to GOLD Guide-lines). 1) Errors in the diagnosis and proper classification of patients with respiratory symptoms in primary healthcare setting are frequent. 2) All patients suspected with COPD should undergo spirometry testing before and after bronchodilation. 3) An alternative diagnosis must be sought for non-smoking patients with irreversible airway obstruction.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343: 269-80.

2. Murray CJL, Lopez AD. 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.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH Publication No 2701).
4. Medical Research Council's Committee on Environmental and Occupational Health. Questionnaire on respiratory symptoms. London 1986.
5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1994, 152: 1107-36.
6. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R. Lung volumes and forced ventilatory flows. Πνεύμων 1993, 6: 11-52.
7. Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. Rhinology 1984, 22: 151-5.
8. Bachmann W, Bachert C (eds). Die behinderte Nasenatmung: Ein diagnostisches Vademekum. Munchen – Deisenhofen, Dusti – Verlag Dr. Karl Feistle, 1987: 25.
9. Bellamy D. Is it possible for spirometry to become a universal measurement? In Pearson M, Wedzicha J ed. Chronic obstructive pulmonary disease: critical debate. Blackwell Science, Malden 2003.
10. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax 2003, 58: 861-6.
11. Bellamy D, Hoskins G, Smith B, et al. The use of spirometers in general practice. Asthma Gen Pract 1997, 5: 8-9.
12. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997, 52 (Suppl. 5): 1-28.
13. Rudolf M. Making spirometry happen. Thorax 1999, 54 (Suppl.3): 43.
14. Chapman KR, Tashikin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. Chest 2001, 119: 1691-5.
15. Coultas DB, Mapel DW. Undiagnosed airflow obstruction: prevalence and implications. Curr Opin Pulm Med 2003, 9: 96-103.
16. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. A descriptive study. Am J Respir Crit Care Med 2002, 166: 1078-83.
17. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Carverley PM. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992, 146: 555-9.
18. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long non-smokers with moderate to severe asthma. Eur Respir J 1999, 14: 892-6.
19. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003, 58: 659-64.
20. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a

- risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004, 126: 59-65.
21. *Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al.* Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004, 24: 122-8.
22. *Vestbo J, Lange P.* Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 329-32.
23. *Sutherland ER, Cherniack RM.* Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004, 350: 2689-97.

*Αλληλογραφία:*

Α. Σιχλετίδης  
Κ. Ντηλ 3  
546 23 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

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

## Το ινωδογόνο και τα D-dimers σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με ή χωρίς πολυερυθραιμία

Γ. Ηλονίδης<sup>1</sup>, Γ. Ανωγειανάκης<sup>2</sup>, Ε. Μανδαλά<sup>1</sup>, Ι. Γιαβάζης<sup>1</sup>,  
Ε. Θεοφιλογιαννάκος<sup>2</sup>, Π. Γλουφτσιός<sup>1</sup>, Α. Ανωγειανάκη<sup>2</sup>,  
Π. Τσεκούρα<sup>1</sup>, Κ. Αρβανιτάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Πνευμονολογικό-Αλλεργιολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Το ινωδογόνο είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και απελευθέρωσή της διαδραματίζει η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), παραγόμενη κατεξοχήν από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεροφόρων οδών και τα μακροφάγα. Τα D-dimers προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου συχνά ανιχνεύονται σε πνευμονική εμβολή, σε θρομβώσεις, σε κακοήθη νοσήματα και σε βαριές λοιμώξεις του αναπνευστικού. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση του ινωδογόνου και των D-dimers σε άτομα με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με ή χωρίς δευτεροπαθή πολυερυθραιμία και χωρίς εμφανή κλινικοεργαστηριακή εικόνα λοίμωξης. Μελετήθηκαν 88 άτομα με ΧΑΠ, 68 άνδρες και 20 γυναίκες μέσης ηλικίας 71,4±8,8 έτη. Τα 27 άτομα, 18 άνδρες και 9 γυναίκες μέσης ηλικίας 68,2±4,6 έτη παρουσίαζαν πολυερυθραιμία (μέση τιμή Ht για τους άνδρες 50,4±1,4% και στις γυναίκες 45,6±0,8%). Στα 61 άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία η μέση τιμή της FVC ήταν 2,22±0,43 lt, του FEV<sub>1</sub> 1,46±0,5 lt, του δείκτη Tiffeneau 56,6±8,2, της PaO<sub>2</sub> 71±4,6 mmHg, της

PaCO<sub>2</sub> 43,1±3,2 mmHg, του pH 7,36±0,02 και των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 31,1±4,13 mmol/lt. Στα 27 άτομα με πολυερυθραιμία η μέση τιμή της FVC ήταν 1,96±0,23 lt, του FEV<sub>1</sub> 1,40±0,16 lt, του δείκτη Tiffeneau 53,4±7,4, της PaO<sub>2</sub> 63±3,6 mmHg, της PaCO<sub>2</sub> 46,2±3,7 mmHg, του pH 7,35±0,03 και των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 33,2±5,12 mmol/lt. Η μέση τιμή του ινωδογόνου στα άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία για τους άνδρες ήταν 334±84 mg/dl και στις γυναίκες 310±34 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 250 mg/dl). Στα άτομα με πολυερυθραιμία η μέση τιμή του ινωδογόνου στους άνδρες ήταν 392±47 mg/dl και στις γυναίκες 341±40 mg/dl. Η μέση τιμή των D-dimers στα άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία ήταν 391±61 mg/dl στους άνδρες και 371±36 mg/dl στις γυναίκες (φυσιολογικές τιμές 300 mg/dl). Στα άτομα με πολυερυθραιμία η μέση τιμή των D-dimers στους άνδρες ήταν 446±54 mg/dl και στις γυναίκες 400±79 mg/dl. Συμπερασματικά, στα άτομα με ΧΑΠ με ή χωρίς πολυερυθραιμία διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές ινωδογόνου και D-dimers και ιδιαίτερα στα άτομα με πολυερυθραιμία. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 209 - 214.*

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι η νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από μειωμένη βατότητα των αεραγωγών, η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Αυτή η απόφραξη είναι συνήθως προοδευτικά επιδεινούμενη και σχετίζεται με φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμό-

νων σε τοξικά σωματίδια.<sup>1</sup>

Οι παροξυσμοί της ΧΑΠ που είναι αιτία συχνών εισαγωγών και νοσηλείας στο νοσοκομείο οφείλονται σε ποικίλα αίτια, όπως οι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, η μόλυνση του περιβάλλοντος και σχετίζονται άμεσα με τη φλεγμονή του





**Πίνακας 2.** Ασθενείς με ΧΑΠ με πολυερυθραιμία

Ασθενείς (27)		FVC (lt)	FEV1 (lt)	Δείκτης Tiffeneau	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Ht (%)
Άνδρες (18)	Μέση τιμή	1,96	1,40	53,4	63	46,2	7,35	33,2	50,4
Γυναίκες (9)	SD	0,23	0,16	7,4	3,6	3,7	0,03	5,12	1,4
									45,6
									0,8

392±47 mg/dl και στις γυναίκες 341±40 mg/dl, p<0,05 (Πίν. 4). Η μέση τιμή των D-dimers στα άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία ήταν 391±61 mg/dl στους άνδρες (φυσιολογικές τιμές έως 300 mg/dl), p<0,05 και στις γυναίκες 371±36 mg/dl, p<0,05 (Πίν. 5). Στα άτομα με πολυερυθραιμία η μέση τιμή των D-dimers στους άνδρες ήταν 446±54 mg/dl, p<0,05 και στις γυναίκες 400±79 mg/dl, p<0,05 (Πίν. 6).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σημαντικός παράγοντας επιδείνωσης της ΧΑΠ είναι η εμμένουσα φλεγμονή των αεροφόρων οδών και βέβαια ιδιαίτερη σημασία έχει ο βαθμός της φλεγμονής και η διαχρονική παρουσία αυτής<sup>6</sup>.

Είναι τεκμηριωμένο ότι η φλεγμονή του βρογχικού επιθηλίου είναι η εστία παραγωγής κυτταροκινών και χυμοκινών<sup>18,19</sup>. Η παραγωγή κυτταροκινών και χυμοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες δρα παρεμβατικά στην παραγωγή μεσολαβητών από τους πληθυσμούς των λευκοκυττάρων<sup>18</sup>. Ακόμη οι κυτταροκίνες και οι χυμοκίνες συμβάλλουν στη συντήρηση της φλεγμονής και η εμμένουσα φλεγμονή πιθανόν να προάγει την παραγωγή της IL-6 που δρα διεγερτικά στον σχηματισμό του ινωδογόνου από τα ηπατοκύτταρα.

**Πίνακας 3.** Τιμές ινωδογόνου στους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία

Ασθενείς (61)	Μέση τιμή (mg/dl)	SD
Άνδρες (50)	334	84
Γυναίκες (11)	310	34

**Πίνακας 5.** Τιμές των D-dimers στους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία

Ασθενείς (61)	Μέση τιμή (mg/dl)	SD
Άνδρες (50)	391	61
Γυναίκες (11)	371	36

Είναι γενικά αποδεκτός ο ρόλος των λευκοκυττάρων και μακροφάγων στη φλεγμονή των αεροφόρων οδών<sup>7</sup>. Η φλεγμονώδης διέγερση των μακροφάγων μέσω πολύπλοκων μηχανισμών οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή IL-6, η οποία στη συνέχεια επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξειάς φάσης και μεταξύ αυτών και ινωδογόνου από τα ηπατοκύτταρα. Έτσι το ινωδογόνο συμπεριφέρεται ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης. Συνεπώς, αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα αποτελεί μέρος της φλεγμονώδους απάντησης. Έχει διαπιστωθεί ότι όχι μόνον τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα αυξάνονται στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με ΧΑΠ, αλλά αυξάνεται και ο απόλυτος αριθμός των λευκοκυττάρων<sup>7</sup>.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνεται να υπάρχει αναμφισβήτητα σημαντική αύξηση του ινωδογόνου και των D-dimers (p<0,05) και στις δύο ομάδες των ασθενών, τόσο στα άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία, όσο και στα άτομα με ΧΑΠ και πολυερυθραιμία και ιδιαίτερα στη δεύτερη ομάδα. Η αύξηση αυτή δε συσχετίστηκε με το βαθμό της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, αφού οι μέσες τιμές των δυναμικών λειτουργικών δοκιμασιών δεν παρουσίαζαν σημαντική απόκλιση μεταξύ τους.

Η ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ και πολυερυ-

**Πίνακας 4.** Τιμές ινωδογόνου στους ασθενείς με ΧΑΠ και πολυερυθραιμία

Ασθενείς (27)	Μέση τιμή (mg/dl)	SD
Άνδρες (18)	392	47
Γυναίκες (9)	341	40

**Πίνακας 6.** Τιμές των D-dimers στους ασθενείς με ΧΑΠ και πολυερυθραιμία

Ασθενείς (27)	Μέση τιμή (mg/dl)	SD
Άνδρες (18)	446	54
Γυναίκες (9)	400	79

θραιμία παρουσίαζε μεγαλύτερη υποξυγοναιμία. Επισημαίνεται ότι τα άτομα με ΧΑΠ και πολυερυθραιμία είχαν για περισσότερα χρόνια τη νόσο αυτή. Η διαχρονική υποξυγοναιμία πιθανόν να συνέβαλε στη μεγαλύτερη αύξηση των τιμών του ινωδογόνου και των D-dimers.

Η πλειονότητα των ασθενών ήταν πρώην καπνιστές. Είναι αναμφισβήτητη η ενοχή του καπνού στην παθογένεια της ΧΑΠ και της φλεγμονής των αεροφόρων οδών. Φαίνεται ότι τη μεγαλύτερη επίδραση του καπνού δέχονται τα φαγοκύτταρα που παράγουν IL-6 που επηρεάζει την παραγωγή του ινωδογόνου<sup>20</sup>. Ακόμη από τα μακροφάγα των καπνιστών παράγονται χυμοκίνες όπως η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη MCP<sup>11,21</sup>.

Η πλειονότητα των ατόμων της μελέτης, όπως αναφέρθηκε ήταν πρώην καπνιστές. Από παρατηρήσεις φαίνεται ότι η διακοπή του καπνίσματος με διάρκεια περισσότερο από 5 χρόνια επηρεάζει ακόμη τη λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων<sup>22</sup>. Από τα άτομα της μελέτης μας οι 19 ήταν μη καπνιστές. Προφανώς στα άτομα αυτά υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες συντήρησης της φλεγμονής, όπως περιβαλλοντικοί παράγοντες, παλαιές λοιμώξεις κλπ. Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν ασθενείς με λοιμώξεις και παροξυσμό της ΧΑΠ. Ασθενείς με συχνούς παροξυσμούς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα IL-6 και IL-8 συγκριτικά με άτομα δίχως συχνούς παροξυσμούς<sup>23</sup>.

Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου παρατήρησαν οι Vedzicha και συν.<sup>24</sup> σε άτομα με ΧΑΠ δίχως παροξυσμό, που αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο στον παροξυσμό. Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν άτομα με λοίμωξη και με αυξημένο τον αριθμό λευκοκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων.

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε επίσης αυξημένη τιμή των D-dimers τόσο στα άτομα με ΧΑΠ χωρίς πολυερυθραιμία, όσο και στα άτομα με ΧΑΠ και πολυερυθραιμία. Η παρατήρησή μας εστιάζεται στην ταυτόχρονη αύξηση του ινωδογόνου και των D-dimers και ιδιαίτερα στα άτομα με πολυερυθραιμία, με συνέπεια και την αυξημένη τιμή των D-dimers, αφού αυτά αποτελούν προϊόντα αποδόμησης του ινωδογόνου. Οι ασθενείς με ΧΑΠ όχι μόνον εμφανίζουν συχνότερα θρομβώσεις στα πνευμονικά αγγεία με δυσκολίες στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής<sup>25</sup>, αλλά και αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα περίπου δύο με τρεις φορές<sup>26</sup>. Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και D-dimers σε άτομα με

ΧΑΠ ανακοινώθηκαν και από τους Alessandri και συν.<sup>27</sup>. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η επίκτητη υπερινωδογοναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια<sup>28,29</sup>. Η χρόνια συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής<sup>30</sup> (μεταξύ αυτών και του ινωδογόνου) μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτής της επίκτητης προθρομβωτικής κατάστασης. Πιθανόν να χρειάζεται μακροχρόνια χορήγηση θρομβοπροφυλακτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς, που θα τεκμηριωθεί με μελέτες.

Συμπερασματικά τα άτομα με ΧΑΠ και ιδιαίτερα αυτά με πολυερυθραιμία παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου και των D-dimers και χρειάζονται μελέτες για περαιτέρω ερμηνεία των παρατηρήσεων.

## ABSTRACT

**Ilonidis G, Anogianakis G, Mandala E, Giavazis I, Theofilogiannakos E, Glouftsiotis P, Anogianaki A, Tsekoura P, Arvanitakis C. Fibrogen and D-dimers in chronic obstructive pulmonary disease patients with or without secondary erythrocytosis. *Hell Iatr* 2004, 70: 209-214.**

The objective of this study is the evaluation of fibrogen and D-dimers values in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), with or without secondary erythrocytosis. We studied 88 subjects with COPD, 68 men and 20 women with mean age 71.4±8.8 yrs. Of the 88, 27 individuals, 18 men and 9 women presented with secondary erythrocytosis. Mean Ht was 50.4±1.4% for men and 45.6±0.8% for women. The 61 subjects with COPD without secondary erythrocytosis presented the following mean values: FVC 2.22±0.43 lt, FEV1 1.46±0.5 lt, Tiffeneau index 56.6±8.2, PaO<sub>2</sub> 71±4.6 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 43.1±3.2 mmHg, pH 7.36±0.02 and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 31.1±4.13 mmol/lt. In 27 subjects with COPD and secondary erythrocytosis the mean values were: FVC 1.96±0.23 lt, FEV1 1.40±0.16 lt, Tiffeneau index 53.4±7.4, PaO<sub>2</sub> 63±3.6 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 46.2±3.7 mmHg, pH 7.35±0.03 and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 33.2±5.12 mmol/lt. The mean values of fibrogen in patients with COPD without erythrocytosis for men was 334±84 mg/dl and 310±34 mg/dl for women (normal values 250 mg/dl). In subjects with secon-

dary erythrocytosis the mean values of fibrogen was  $392 \pm 47$  mg/dl for men and  $341 \pm 40$  mg/dl for women. The mean values of D-dimers in subjects with COPD without secondary erythrocytosis was  $391 \pm 61$  mg/dl for men and  $371 \pm 36$  mg/dl for women (normal values 300 mg/dl). In subjects with secondary erythrocytosis the mean values of D-dimers was  $446 \pm 54$  mg/dl for men and  $400 \pm 79$  mg/dl for women. In conclusion, subjects with COPD, with or without secondary erythrocytosis present with increased levels of fibrogen and D-dimers especially in subjects with secondary erythrocytosis.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverly PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 1256-76.
2. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002, 121: 136-41.
3. Patel IS, Seemungal TA, Wilks MSJ, Donaldson GL, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002, 57: 759-64.
4. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002, 347: 465-71.
5. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004, 23: 685-91.
6. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 105-10.
7. Oudijk EJD, Lammers JWJ, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003, 22 (Suppl 46): 5-13.
8. O' Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Care Med* 1997, 155: 852-7.
9. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F Filley Lecture *Chest* 2000, 117: 251-60.
10. Shapiro SD. The macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 529-32.
11. Sato E, Koyama S, Takamizawa A, et al. Smoke extract stimulates lung fibroblasts to release neutrophil and monocyte chemotactic activities. *Am J Physiol* 1999, 277: 1149-57.
12. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002, 121: 156-9.
13. Churg A, Zay K, Shay S, et al. Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown requires both neutrophils and macrophage metalloelastase in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, 27: 368-74.
14. Perk CS, Chung SW, Ki SY, et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 1162-8.
15. Gabay C, Kushner J. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999, 340: 448-54.
16. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 1008-11.
17. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. ERS Consensus Statement Optimal assessment and management in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995, 8: 1398-420.
18. Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol* 2001, 79: 160-4.
19. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000, 18 (Suppl 34): 50-9.
20. Eliason M. The epidemiology of fibrinogen and fibrinolysis. Determinants of plasma fibrinogen levels and fibrolytic variables in the population of northern Sweden. Umea: Umea University Medical Dissertations 1995, 42-54.
21. Masubuchi T, Koyama S, Sato E, et al. Smoke extract stimulates lung epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Pathol* 1998, 153: 1903-12.
22. Van Tiel E, Peeters PH, Smit HA, et al. Quitting smoking may restore haematological characteristics within five years. *Ann Epidemiol* 2002, 12: 378-88.
23. Rhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000, 55: 114-20.
24. Vedziche JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paaul EA, Donaldson GC, Bhowmik A. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000, 84: 210-5.
25. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002, 41(3): 181-5.
26. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease in increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003, 107(11): 1514-9.
27. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP,

- Cordova C.* Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. *Thromb Haemost* 1994, 72: 343-6.
28. *Cook NS, Ubbel D.* Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *TIPS* 1990, 11: 444.
29. *Eber B, Schumacher M.* Fibrinogen, its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993, 19: 104.
30. *Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004, 59(7): 574-80.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Ηλονίδης  
Δημοκρατίας 53 – Πανόραμα  
552 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

G. Itonidis  
Dimokratias 53 – Panorama  
552 36 Thessaloniki  
Greece

## Ελκώδης κολίτιδα: Επιπλοκές και λειτουργική έκβαση της ειλεοληκυθοπρωκτικής αναστόμωσης (εμπειρία 15-ετίας)

Β. Νάτσικας, Χ. Σέμογλου, Κ. Τρυγώνης, Ι. Μικρού, Ε. Γιαννούλης, Β. Δαλαΐνας

Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη  
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η ειλεοληκυθοπρωκτική αναστόμωση (ΕΛΠΑ) έχει πλέον καταστεί εγχείρηση εκλογής για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Σκοπός της εργασίας είναι η έκθεση της 15-ετούς εμπειρίας από την εγχείρηση στην Α' Χειρουργική Κλινική του ΑΠΘ. Είκοσι οκτώ ασθενείς με ΕΚ υποβλήθηκαν επείγοντως (9 ασθενείς) ή εκλεκτικά (19 ασθενείς) σε ΕΛΠΑ με παρεμβολή διελικτικής ισοπερισταλτικής Η (10 ασθενείς) ή ανισοπερισταλτικής J (10 ασθενείς). Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν οι επιπλοκές (περιτονίτιδα, πυελική σήψη, εντερική απόφραξη, συρίγγια, στένωση ΕΛΠΑ) και αξιολογήθηκε η λειτουργική έκβαση της ειλεοληκύθου επανειλημμένα δύο και πλέον χρόνια μετά την έναρξη λειτουργίας της. *Αποτελέσματα.* Δύο ασθενείς κατέληξαν. Σοβαρές επιπλοκές αναπτύχθηκαν σε 15 (53,6%) ασθενείς. Ένα ή περισσότερα, επεισόδια ληκυθίτιδας & εντερικής απόφραξης αντίστοιχα εμφάνισαν 8 ασθενείς (30,8%) και συρίγγια 7 (26,9) ασθενείς. Στένωση της ΕΛΠΑ διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς (30,8%). Δέκα ασθενείς (38,5% έχουν λιγότερες από

5 κενώσεις & άλλοι 12 ασθενείς (46,2%) 6-7 κενώσεις στο 24ωρο. Καμία ή 1-2 νυκτερινές κενώσεις είχαν 12 ασθενείς (46,2%), μια νυκτερινή κένωση 7 (26,9%) ασθενείς. Πλήρης εγκράτεια ή 1-2 επεισόδια μικρής διαφυγής στο 24ωρο εμφανίζουν 17 ασθενείς (65,4%). Καμία νυκτερινή ακράτεια ή 1-2 επεισόδια νυκτερινής ακράτειας την εβδομάδα εμφανίζουν 21 ασθενείς (80,8%). Όλοι οι ασθενείς διατήρησαν την ικανότητα διάκρισης του ληκυθικού περιεχομένου και 24 ασθενείς (92,3%) την ικανότητα αναβολής κένωσης. Η γενετήσια λειτουργία διατηρήθηκε ακέραιη σε όλους τους άνδρες και 2 γυναίκες εμφάνισαν υπογονιμότητα. Σε 2 ασθενείς (7,7%) αφαιρέθηκε η λήκυθος λόγω σοβαρής δυσλειτουργίας. Συμπεραίνεται ότι η ΕΛΠΑ αποτελεί ασφαλή σφιγκτηροσωστική εγχείρηση για την ΕΚ με χαμηλή θνητότητα, αλλά με μεγάλη νοσηρότητα και εξασφαλίζει στο πλείστο των ασθενών ικανοποιητική ποιότητα ζωής χωρίς στομία.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 215 - 223.*

Η ΕΛΠΑ αποτέλεσε στη δεκαετία του 1980 επαναστατική θεραπευτική προσέγγιση της ΕΚ και της οικογενούς πολυποδιάσης<sup>1-3</sup>. Εκριζώνει τη νόσο διατηρώντας ακέραιο τον πρωκτικό σφιγκτηριακό μηχανισμό, συνοδεύεται όμως από σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να επηρεάσουν

αρνητικά την λειτουργική έκβαση<sup>4-7</sup>. Η συχνότητα των επιπλοκών, που αναφερόταν στις αρχικές δημοσιεύσεις<sup>5,8-11</sup>, ελαττωθεί έχει με την αυξανόμενη εμπειρία<sup>6-10,12,13</sup> και η λειτουργική έκβαση, έχει βελτιωθεί με την τροποποίηση των τεχνικών και την επινόηση νέων τύπων ληκυθών.

Παρά την πρόοδο όμως οι σοβαρές επιπλοκές (πυελική σήψη, εντερική απόφραξη, ληκυθίτιδα) παραμένουν ακόμη υψηλές<sup>5,7,14-18</sup>. Αντικείμενο της μελέτης είναι η καταγραφή των επιπλοκών και η αξιολόγηση της απώτερης λειτουργικής έκβασης της ΕΛΠΑ με παρεμβολή διελκτικής ισοπερισταλτικής Η και ανισοπερισταλτικής J ειλεοληκύθου που έγινε σε 28 ασθενείς με ΕΚ από την ίδια χειρουργική ομάδα.

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά την περίοδο 1985-1999 είκοσι οκτώ ασθενείς με ΕΚ υποβλήθηκαν σε ΕΛΠΑ. Σε ασθενείς (31,1%) ήταν σε 19 ασθενείς (67,9%) σε 10 ασθενείς έγινε εκλεκτική ορθοκολοτομή και ΕΛΠΑ με παρεμβολή ισοπερισταλτικής Η και σε 18 ασθενείς με παρεμβολή ανισοπερισταλτικής J ειλεοληκύθου. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά την εγχείρηση ήταν 36 έτη<sup>12-56</sup> (Πίν. 1) και η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 4 έτη. Σημειώνεται ότι το τρίτο των ασθενών (32,1%) χειρουργήθηκε επειγόντως για τοξικό megacolon. Η τεχνική της εγχείρησης έχει ήδη δημοσιευτεί εκτενώς<sup>19</sup>. Κρίνεται όμως απαραίτητο να αναφερθεί ότι σε όλους τους ασθενείς έγινε διαπρωκτική εκτομή του ανωτέρου πρωκτικού βλεννογόνου και προσωρινή προστατευτική ειλεοστομία, που συγκλείονταν 2-3 μήνες μετά την εγχείρηση. Μετεγχειρητικά καταγράφονταν οι επιπλοκές, άμεσες (εντός 30 ημερών) και απώτερες (μέχρι το 2002). Καταγραφόταν επίσης για τους 26 επιζήσαντες ασθενείς ή ληκυθοπρωκτική λειτουργία, όπως η συχνότητα κενώσεων και ακράτειας, η ικανότητα ελέγχου της κένωσης, η ικανότητα «αναγνώρισης» (διάκρισης αερίων - κοπράνων) του ληκυθικού περιεχομένου, οι τυχόν διαιτητικοί περιορισμοί ή αντιδιαρροϊκή φαρμακοχορησία και τυχόν γενετήσια διαταραχή. Τα στοιχεία της ληκυθοπρωκτικής λειτουργίας συλλέγονταν από την τακτή κλινική εξέταση

του ασθενή και με την συμπλήρωση από τον ίδιο ειδικού εντύπου χρονολογικής καταγραφής κενώσεων και ακράτειας για μία εβδομάδα. Από τα στοιχεία αυτά εξάγονταν οι μέσες τιμές<sup>19</sup>.

Οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε 2 ομάδες με βάση τον χρόνο εγχείρησης και τον τύπο της ληκύθου, με στόχο την διερεύνηση του ρόλου της παρόδου του χρόνου με την αυξανόμενη εμπειρία και του τύπου της ληκύθου στη διαμόρφωση της τελικής λειτουργικής έκβασης. Στην πρώτη ομάδα περιλήφθηκαν 15 ασθενείς, που χειρουργήθηκαν μεταξύ 1985-1992 και στην δεύτερη ομάδα 13 ασθενείς που χειρουργήθηκαν μεταξύ 1993-1999.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έγινε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή στο Τμήμα Εφαρμοσμένης Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Μακεδονίας. Η σημαντικότητα των αποτελεσμάτων συγκρίθηκε μεταξύ των δύο ομάδων, πρώτων και τελευταίων ασθενών, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Student's t-test. Ο έλεγχος ανεξαρτησίας των δύο ομάδων έγινε με την κατανομή  $\chi^2$ . Η τιμή  $p < 0,05$  θεωρήθηκε σημαντική.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

**Θνητότητα – Επιπλοκές:** Δύο ασθενείς (7,1%) της πρώτης σειράς, που χειρουργήθηκαν επειγόντως για τοξικό megacolon, κατέληξαν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Η πρώτη περίπτωση ήταν άνδρας 42 ετών που χειρουργήθηκε επειγόντως σε βαριά σπητική κατάσταση, κατέληξε από σπητική καταπληξία η δεύτερη περίπτωση, γυναίκα 32 χρόνων, κατέληξε από περιτονίτιδα και σπητική θρομβοφλεβίτιδα. Πρώιμες επιπλοκές αναπτύχθηκαν σε 9 (32,1%) ασθενείς (Πίν. 2). Στις σοβαρότερες περιλαμβάνονται η αιμορραγία της ληκύθου και η μερική διάσπαση της ΕΛΠΑ, που αντιμετωπίστηκαν

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά 28 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε ΕΛΠΑ

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς		Σύνολο 28
	Πρώτη περίοδος (N 15) 1985-1992	Δεύτερη περίοδος (N 13) 1993-1999	
Μέση ηλικία (έτη)	35,2 (12-56)*	37,6 (18-55)	36,3
Φύλο: Άνδρες / Γυναίκες	9/6	8/5	17/11
Διάρκεια νόσου (έτη)	4,2 (1-12)*	4,1 (2-8)	4
Ένδειξη εγχείρησης:			
Τοξικό megacolon	6 (40,0)	3 (28,1)	9 (32,1)
Ανθεκτική νόσος	8	10	18* (64,3)
Αιμορραγία	1	–	1 (3,6)
Τύπος ειλεοληκύθου:			
Ισοπερισταλτική Η	10	–	10
Ανισοπερισταλτική J	4	14	18
Μέση παρακολούθηση (έτη)	11,4 (8-16)**	5,2 (3-8)	7,6 (3-16)

\* Οι δύο ομάδες δε διαφέρουν ως προς την ηλικία και τη διάρκεια της νόσου, διαφέρουν όμως ως προς το χρόνο παρακολούθησης ( $p < 0,025$ )

\*\* Συνυπήρχε δυσπλασία

**Πίνακας 2.** Επιπλοκές μετά από ΕΛΠΑ. Σύγκριση των δύο περιόδων

Επιπλοκές <sup>+</sup> Α) Πρώιμες (N 28)	Ασθενείς		Σύνολο (N 28)
	Πρώτη περίοδος (N 15)	Δεύτερη περίοδος (N 13)	
Αιμορραγία ληκύθου	-	1 (7,7)	1 (3,6)
Περιτονίτιδα - σηψαιμία	2 (13,3)	0	2 <sup>++</sup> (7,1)
Μερική διάσπαση ΕΛΠΑ	2 (13,3)	1 (7,7)	3 (10,7)
Περιληκυθικό απόστημα	2 (13,3)	1 (7,7)	3 (10,7)
Ληκυθοκολπικό συρίγγιο	1	-	1
<b>Β) Απώτερες (N 26)</b>	<b>(N 13)</b>	<b>(N 13)</b>	<b>Σύνολο 26</b>
Σύγκαμψη ληκύθου	1	-	1 (3,8)
Εντερική απόφραξη <sup>+++</sup>	4 (30,8)	4 (30,8)	8 (30,8)
Περιπρωκτικό απόστημα – συρίγγιο	2	2	4 (15,4)
Ληκυθοδερματικό συρίγγιο	1	2	3 (11,5)
Ληκυθίτιδα	5	3	8 (30,8)
Στένωση ΕΛΠΑ	5	3	8 (30,8)

<sup>+</sup> Σε πολλούς ασθενείς περισσότερες από μία επιπλοκές

<sup>++</sup> Σε έναν ασθενή υπήρχε επιπλοκή κατά την εγχείρηση

<sup>+++</sup> Σε 6 ασθενείς πολλά επεισόδια, ένας ασθενής χειρουργήθηκε

Οι επιπλοκές στο σύνολό τους στις δύο ομάδες δε διαφέρουν σημαντικά ( $p > 0,05$ ).

επιτυχώς διαπρωκτικά με απολίνωση και επανασυρραφή της ΕΛΠΑ αντίστοιχα και η ενδοπυελική (περίληκυθική) αποστήματοποίηση (9 ασθενείς) που παροχετεύθηκε εξωπεριτοναϊκά. Σε μια νεαρή ασθενή διαπιστώθηκε ληκυθοκολπικό συρίγγιο που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με παράταση της λειτουργίας της ειλεοστομίας<sup>20</sup>.

Από τις σοβαρότερες απώτερες επιπλοκές (Πίν. 2) ήταν η απόφραξη του λεπτού εντέρου, που διαπιστώθηκε σε 8 (30,8%) ασθενείς ισότιμα και στις 2 ομάδες και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, εκτός από ένα ασθενή που χειρουργήθηκε (συμφυσιόλυση).

Συχνή, σχετικά, αλλά και επαναλαμβανόμενη στον ίδιο ασθενή, ήταν η ληκυθίτιδα, που αναπτύχθηκε σε 8 (30,8%) και αντιμετωπίστηκε συντηρη-

τικά με μετρονιδαζόλη και αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Περιπρωκτικά αποστήματα-συρίγγια αναπτύχθηκαν σε 4 ασθενείς (15,4%) και αντιμετωπίστηκαν με διάνοιξη τα αποστήματα και με βραδέως διατέμνοντα περιβροχισμό τα συρίγγια. Στένωση της ΕΛΠΑ διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς και αντιμετωπίστηκε με διαπρωκτική διαστολή (δακτυλική και κηρία Hegar).

**Λειτουργία ειλεοληκύθου.** Η λειτουργική έκβαση αξιολογήθηκε σε 26 ασθενείς (Πίν. 3-6) δύο και περισσότερα χρόνια μετά την εγχείρηση. Μέση συχνότητα των κενώσεων στο 24ωρο (Πίν. 3) ήταν 6,6 για τους πρώτους και 5,3 για τους τελευταίους ασθενείς. Μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων ήταν 5 και 4,5 για τους πρώτους και τελευταίους ασθενείς αντίστοιχα, μέση δε νυκτερινή συ-

**Πίνακας 3.** Λειτουργική έκβαση των ασθενών στις δύο περιόδους

Παράμετροι ποσοτικές	Πρώτη περίοδος	Δεύτερη περίοδος	p	Σύνολο 26
Μέση συχνότητα κενώσεων (N):				
24 ώρου	6,6 (3,7-10,8)	5,3 (3-11)	0,076	6,0 (3,9-10,8)
ημέρας	5 (3,5-7,8)	4,5 (3-6)	0,029	4,8 (3-8)
νύκτας	1,2 (0,1-3,4)	0,8 (0-1,5)	0,258	1 (0-3,4)
Ακράτεια + 24ώρου	1,6 (0-4,8)	0,5 (0-1,5)	0,01	1 (0-4,7)

+ 0 = Καμμία, <1 = λιγότερες από δύο την εβδομάδα, 1 = μία φορά,

>1 = περισσότερο από μία φορά

Οι δύο ομάδες διαφέρουν σημαντικά μόνον ως προς τις κενώσεις της ημέρας

**Πίνακας 4.** Συχνότητα κενώσεων και ακράτειας στους ασθενείς των δύο περιόδων με ΕΛΠΑ

Κενώσεις 24ωρου (N)	Πρώτη περίοδος	Δεύτερη περίοδος	p	Σύνολο 26 ασθενείς
A. ≤5	4 (30,7)	6 (46,2)	0,030	10 (38,5)
B. 6-7	5 (38,5)	7 (53,8)		12 (46,2)
Γ. >7-9	2 (15,8)	-		2 (7,7)
Δ. >9	2 (15,8)	-		2 (7,7)
<b>Κενώσεις νύκτας (N)</b>				
0: (καμία)	1 (7,7)	2 (15,4)	ns	3 (11,6)
<1 (1-2 την εβδομάδα)	5 (38,5)	4 (30,8)		9 (34,6)
1 (1 κάθε νύκτα)	2 (7,7)	5 (38,5)		7 (26,9)
>1 (περισσότερες από 1 τη νύκτα)	5 (38,5)	2 (15,4)		7 (26,9)
<b>Ακράτεια 24ώρου</b>				
0 (καμία)	3 (15,4)	5 (38,4)	0,233	8 (30,8)
<1 (1-2 την εβδομάδα)	5 (38,4)	4 (30,8)		9 (34,6)
1 (1 στο 24ωρο)	1 (7,6)	1 (7,7)		2 (7,7)
>1 (επάνω από 1 στο 24ωρο)	4 (38,4)	3 (23,1)		7 (27,9)
<b>Ακράτεια νυκτερινή</b>				
0 (καμία)	2 (15,4)	6 (46,2)	0,147	8 (30,8)
<1 (1-2 την εβδομάδα)	7 (53,9)	6 (46,2)		13 (50)
1 (1 κάθε νύκτα)	2 (15,4)	1 (7,6)		3 (11,5)
>1 (πάνω από 1 κάθε νύκτα)	2 (15,4)	-		2 (15,4)

Σχόλιο στατιστικής, ns: no significant (όχι σημαντική).

**Πίνακας 5.** Ποιότητα ζωής. Σύγκριση των δύο περιόδων

Παράμετροι ποιοτικές	Πρώτη περίοδος	Δεύτερη περίοδος	Σύνολο
Αναβολή κένωσης > 30 min. Ασθενείς (N)	N: 11 (84,6)	N: 13 (100)	N: 24 (92,3%)
Χρήση αντιδιαρροικών: Ασθενείς (N)			
καμία	9 (69,2)	10 (76,9)	19 (73,1)
σπάνια	4 (30,8)	3 (23,1)	7 (26,9)
Διαιτητικοί περιορισμοί Ασθενείς (N)			
κανένας	7 (53,8)	8 (61,5)	15 (57,7)
ολίγοι	6 (46,2)	5 (38,5)	11 (42,3)
Περιπρωκτικός ερεθισμός Ασθενείς (N)	3 (23,1)	2 (15,4)	5 (19,2)
Γενετήσια λειτουργία Ασθενείς (N)			
άθικτη	10 (76,9)	13 (100)	23 (88,5)
υπογονιμότητα +	2 (15,4)	-	2 (15,4)
παλίνδρομη	1	-	1
εκσπεράτωση			

( ): % ποσοστό

+ Δύο νεαρές γυναίκες με εξωσωματική γονιμοποίηση

χνότητα ήταν 1,2 και 0,8 αντίστοιχα. Λεπτομερέστερη καταγραφή κενώσεων και ακράτειας παρέχεται στον πίνακα 4, στον οποίο διαπιστώνεται ότι στο 24ωρο 38,5% των ασθενών έχει μέχρι 5 κενώσεις, και 46,2% των ασθενών 6-7 κενώσεις, με σημαντική υπεροχή των τελευταίων έναντι των πρώτων ασθενών. Δώδεκα ασθενείς (46,2) δεν έχουν καμία (3 ασθενείς) ή έχουν 1-2 νυκτερινές κενώσεις την εβδομάδα και 7 ασθενείς (26,9%) έχουν περισσότερες από 1 κενώσεις κάθε νύκτα. Η δια-

φορά δεν είναι σημαντική.

**Κατάσταση εγκράτειας** (Πίν. 4). Σχεδόν το τρίτο των ασθενών (30,7%) σε ολόκληρο το 24ωρο διατηρεί πλήρη εγκράτεια και το ποσοστό είναι συγκριτικά μεγαλύτερο στους τελευταίους ασθενείς (38,4%) έναντι 15,4%. Εννέα ασθενείς (34,6%) εμφανίζουν 1-2 επεισόδια μικρής νυκτερινής διαφυγής (κηλίδωσης) την εβδομάδα χωρίς διαφορά μεταξύ πρώτων και τελευταίων ασθενών, ενώ το υπόλοιπο τρίτο (34,6%) εμφανίζει ένα ή περισσό-



**Πίνακας 6.** Ποιότητα ζωής σε σχέση με τον τύπο της ληκύθου

	Λήκυθος Η (N 10)	Λήκυθος J (N 16)	Σύνολο
Κενώσεις 24ώρου	6,2	5,4	5,8
Κενώσεις νύκτας + Ακράτεια 24ώρου +	1,5	0,8	2,3
Ακράτεια νύκτας +	1,7	0,5	2,2
Έλεγχος κένωσης +	1,3	0,3	1,6
Έλεγχος κένωσης > 30 min. (N)	8	15 (93)	23
Διάκριση αερίων - κοπράνων: πλήρης (N)	10 (100)	16 (100)	88,4
Διαιτητικοί περιορισμοί: κανένας (N)	4 (40%)	11 (69)	57,7
Αντιδιαρροϊκά φάρμακα: κανένα (N)	3 (30%)	10 (62,5)	50
Γενετήσια λειτουργία: άθικτη	23	-	88,5
υπογονιμότητα	2++	-	
Παλίνδρομη εκσπερμάτωση	1	-	

+ : 0 = καμία, < 1 = λιγότερες από 2 την εβδομάδα, 1 = μία φορά, > 1 = περισσότερο από μία φορά

Οι δύο ομάδες δε διαφέρουν ως προς τον τύπο ληκύθου σε επίπεδο σημαντικότητας 5% (t-test 0,48,  $p < 0,635$ )

τερα επεισόδια ακράτειας (κηλίδωσης) κάθε νύκτα. Πλήρη νυκτερινή εγκράτεια εμφανίζουν 8 (30,8%) ασθενείς με σαφή υπεροχή των τελευταίων ασθενών. Ένα επεισόδιο ήπιας ακράτειας κάθε νύκτα εμφανίζουν 2 από τους πρώτους και ένας από τους τελευταίους ασθενείς. Οι διαφορές δεν είναι σημαντικές.

**Ποιότητα ζωής** (Πίν. 5). Η ικανότητα ελέγχου της κένωσης επάνω από 30 min υπάρχει σε 24 (92,3%) ασθενείς και η «αναγνώριση» του ληκνυτικού περιεχομένου σε όλους τους ασθενείς. 19 (73,1%) ασθενείς δεν κάνουν χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων και 15 (57,7%) ασθενείς δεν ακολουθούν διαιτητικό περιορισμό.

Σοβαρή περιπρωκτική διάβρωση εμφάνισαν 5 ασθενείς (19,2%) και σε 2 από αυτούς ήταν τόσο σοβαρή (έκζεμα) που συνέβαλε στην αφαίρεση της ληκύθου. Ένας άνδρας εμφάνισε παλίνδρομη εκσπερμάτωση και 2 γυναίκες υπογονιμότητα που αντιμετωπίστηκε με εξωσωματική γονιμοποίηση<sup>21</sup>.

Από την συνολική ληκνυθοπρωκτική λειτουργία 24 ασθενείς (92,3%) αισθάνονται πλήρως ικανοποιημένοι, κατανοώντας ότι απαλλάχθηκαν από δυννηκά επικίνδυνη νόσο, χωρίς το τίμημα της μόνιμης στομίας. Στους υπόλοιπους 2 ασθενείς (7,7%) η απογοήτευση από την πωγή λειτουργία της ληκύθου (πολλές κενώσεις, ακράτεια, περιπρωκτική διάβρωση) επέβαλε την αφαίρεση της ληκύθου.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπολογίζεται ότι περίπου 25%-30% των ασθενών με ΕΚ θα χρειαστούν τελικά χειρουργική θερα-

πεία, η οποία, πριν από 25 χρόνια, «προσφερόταν» ως έσχατο μέσο με την πρωκτοκολεκτομή, όταν η καλά σχεδιασμένη συντηρητική θεραπεία είχε αποτύχει. Ήταν, συνεπώς, επόμενο και κατανοητό οι ασθενείς να χειρουργούνται μάλλον καθυστερημένα με κακή θρέψη και να πάσχουν βαρύτατα, γεγονός που υποσημαίνεται στην παρούσα σειρά στην οποία 9 (από τους 28 ασθενείς (32,1%)) χειρουργήθηκαν για τοξικό μεγάλο. Από την δεκαετία του 1980 η χειρουργική θεραπεία προσφέρεται έγκαιρα γιατί, χάρη στην επινόηση και καθιέρωση της ολικής ορθοκολεκτομής με ειλεοληκνυθοπρωκτική αναστόμωση, προσφέρει εκτός από την επιβίωση, και καλή ποιότητα ζωής.

Με την πεποίθηση ότι οι πολύπλοκες, τρι- και τετραελικτικές S και W αντίστοιχα, λήκνυθοι δεν πλεονεκτούν έναντι των απλούστερων διελικτικών, που την ενστερνίζονται και άλλοι<sup>14,18,22,23</sup> κατασκευάστηκαν διελικτικές αρχικά Η και τελευταία J ειλεολήκνυθοι. Αποτελεί αρχή μας η διαπρωκτική τοποθέτηση καθετήρα μέσα στη λήκνυθο για την άμεση μετεγχειρητική αποσυμφόρηση αλλά και για την έγκαιρη πληροφόρηση πιθανής ενδοληκνυθικής αιμορραγίας, που επήλθε σ' ένα ασθενή μας (3,6%), όπως και σε άλλες σειρές<sup>7,18</sup>.

Ενδοπυελική (περιληκνυθική) σήψη αναπτύχθηκε σε 3 από τους 26 ασθενείς (11,5%) ποσοστό που βρίσκεται μέσα στα όρια (3% - 25%) και άλλων σειρών<sup>7,13,18</sup>. Η επιπλοκή αυτή αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εξωπεριτοναϊκή παροχέτευση, αλλά κατέληξε αργότερα σε ληκνυθοδερματικό συρίγγ-

γιο<sup>20</sup> σε 2 ασθενείς και σε περιληκθυτική ίνωση σε ένα ασθενή με συνέπεια δυσλειτουργία της ληκνύθου, οφειλόμενη προφανώς σε ελάττωση της προσαρμοστικότητας (compliance). Με την αυξανόμενη εμπειρία, όπως φαίνεται στην παρούσα σειρά (Πίν. 2) αλλά και σε άλλες σειρές<sup>5-7</sup> ελαττώνεται η συχνότητα της περιληκθυτικής σήψης, από την οποία, πρέπει να σημειωθεί, δεν προστατεύει η προσωρινή ειλεοστομία. Οι συγγραφείς της παρούσας σειράς, όπως και άλλοι<sup>6,7,15,18,22</sup>, εξακολουθούν να εγκαθιστούν ειλεοστομία με στόχο, εκτός των άλλων, και την ελάττωση των συνεπειών της περιληκθυτικής σήψης.

Η εντερική απόφραξη, η στένωση της ΕΛΠΑ και η ληκνυτίδα αποτέλεσαν τις συχνότερες επιπλοκές. Η απόφραξη του λεπτού εντέρου μετά από ΕΛΠΑ κυμαίνεται από 10% μέχρι 30%<sup>5,14,15,18,22</sup>. Οκτώ από 26 ασθενείς (30,8%) εμφάνισαν ένα ή περισσότερα επεισόδια που αντιμετώπιστηκαν συντηρητικά, εκτός από ένα ασθενή που υποβλήθηκε σε συμφυσιόλυση. Αναφέρεται ότι η συχνότητα της εντερικής απόφραξης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου<sup>7,23,26,27</sup>, γεγονός που δεν διαπιστώθηκε στην παρούσα σειρά, στην οποία δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ πρώτων και τελευταίων ασθενών με μέση παρακολούθηση 11,4 και 5,2 χρόνια αντίστοιχα.

Στένωση της ΕΛΠΑ διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς (30,8%), χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των πρώτων και των τελευταίων ασθενών και αντιμετώπιζόταν εύκολα με διαπρωκτική δακτυλική διαστολή και με προσεκτική εισαγωγή κτιρίων Hegar No 9. Ληκνυθοδερματικά συρίγγια αναπτύχθηκαν σε 3 ασθενείς (11,5%) και έχουν ήδη δημοσιευτεί<sup>20</sup>. Περιπρωκτικά αποστήματα-συρίγγια αναπτύχθηκαν σε 4 ασθενείς (15,4%), ποσοστό υψηλότερο από άλλες σειρές, στις οποίες η επιπλοκή εμφανίστηκε σε 3,1%<sup>18</sup> μέχρι 11%<sup>7</sup> των ασθενών. Πρέπει να αναφερθεί ότι είχαν έσω στόμιο στην ΕΛΠΑ και ότι αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με βραδέως διατέμνοντα περιβροχισμό, για να μη θιγεί η ακεραιότητα του, ληκνυθοπρωκτικού σφιγκτηριακού μηχανισμού<sup>7,13,14</sup>.

Από τις πρόσφατες δημοσιεύσεις φαίνεται ότι η «ληκνυτίδα», σοβαρή και άγνωστης ακόμα αιτιολογίας επιπλοκή, είναι συχνή, κυμαινόμενη από 8% - 48% των ασθενών με ΕΚ<sup>10,11,18,24</sup> και ότι εμφανίζεται όλο και συχνότερα με τη πάροδο του χρόνου<sup>5,6,10,11,23,24,25</sup>, γεγονός που δεν διαπιστώθη-

κε στην παρούσα σειρά, παρατηρήθηκε όμως, όπως και από άλλους<sup>5,6,7</sup> ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν την επιπλοκή μέσα στα 2 πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια παρουσιάζουν επεισόδια της επιπλοκής αργότερα.

Στην παρούσα μελέτη 24 (92,3%) ασθενείς διατηρούν ικανοποιητικά λειτουργούσα ληκνυθο 3-15 χρόνια μετά την ΕΛΠΑ (μέση παρακολούθηση 7,5 χρόνια). Δέκα ασθενείς (38,5%) έχουν λιγότερες από 5 κενώσεις στο 24ωρο και άλλοι 12 (46,2%) 6-7 κενώσεις στο 24ωρο, αποτέλεσμα ευνοϊκά συγκρίσιμο με ξένες σειρές<sup>5,6,7,13,18,26,27</sup>. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (19/26, 73,1%) διάγει αδιατάρακτη νύκτα ή έχει 1-2 νυκτερινές κενώσεις την εβδομάδα (9 ασθενείς), ή έχει μία κένωση κάθε νύκτα, γεγονός που γίνεται αποδεκτό από τους ασθενείς με ΕΚ που έχουν την προεγχειρητική εμπειρία των πολλών κενώσεων<sup>8,9,17,22,27,28</sup>. Συγκριτικά μεταξύ πρώτων και τελευταίων ασθενών το αποτέλεσμα αυτό απολαμβάνουν 8 από τους πρώτους (61,5%) και 11 (84,6%) από τους τελευταίους ασθενείς. Η συχνότητα αυτή δε διαφέρει από άλλες δημοσιεύσεις<sup>9,15,22,24</sup>.

Η ληκνυθοπρωκτική ακράτεια μετά από ΕΛΠΑ αποτελεί σοβαρό πρόβλημα και διαβαθμίζεται από απλή ρύπανση (κηλίδωση εσωρούχου), μέχρι αδρή διαφυγή κοπράνων<sup>7,13</sup>. Στις δημοσιευμένες σειρές η ρύπανση στο 24ωρο κυμαίνεται από 10%<sup>14</sup> μέχρι 48%<sup>7,18</sup>, και η αδρή διαφυγή από 1% - 5%<sup>11,14,15</sup>. Στην παρούσα σειρά 17 από τους 26 ασθενείς (65,4%) δεν έχουν καμμία διαφυγή ή εμφανίζουν 1-2 επεισόδια μικρής ρύπανσης την εβδομάδα. Είναι ενδιαφέρον ότι 8 ασθενείς (30,8%) δεν έχουν νυκτερινή ρύπανση και άλλοι 13 ασθενείς (50%) εμφανίζουν τυχαία 1-2 επεισόδια στη διάρκεια της εβδομάδας.

Η ικανότητα ελέγχου της κένωσης επάνω από 30 min (Πίν. 5), που αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη καθημερινή κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα, διατηρήθηκε σε 24 (92,3%) ασθενείς. Η ικανότητα διάκρισης του ληκνυθικού περιεχομένου διατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε άλλες σειρές<sup>5,7,14,15</sup> η διακριτική ικανότητα διατηρείται σε 87% των ασθενών. Η παρατήρηση επιβεβαιώνει ότι η προσεκτική εκτομή του βλενογόνου του ανωτέρου πρωκτικού σωλήνα, στον οποίο ευρίσκονται νησίδες κυλινδρικού επιθηλίου, δεν επηρεάζει την διακριτική ικανότητα και ταυτόχρονα διατηρεί την ακεραιότητα του έσω πρωκτι-

κού σφιγκτήρα, που είναι απαραίτητη για τον ακούσιο έλεγχο των κενώσεων.

Δέκα εννέα ασθενείς (73%) δε χρησιμοποιούν αντιδιαρροϊκά φάρμακα και 15 ασθενείς (57,7%) δεν εφαρμόζουν διαιτητικούς περιορισμούς.

Γενετήσια διαταραχή σπάνια προκαλείται μετά από ΕΛΠΑ, και έχει δημοσιευτεί ακόμα και βελτίωση της γενετήσιας ζωής μετά την εγχείρησή<sup>5,2,9,30</sup>, προφανώς ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Στην παρούσα σειρά όλοι οι άνδρες διατήρησαν την ικανότητα στύσης και μόνο ένας άνδρας εμφάνισε παλίνδρομη εκσπερμάτωση, επιπλοκή που στις ξένες σειρές είναι μόλις 2-4%<sup>4,2,9,30</sup>. Δύο νεαρές γυναίκες στην σειρά μας εμφάνισαν υπογονιμότητα<sup>21</sup>. Η απουσία σοβαρών διαταραχών της σεξουαλικής λειτουργίας επιβεβαιώνει τη σημασία των προσεκτικών χειρουργικών χειρισμών<sup>31</sup> περί τον μυϊκό χιτώνα της υποπεριτοναϊκής μοίρας του ορθού, που διατηρούν τα παρασυμπαθητικά πλέγματα και εξασφαλίζουν την γενετήσια ικανότητα.

Έχει δημοσιευτεί<sup>8,15,16,24,27,32,33,34</sup> ότι 10% με 20% των ειλεοληκύνθων αφαιρούνται λόγω συχνών επεισοδίων ληκυθίτιδας, συχνής ακράτειας και περιπρωκτικής διάβρωσης. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, που όμως δε διαπιστώθηκε στην παρούσα σειρά, αφού η λήκυθος αφαιρέθηκε λόγω σοβαρής δυσλειτουργίας σε 2 ασθενείς στα 2 πρώτα χρόνια. Οι υπόλοιποι 24 ασθενείς διατηρούν την λήκυθο και είναι ικανοποιημένοι από την λειτουργία της.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα της παρούσας σειράς ως προς τον τύπο της ειλεοληκύνθου φαίνεται ότι η ανισοπερισταλτική J λήκυθος υπερτερεί έναντι της ισοπερισταλτικής Η, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στη συμμετοχή ανισοπερισταλτικής έλικας στη δημιουργία της J λήκυθου.

Συμπερασματικά από την παρούσα μελέτη και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι μερικές επιπλοκές, όπως η εντερική απόφραξη, η περιληκυθική σήψη και η ληκυθίτιδα εξακολουθούν να ταλαιπωρούν τους ασθενείς και να προβληματίζουν τους ιατρούς. Η συχνότητά τους είτε ελαττώνεται με την αυξανόμενη εμπειρία, όπως η περιληκυθική σήψη και η ληκυθίτιδα, μολονότι από πολλούς<sup>5-7,15,28</sup> υποστηρίζεται ότι η τελευταία αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ή

δεν επηρεάζεται καθόλου όπως η εντερική απόφραξη. Η λειτουργική έκβαση διατηρείται σταθερή σε ικανοποιητικό επίπεδο, όπως διαμορφώνεται στο τέλος του δεύτερου χρόνου. Οι 24 ασθενείς της παρούσας σειράς έχουν επανέλθει σε πλήρη βιολογική, κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα, και εκφράζονται ευνοϊκά για την λειτουργία της λήκυθου, η οποία είναι συγκριτικά καλύτερη στους τελευταίους ασθενείς και σε όσους έχουν ανισοπερισταλτική λήκυθο J. Είναι προφανές ότι η ΕΛΠΑ αποτελεί την κατάλληλη χειρουργική θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Δεν αποτελεί βεβαίως επάνοδο στη φυσιολογική λειτουργία αλλά αποτελεί ασφαλή εγχείρηση με ικανοποιητικά αποτελέσματα και καλή ποιότητα ζωής στο πλείστο των ασθενών που χρειάζονται χειρουργική εκρίζωση της νόσου, χωρίς τη διαβίου στομία.

## ABSTRACT

*Natsikas B, Semoglou Ch., Trygonis C, Mikrou J, Gianoulis E, Dalainas B. Ulcerative Colitis: Complications and functional outcome of ilealpouch - anal anastomosis: A 15-year experience. Hell Iatr 2004, 70: 215-223.*

The ilealpouch-anal anastomosis (IPAA) is now the operation of choice for the management of ulcerative colitis (UC). Aim of this paper was to analyze the postoperative complications and to assess the long-term functional outcome of IPAA using the two-limb pouch design. Post-operative morbidity and long-term functional outcome were assessed in 28 patients who underwent IPAA between 1985 to 1999 for UC at the 1st Surgical Clinic, AHEPA University Hospital. Results. Two patients (7.1%) died after operation because of severe sepsis. Median follow-up was 7.6 years (3-16). Early morbidity comprised pelvic sepsis in 3 (10.7%), pouch bleeding in 1 (3.6%), partial breakdown of IPAA in 3 (10.7%) and pouch-vaginal fistula in 1 (3.6%). Late complications comprised bowel obstruction in 8 (30.8%), pouch-cutaneous fistula in 3 (11.5%), perianal fistula in 4 (15.4%), IPAA stenosis in 8 (30.8%) and pouchitis in 8 (30.8%). In 2 patients the pouches were excised because of failure (7.1%). There were more attacks of pouchitis and IPAA stenosis among the first 13 patient compared with the 13 last patients. There

were no significant differences in functional outcome between the first 13 and the last 13 patients. Respective values for 24 hour stool frequency were 6,6 and 5.3, full continence or 1-2 attacks of mild incontinence (spotting) per week 61.5% and 69.2%, ability to defer defaecation 84,6 and 100%. Sexual function remained intact in all patients and only one patient suffered retrograde ejaculation. Conclusively the continence preserving IPAA carries considerable morbidity but offers good-to-excellent functional outcome.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978, 2: 85-8.
2. Fonkalstrud EW. Total colectomy and endorectal ileal pull-through with internal ileal reservoir for ulcerative colitis. *Surg Gynec Obstet* 1980, 150: 1-8.
3. Utsonomiya J, Iwana T, Imajo M, et al. Total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1980, 23: 459-66.
4. Galandiuk S, Scott NA, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Reoperation for pouch-related complications. *Ann Surg* 1990, 212: 446-52.
5. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998, 85: 800-3.
6. Poppen B, Svenberg T, Bark T, et al. Colectomy-proctomucosectomy with S-pouch: operative procedures, complications, and functional outcome in 69 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 1992, 35: 40-7.
7. Johnson E, Carlsen E, Nazir M, Nygaard K. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Eur J Surg* 2001, 167: 40-5.
8. Becker JM, Raymond JL. Ileal pouch-anal anastomosis. A single surgeon's experience with 100 consecutive cases. *Am Surg* 1986, 204: 375-83.
9. Pemberton JH, Kelly KA, Beart RW Jr, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Long-term results. *Am Surg* 1987, 206: 504-13.
10. de Silva HJ, de Angelis CP, Soper N, Kettlewell MG, Mortensen NJ, Jewell DP. Clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1991, 78: 1039-44.
11. Köhler L, Troidl H. Review. The ileoanal pouch: a risk-benefit analysis. *Br J Surg* 1995, 82: 443-7.
12. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996, 38: 234-9.
13. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomosis complications and functions in 1005 patients. *Ann Surg* 1995, 222: 120-7.
14. Nicholls RJ. Restorative proctocolectomy with ileal pouch reservoir: indications and results: *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 485-8.
15. Binderow SR, Wexner SD. Current surgical therapy for mucosal ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1993, 37: 610-24.
16. Scott NA, Dozois RR, Beart RW Jr, Pemberton JH, Wolff BG, Ilstrup DM. Postoperative intra-abdominal and pelvic sepsis complicating ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 1988, 3: 149-52.
17. Dayton MT, Larsen KP. Outcome of pouch related complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1997, 174: 728-31.
18. Romanos J, Samarasekera DN, Stebbing JF, et al. Outcome of 200 restorative proctocolectomy operations: The John Radcliffe Hospital experience. *Br J Surg* 1997, 84: 814-8.
19. Νάτσικας Β. Παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία της ειλεακής νεοληκίθου μετά από ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 1999.
20. Νάτσικας Β, Σέμογλου Χ, Τρυγόνης Κ, Νάτσικας Ν, Δαλαϊνας Β. Συρίγγια σχετιζόμενα με ειλεολήκθο (μετά από ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. *Ελλ. Ιατρική* 2001, 67: 71-5.
21. Νάτσικας Β, Σέμογλου Χ, Τζαφέτας Ι, Νάτσικας Ν, Δαλαϊνας Β. Ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Επίδραση της εγκυμοσύνης και του τοκετού στη λειτουργία της. *Ελλ. Ιατρική* 2000, 66: 302-5.
22. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, Hultèn L. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Colorectal Dis* 1989, 4: 50-6.
23. Wexner SD, Wong WD, Rothenberger DA, et al. The ileoanal reservoir. *Am J Surg* 1990, 159: 178-83.
24. Santos MC, Thompson JS. Clinical Review. Late complications of the ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1993, 88: 3-10.
25. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990, 211: 622-7.
26. de Silva HJ, Kettlewell MGW, Mortensen NJ, Jewell DP. Acute inflammation in ileal pouches (pouchitis). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991, 3: 343-9.
27. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology* 1991, 101: 1307-13.
28. Keighley MRB, Ogunbiyi OA, Korsgren S. Pitfalls in ileoanal pouch surgery for ulcerative colitis. *Neth J Med* 1997, 50: 23-7.
29. Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis.

- Dis Colon Rectum 1995, 38: 286-9.
30. *Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen K-M.* Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34: 185-8.
31. *Heald RJ.* The "Holly Plane" of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988, 81: 503-8.
32. *Sagar PM, Lewis W, Holdsworth PJ, Johnston D, Mitchell C, MacFie J.* Quality of life after restorative proctocolectomy with a pelvic ileal reservoir compares favorably with that of patients with medically treated colitis. *Dis Colon Rectum* 1993, 36: 584-92.
33. *Marcello PW, Robert PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC.* Long-term results of ileoanal pouch procedure. *Arch Surg* 1993, 128: 500-3.
33. *Keighley MRB, Grobler S, Bain I.* An audit of restorative proctocolectomy. *Gut* 1993, 34: 680-4.
34. *Breen EM, Schoetz DJ, Marcello PW, Roberts PL, Coller JA, Murray JJ.* Functional results after perineal complications of ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1998, 41: 691-5.

*Αλληλογραφία:*

**Β. Νάτσικας**  
Αλεξ. Μιχαηλίδη 1B  
546 40 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

**B. Natsikas**  
Alex. Michailidi 1B  
546 40 Thessaloniki  
Greece

## Μυοκαρδιοπάθεια από ταχυαρρυθμία

Χρ. Λαφάρας, Λ. Κοντοβός, Θ. Μπισχιγιώτης

Καρδιολογική Μονάδα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που συνδέεται με ταχυαρρυθμίες, γνωστή ως «ταχυμυοκαρδιοπάθεια», αποτελεί αναστρέψιμη μορφή καρδιακής ανεπάρκειας, που αποκαθίσταται προοδευτικά μετά την ανάταξη της ταχυαρρυθμίας ή τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Η παθογένειά της σχετίζεται τόσο με κολπικές, όσο και με κοιλιακές αρρυθμίες και επιβεβαιώνεται με την προοδευτική βελτίωση της συστολικής λειτουργίας

μετά την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού. Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα ασθενή, ο οποίος προσκομίστηκε με κλινική εικόνα ανεξήγητης καρδιακής ανεπάρκειας και ταχεία κολπική μαρμαρυγή, που στη συνέχεια παρουσίασε εκπληκτική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας μετά επιτυχή καρδιοανάταξη. Συζητούνται η παθοφυσιολογία, οι κλινικές εκδηλώσεις και τα διαγνωστικά προβλήματα. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 224 - 228.*

Η καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει πολυπαράγοντικό κλινικό σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από διαταραχές στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και στη νευροορμονική ομοιοστάση, που έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη ανοχή στην κόπωση, την κατακράτηση υγρών και την αυξημένη θνησιμότητα.

Η κολπική μαρμαρυγή και η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά συνυπάρχουν. Στην κλινική μελέτη SOLVD το 10% των ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<35%) και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, είχε κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ήταν υψηλή, ποσοστό 4%<sup>1</sup>. Συνήθως η κολπική μαρμαρυγή είναι επακόλουθο της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και οφείλεται στην αυξημένη κολπική τάση, που μεταβάλλει την αγωγιμότητα και την ανερεθιστότητα του κολπικού μυοκαρδίου<sup>2</sup>.

Η περίπτωση που περιγράφεται δίνει έμφαση στη θεωρία της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από ταχυαρρυθμία, υποδεικνύοντας ότι η ταχεία κολπική μαρμαρυγή αποτελεί, τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς, μάλλον την αιτία και

όχι το τελικό αποτέλεσμα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ο Whipple και συν. παρουσίασαν το πρώτο πειραματικό μοντέλο, που έδειξε, ότι η ταχεία και παρατεταμένη κολπική βηματοδότηση προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια<sup>3</sup>. Κατόπιν, πολλοί ερευνητές επιβεβαίωσαν, ότι η εμμένουσα ταχυκαρδία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δυσλειτουργία των κοιλιών άμφω και έδειξαν, ότι η αποκατάστασή της αναστρέφει τις αιμοδυναμικές και κλινικές εκδηλώσεις αυτού του συνδρόμου<sup>4-11</sup>.

Η ταχυμυοκαρδιοπάθεια μπορεί να προκληθεί σε όλες τις ηλικίες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμβρύων (την 24<sup>η</sup> με 33<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα) με ταχυμυοκαρδιοπάθεια από εμμένουσα υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, που αποκαταστάθηκε μετά την ενδομήτρια καρδιοανάταξη<sup>12</sup>. Επίσης ανιχνεύτηκε σε νεογνά και παιδιά<sup>13-16</sup> καθώς και σε εφήβους<sup>17,18</sup> και ενήλικες. Η ακριβής συχνότητά της δεν είναι γνωστή, διότι οι περισσότερες αναφορές αφορούν σε μικρές αναδρομικές μελέτες ή μεμονωμένα περιστατικά, που περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, περίπου το 25-50% με συστολική δυσλειτουργία της αρι-

στερής κοιλίας έχουν κάποιο βαθμό ταχυμυοκαρδιοπάθειας<sup>19,20</sup>.

Ο κλινικός γιατρός πρέπει να υποπτεύεται την ύπαρξή της, όταν η συστολική δυσλειτουργία συνοδεύεται από επίμονη ταχυκαρδία. Εμμένονσα καρδιακή συχνότητα >120 παλμοί/λεπτό σε ηρεμία θεωρείται ως υπεύθυνη για την πρόκληση ταχυμυοκαρδιοπάθειας. Συνήθως, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας που παρατηρείται μετά την αποκατάσταση του ρυθμού ή τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ανδρας ηλικίας 58 ετών, προσκομίστηκε αναφέροντας δύσπνοια, με την κόπωση προοδευτικά επιδεινούμενη από δύο εβδομάδες, μέχρις εμφανίσεως ορθόπνοιας και συνοδό αίσθημα παλμών. Στην κλινική εξέταση ο ασθενής ήταν άπυρετος με αρτηριακή πίεση 90/60 mmHg, ταχυκαρδία και ταχύπνοια με συχνότητα αναπνοών 18/λεπτό. Από την ακρόαση της καρδιάς εμφάνιζε μεταβαλλόμενη ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου, χωρίς φυσιόμενα, ούτε περικαρδιακό ήχο τριβής, ενώ από την ακρόαση των πνευμόνων υποαερισμό βάσεων άμφω. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε ταχεία

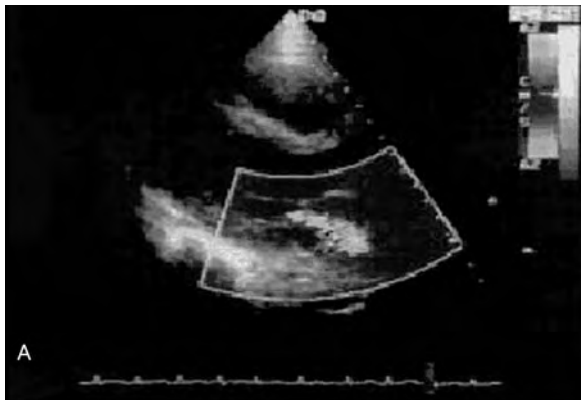
κολπική μαρμαρυγή με μέση κοιλιακή συχνότητα 170 παλμοί/λεπτό, χωρίς ενδείξεις πνευμονικής εμβολής ή οξείας ή εγκατεστημένου ισχαιμικού επεισοδίου. Εργαστηριακός έλεγχος έδειξε ότι η γενική αίματος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, D-διμερή αυξημένα (2020 mg/l) και θυροειδικές ορμόνες φυσιολογικές.

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη έδειξε ήπια διάταση του αριστερού κόλπου (4,3 cm), σοβαρή έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 30% και μέτριου βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς, χωρίς εμφανείς διαταραχές στην αρχιτεκτονική τόσο των μιτροειδικών γλωχινιών, όσο και του μιτροειδικού σχηματισμού. Στον ασθενή χορηγήθηκε υποδοριώως νατριούχος τινζαπαρίνη (Innohep®) σε θεραπευτικές δόσεις και μετά ήπια καταστολή με ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης, έγινε συγχρονισμένη ηλεκτρική απινίδωση με 200 Joules, λόγω της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης του και της συνοδού σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιήθηκε άμεσα με την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (ΑΠ:130/80 mmHg). Στον ασθενή ακολούθως χορηγήθηκαν δακτυλίτιδα, αναστολέας μεταρρεπτικού ενζύμου, ενδοφλέβια φουροσεμίδα, αμιωδαρόνη και παράγωγα δικουμαρόλης με ανάλογες δόσεις προς επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (INR 2-3).

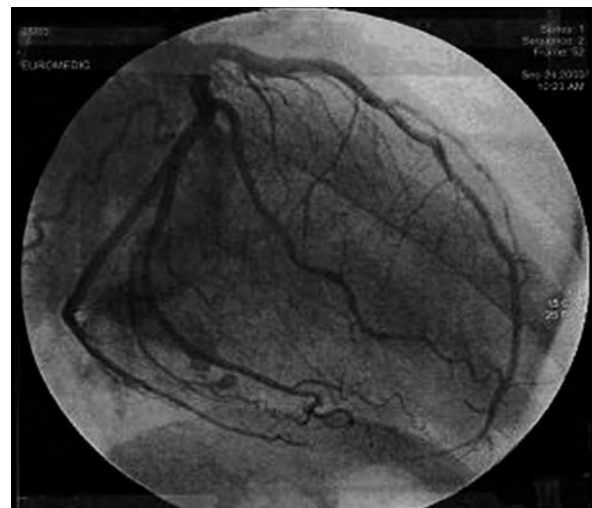
Δεν κατέστη δυνατό να αιτιολογηθεί η σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις συμπληρωματικές εξετάσεις: α) Η ραδιοϊσοτοπική φλεβογραφία ήταν φυσιολογική και το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων ήταν αρνητικό για πνευμονική εμβολή. β) Ο στεφανιογραφικός έλεγχος έδειξε φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες. γ) Τα αντισώματα έναντι ιών ήταν αρνητικά για πρόσφατη λοίμωξη και συνεπώς αποκλείστηκε η μυοκαρδίτιδα.

Το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, που έγινε 7 μέρες μετά την επιτυχή καρδιοανάταξη, έδειξε φυσιολογικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας, βελτίωση της συστολικής λειτουργίας, η οποία ήταν επηρεασμένη (ΚΕ:45%) και υποστροφή της μιτροειδικής ανεπάρκειας. Η κλινική βελτίωση του ασθενούς υπήρξε εντυπωσιακή.

Ο ασθενής, σε επαναληπτικό έλεγχο 6 μήνες μετά,



**Εικ. 1.** Διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (Α) που αποκαθίσταται μετά από την επιτυχή καρδιοανάταξη (Β).



**Εικ. 2.** Στεφανιαία αγγεία χωρίς αλλοιώσεις.

ήταν ασυμπτωματικός και παρέμενε σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η νέα διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη έδειξε φυσιολογικές διαστάσεις και συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας με ομότιμη συστολική πάχυνση των τοιχωμάτων και κλάσμα εξώθησης 60%. Οι βαλβίδες ήταν φυσιολογικής δομής και λειτουργικότητας και ο περικαρδιακός χώρος ελεύθερος.

Δεν ανιχνεύθηκε άλλη αιτία, η οποία θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη σοβαρή έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και επειδή η συστολική δυσλειτουργία αποκαταστάθηκε προοδευτικά μετά την επιτυχή ηλεκτρική καρδιομετατροπή, καταλήξαμε στη διάγνωση της ταχυκαρδιακής μυοκαρδιοπάθειας. Λόγω της σταθερής κλινικής κατάστασης και τη σημαντική βελτίωση της ηχοκαρδιογραφικής του εικόνας, ο ασθενής παρέμενε σε αμωδαρόνη, ακενοκουμαρόλη και ραμπεζίλη.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η «ταχυμυοκαρδιοπάθεια» σχετίζεται τόσο με εμμένουσες υπερχοιλιακές ταχυαρρυθμίες, όπως κολπική μαρμαρυγή<sup>19,20</sup>, κολπικό πτερυγισμό<sup>5</sup>, αυτόματη κολπική ταχυκαρδία<sup>9</sup>, κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου, και σύνδρομο προδιέγερσης<sup>10</sup>, όσο και με κοιλιακή ταχυκαρδία<sup>11,17,18</sup>. Κατά τη διάρκεια της ταχυαρρυθμίας παρατηρούνται αιμοδυναμικές μεταβολές, που συνίστανται σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και μείωση της καρδιακής παροχής, καθώς και ενεργοποίηση νευροορμονικών παραγόντων (αύξηση επιπέδων κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, της επινεφρίνης, της νορεπινεφρίνης, της ρενίνης και της αλδοστερόνης στο πλάσμα).

Σε κυτταρικό επίπεδο, η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας πιθανόν προκαλείται μέσω δύο τουλάχιστον μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η αρνητική σχέση δύναμης-συχρότητας, η οποία παρατηρείται σε μυοκαρδιακές ίνες από απομονωμένες καρδιές με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>21</sup>. Σε αντίθεση με τη φυσιολογική καρδιά, η δύναμη συστολής και επομένως το κλάσμα εξώθησης σε σταθερές συνθήκες φόρτισης μειώνεται, όταν αυξάνει η καρδιακή συχνότητα<sup>22</sup>. Μια υπόθεση που προτείνεται για την «οξεία» επιδείνωση της δύναμης συστολής κατά τη διάρκεια της ταχυκαρδίας, είναι οι διαταραχές στην επαναρφόσληψη του ασβεστίου από το σαροπλασματικό δίκτυο κατά τη διάρκεια της συστολικής βράχυνσης, η οποία σχετίζεται με την ταχυκαρδία<sup>23</sup>.

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η προοδευτική δομική αναδιαμόρφωση (structural remodelling) του μυοκαρδίου, που προκαλεί εμμένουσα κυτταρική δυσλειτουργία και παρατηρείται σε μεγάλης

διάρκειας ταχυκαρδία<sup>24</sup>. Η ταχεία βηματοδότηση για 2-4 βδομάδες σε πειραματικά μοντέλα ζώων προκαλεί μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές στο μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, ανάλογες με εκείνες που παρατηρούνται στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (μεταβολή της έκφρασης των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών, της πρωτεϊνικής κινάσης και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου). Η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας επιμένει μετά τη διακοπή της ταχείας βηματοδότησης, αλλά μπορεί να επανέλθει μετά από αρκετές βδομάδες<sup>25,26</sup>.

Η θεωρία της «ταχυκαρδιακής μυοκαρδιοπάθειας» τεκμηριώθηκε αρχικά in vitro, ωστόσο παρατηρήσεις σε ασθενείς δείχνουν, ότι το φαινόμενο είναι σημαντικό στη καθημερινή κλινική πράξη. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία καρδιακή συχνότητα μη καλά ελεγχόμενη με φάρμακα, εμφάνισαν κλινική και ηχοκαρδιογραφική βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από επιτυχή φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη ή μετά κατάλυση (ablation) του κολποκοιλιακού κόμβου και βηματοδότηση<sup>27,28</sup>. Στον ασθενή μας, το κλάσμα εξώθησης βελτιώθηκε, αμέσως μετά την καρδιοανάταξη και επανήλθε πλήρως κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρονικής διάρκειας μεγαλύτερης των 48 ωρών, η καθιερωμένη πρακτική περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή για 4 βδομάδες, ακολουθούμενη από φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Η στρατηγική της καθοδηγούμενης από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πρώιμης καρδιομετατροπής, μπορεί να θεωρηθεί μια ισχυρή εναλλακτική λύση στη θεραπεία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, ιδιαίτερα εκείνων που είναι υψηλού κινδύνου και στους οποίους η ταχεία αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού θα είναι ευεργετική, καθώς και σε εκείνους που υπάρχει αντένδειξη στη χρήση αντιπηκτικής αγωγής (ACUTE I, ACUTE II)<sup>29</sup>. Ωστόσο στον ασθενή μας, η άμεση ηλεκτρική καρδιομετατροπή ήταν επιβεβλημένη λόγω της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης και της συνοδού σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν έγινε διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, για τεχνικούς λόγους, για να αποκλειστούν θρόμβοι ή σοβαρή αυτόματη ηχοαντίθεση (spontaneous echo-contrast) στον αριστερό κόλπο και ιδιαίτερα στο ωτίο του, και η άμεση καρδιομετατροπή είχε τον κίνδυνο πρόκλησης εμβολικών επεισοδίων, παρά τη χορήγηση θερα-



πεντικών δόσεων νατριούχου τινζαπαρίνης (Inno-hep®) και ακολούθως παραγώγων δικουμαρόλης.

Αν και η ταχυκαρδία μπορεί να θεωρηθεί ως αντιρροπιστική απάντηση στην ανεπαρκούσα καρδιά, προκειμένου να διατηρήσει την καρδιακή παροχή, η δυσανάλογη υψηλή καρδιακή συχνότητα, που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής, όταν εμμένει και δεν αντιμετωπίζεται, εμπλέκεται αιτιολογικά στους μηχανισμούς πρόκλησης της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας<sup>30</sup>. Στο περιστατικό που περιγράφηκε, η εκπληκτική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και η απουσία μιας εναλλακτικής ερμηνείας για την αναστρέψιμη διαταραχή του μυοκαρδίου υποδεικνύουν, ότι η ταχυκαρδία υπήρξε σημαντικός παράγοντας πρόκλησης καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, θα χρειαστεί παρακολούθηση μεγαλύτερης διάρκειας, προκειμένου να αποκλειστεί υποκλινική μυοκαρδιακή νόσος.

### ABSTRACT

**Lafaras C, Kontovos L, Bischiniotis T. Tachycardia-induced cardiomyopathy. Hell Iatr 2004, 70: 224-228.**

Systolic dysfunction associated with chronic tachyarrhythmias, known as “tachycardia-induced cardiomyopathy”, is a form of heart failure that is usually reversible once the tachyarrhythmia is controlled. Its development is related to both atrial and ventricular arrhythmias. The diagnosis is usually made following observation of a marked improvement in systolic function after normalization of heart rate. We present a case of a male patient having clinical signs of unexplained heart failure and atrial fibrillation with a rapid ventricular response who had significant systolic function improvement after successful electrical cardioversion. We discuss the pathophysiology, clinical manifestations and diagnostic challenges.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al.* Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol.* 1992, 70: 894-900.
2. *Solti F, Vecsey T, Tekesi V, Juhasz-Nagy A.* The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989; 23:882-6.
3. *Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, et al.* Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. *Proc N Engl Cardiovasc Soc* 1962, 20: 39-40.
4. *Zupan I, Rakovec P, Budihna N, et al.* Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs: relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1996, 56 : 75-81.
5. *Luchsinger JA, Steinberg JS.* Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32: 205-10.
6. *Armstrong P, Stopps T, Ford S, et al.* Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986, 74: 1075-84.
7. *Spinale F, Hendrick D, Crawford F, et al.* Chronic supraventricular tachycardia causes ventricular dysfunction and subendocardial injury in swine. *Am J Physiol* 1990, 259: 218-29.
8. *Zipes DP.* Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997, 95: 562-4.
9. *Velasquez Rodriguez E, Martinez Enriquez A.* Dilated cardiomyopathy induced by ectopic atrial tachycardia. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000, 70: 292-300.
10. *Anselme F, Boyle N, Josephson M.* Incessant fascicular tachycardia: A cause of arrhythmia induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, 21: 760-3.
11. *Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC.* First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: A potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000, 11: 328-9.
12. *Krapp M, Gembruch U, Bauman P.* Venous blood flow pattern suggesting tachycardia induced cardiomyopathy in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10: 32-40.
13. *Dhala A, Thomas J.P.* Images in cardiovascular medicine. Reversible tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation* 1997, 95: 2327-8.
14. *Sanchez C, Benito F, Moreno F.* Reversibility of tachycardia induced cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia in infants. *Br Heart J* 1995, 74: 332-3.
15. *De Giovanni J.V, Dindar A, Griffith MJ, et al.* Recovery pattern of left ventricular dysfunction following ablation of incessant supraventricular tachycardia in infants and children. *Heart* 1998, 79: 588-92.
16. *Sanchez Fernandez-Bernal C, Benito-Bartolome F.* Reversibilidad de la miocardiopatía inducida por taquicardia supraventricular incesante en niños tras ablación con radiofrecuencia. *Rev Esp Cardiol* 1997, 50: 643-9.
17. *Singh B, Kaul U, Talwar KK, et al.* Reversibility of tachycardia induced cardiomyopathy following the cure of idiopathic ventricular tachycardia using radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996, 19: 1391-2.
18. *Jaggarao N.S.V, Nanda AS, Daubert J.P.* Ventricular tachycardia induced cardiomyopathy: Improvement with radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996, 19: 505-8.
19. *Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, et al.* Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995, 74: 261-7.

20. Redfield M.M, Kay G.N, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000, 75: 790-5.
21. Power JM, Tonkin AM. Large animal models of heart failure. *Aust N Z J Med* 1999, 29: 395-402.
22. Pieske B, Kretschmann B, Meyer M, et al. Alternations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995, 92: 1169-78.
23. Yamamoto T, Yano M, Kohno M, et al. Abnormal Ca<sup>2+</sup> release from cardiac sarcoplasmic reticulum in tachycardia-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999, 44: 146-155.
24. Eble DM, Walker JD, Samarel AM, Spinale FG. Myocin heavy chain synthesis during the progression of chronic tachycardia induced heart failure in rabbits. *Basic Res. Cardiol* 1998, 93: 50-5.
25. Eble DM, Spinale FG. Contractile and cytoskeletal content, structure, and mRNA levels with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995, 268: 2426-39.
26. Williams RE, Kass DA, Kawagoe Y, et al. Endomyocardial gene expression during development of pacing tachycardia-induced heart failure in the dog. *Circ Res* 1994, 75: 615-23.
27. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993, 72: 560-66.
28. Wood MA, Brown Mahoney CB, Kay N, Ellenbogen KA. Clinical outcome after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2000, 101: 1138-44.
29. Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001, 344: 1911-20.
30. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003, 114(1): 51-5.

*Αλληλογραφία:*

Χ. Λαφάρας  
Καρόλου Ντηλ 12  
546 23 Θεσσαλονίκη

*Corresponding Author:*

Ch. Lafaras  
12, Karolou Diehl Str.  
546 23 Thessaloniki  
Greece

## Έλεγχος αποτελεσματικότητας φαρμάκου από τον Γαληνό

Δημήτριος Καραμπερόπουλος, Αλεξάνδρα Οικονομοπούλου

Ελληνική Εταιρεία Ιστορίας της Παιδιατρικής, Αθήνα

**Περίληψη.** Παρουσιάζεται ο διενεργηθείς σε πειραματόζωα έλεγχος της αποτελεσματικότητας ενός αντιδότη φαρμάκου στα δηλητηριώδη δήγματα ζώων, της «θηριακής», την οποία ο Γαληνός (2ος αι. μ.Χ.) περιγράφει στο έργο του «Προς Πίσωνα περί της θηριακής βιβλίον, κεφ. β'». Μετά από δά-

γκωμα φιδιών επέζησαν μόνο εκείνα τα πειραματόζωα, στα οποία είχε εκ των προτέρων δοθεί το φάρμακο, ενώ απεβίωσαν αμέσως εκείνα στα οποία το φάρμακο δεν τους είχε δοθεί.

*Ελλην Ιατρ 2004, 70: 229 - 231.*

Παρουσιάζουμε τον έλεγχο φαρμάκου, που χρησιμοποιήσε ο Γαληνός (2<sup>ος</sup> αι. μ.Χ.) για να διαπιστώσει την αποτελεσματικότητα της φημισμένης «θηριακής», η οποία χορηγούνταν ως αντίδοτο<sup>1</sup>

φάρμακο στα δηλητηριώδη δήγματα των ζώων, στα δηλητήρια φάρμακα και σε σοβαρές παθήσεις<sup>2</sup>.

Η «θηριακή»<sup>3</sup> ήταν φάρμακο σύνθετο από πολλές ουσίες και δίνονταν ως αντίδοτο στα δηγ-

1. Ο όρος «αντίδοτος» χρησιμοποιούνταν, όπως γράφει ο Γαληνός, για τα φάρμακα που λαμβάνονταν εσωτερικώς για τη θεραπεία των παθών, «*Τα ιωμένας τα πάθη δυνάμεις ονκ έξωθεν επιτιθεμένας, αλλ' είσω του σώματος λαμβανομένας αντιδότους ονομάζουσιν οι ιατροί*», Γαληνού, *Περί αντιδότων*, Βιβλίον Α', κεφ. α', G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, Λειψία 1827, [Georg Olms Verlag, Hildesheim Zurich New York, 2001], σελ. 1. Παρόμοια και στο Βιβλίον Β', κεφ. στ', σελ. 135.

2. Όπως χαρακτηριστικά σημειώνει ο Γαληνός ότι «*Ου γαρ μόνον προς τα των θηρίων δήγματα και τα δηλητήρια φάρμακα βοηθείν η αντίδοτος (θηριακή) πέφυκεν, αλλά και προς τα μέγιστα των άλλων παθών αλεξητήριον φάρμακον εκ της εν πείρα χρήσεως υφ' υμών ούσα ευρέθη*», Γαληνού, «Προς Πίσωνα περί της θηριακής βιβλίον», G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, Λειψία 1827, σελ. 270.

3. Η «θηριακή», (theriaca), θεωρούνταν πανάκεια στα δήγματα των αγρίων ζώων και αναγράφονταν σε όλες τις Φαρμακοποιίες, μέχρι μάλιστα τη Γαλλική Φαρμακοποιία του 1884. Βλ. Εμμ. Εμμανουήλ, *Η θηριακή*, Εν Αθήναις 1938, Κ. Γ. Μακρή, «Θηριακή», λήμμα στη *Μεγάλη Ελληνική Εγκυκλοπαίδεια*, τόμ. 12, Αθήνα 1930. Σημειώνουμε ενδεικτικά ότι στην *Ελληνική Φαρμακοποιία* του Γεωργίου Φωτεινού, Σμύρνη 1835, σελ. 280-282, αναγράφεται η «Θηριακή Ανδρομάχου» με πενήντα τρία συστατικά, χωρίς όμως σάρκες χιδήνης, ενώ στο βιβλίο *Ερμής ο Κερδώος*, Βενετία 1815, ανατύπωση από το Πολιτιστικό Τεχνολογικό Ίδρυμα ΕΤΒΑ, Αθήνα 1989, τόμ. Α', σελ. 210, τονίζεται ότι «*Η καλητέρα Θηριακή κατασκευάζεται εις την Βενετίαν και διαδίδεται εις την Οικουμένην εις μικράς θήκας από πέταλλα κασιτερωμένον σιδήρου*». Και παλαιότερα στο βιβλίο του καθηγητού Σαμουήλ Ράτζ, που μετέφρασε ο Γεώργιος Ζαβίρας, *Ιατρικαί παραινέσεις*, Βιέννη 1787, σελ. 199-200, συναντούμε τη «θηριακή» σε δύο συνταγές, αρ. 143 και 146. Επίσης στο βιβλίο του Ιταλού καθηγητού Giou. Santorini, που μετέφρασε ο Αντώνιος Στρατηγός, *Διδασκαλία θεωρητικοπρακτική περί πυρετών*, Βενετία 1745, σελ. 32 και 69, μνημονεύεται η «θηριακή», όπως και από τον Νικόλαο Ιερόπαϊδα εξ Αγράφων, (17<sup>ος</sup> αι.), στο χειρόγραφο του, *Εκδόσεις εις αρχάριον ιατρόν*, που εκδόθηκε από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα 1997, με πρόλογο Γ. Ν. Αντωνιάκου και Εισαγωγή-Έκδοση Αγ. Τσελίκα και Γιάννη Ηλιούδη. Ακόμη η θηριακή αναφέρεται

ματα δηλητηριωδών ζώων, ερπετών, φιδιών, τα αποκαλούμενα «θηρία», εξ ου και η ονομασία του φαρμάκου αυτού. Η αρχική της σύνθεση έγινε από τον Μιθριδάτη, βασιλέα του Πόντου (1<sup>ος</sup> αι. π.Χ.), για τον οποίο ο Γαληνός<sup>4</sup> σημειώνει ότι καθημερινώς ελάμβανε τη θηριακή, για να προφυλαχτεί από θανάσιμο δηλητηρίαση, εξ ου και ο όρος «μιθριδατισμός». Όταν όμως ο Μιθριδάτης ήπιε διπλάσια θανάσιμη ποσότητα, για να μην πέσει στα χέρια των Ρωμαίων, δεν ήρθε το ποθούμενο αποτέλεσμα, δεν απέθανε, γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε το ξίφος του.

Σχετικό έργο περί θηριακής, όπως μας πληροφορεί ο Γαληνός<sup>5</sup>, είχε γράψει ο ιατρός Ανδρόμαχος «εντελώς πεπαιδευμένου την τέχνην, μη μόνον τῆς πείρας των έργων, αλλά και τοις λόγοις» και ο οποίος είχε τιμηθεί από τον Νέρωνα με τον τίτλο του «αρχιάτρου». Ο Ανδρόμαχος κατάγονταν από την Κρήτη, της οποίας τα πολλά βότανα του έδωσε τη δυνατότητα «εις τι φάρμακον αγαθόν τοις ανθρώποις ενεργείν». Για τα βότανα της Κρήτης σημειώνει ο Γαληνός<sup>6</sup> ότι «βοτανικοί άνδρες» που ήταν στην υπηρεσία του Καίσαρος τα συνέλεγαν, τα τοποθετούσαν σε «αγγεία τα πλεκτά καλούμενα», διότι από λυγαριά ήταν πλεγμένα, και τα έστελναν όχι μόνο στη Ρώμη, αλλά και σε άλλα έθνη.

Το φάρμακο που συνέθεσε ο Ανδρόμαχος το ονόμασε «γαλήνη», αλλά επειδή περιείχε και σάρ-

κες εχιδνών την αποκάλεσαν «θηριακή»<sup>7</sup>, γι' αυτό και ο Γαληνός γράφει ότι «προς τα των εχιδνών δήγματα καλλίων εισίν η θηριακή της Μιθριδατείου ονομαζομένης»<sup>8</sup>.

Ενδεικτικά μνημονεύουμε για τη «θηριακή» δύο περιστατικά από τον Γαληνό. Στο «Περί πεπονθότων τόπων βιβλίον Ε»<sup>9</sup> αναφέρει ότι ο ίκτερος συμβαίνει και χωρίς να υπάρχει βλάβη στο ήπαρ, αλλά «κατά τινα διαφθοράν αλλόκοτον, οποία και θηρίων δακνόντων γίννεται», δηλαδή μετά από δήγματα όφεων και χωρίς κρίση του ήπατος επισυμβαίνει «χολής ωχράς ανάχυσι εις το δέρμα», δηλαδή έχουμε τον ίκτερο εξ αιμολύσεως. Και αναφέρει περίπτωση κάποιου, που η εργασία του ήταν «εχιδνας θηρεύειν» και ο οποίος αφού είχε δεχθεί δήγμα οχιάς, παρουσίασε ίκτερο σοβαρό, μέχρι και «πρασοειδή» έκανε τη χροιά του σώματός του. Ο Γαληνός αφού τον εξέτασε του έδωσε να πιει τη θηριακή με αποτέλεσμα την γρήγορη βελτίωση του, «τάχιστα την κατά φύσιν ανεκτήσατο χροιάν». Επίσης ο Γαληνός<sup>10</sup>, παραθέτοντας και τη σύστασή της θηριακής, γράφει ότι ο Γάλλος ερχόμενος από την Αραβία έδωκε τη «θηριακή» στον Καίσαρα, με αποτέλεσμα να σωθούν πολλοί από τους στρατιώτες του, οι οποίοι είχαν πληγωθεί από τα δήγματα σκορπιών, φαλαγγίων (δηλητηριώδεις αράχνες) και άλλων ερπετών.

Ο Γαληνός, όπως γνωρίζουμε, συνήθιζε να διενεργεί πειράματα<sup>11</sup> για να διαπιστώσει ιδίους όμ-

---

πολλές φορές στο βιβλίο του Σταύρου Μουλαΐμη, *Αντιδοτάριον περί των ιοβόλων δηγμάτων*, Βενετία 1724. Τέλος αναφέρουμε ότι και η *Γαλλική Εγκυκλοπαιδεία* των Diderot και D'Alambert, Παρίσι 1751 ο πρώτος τόμος, αφιερώνει μία σελίδα για τη θηριακή αναγράφοντας μάλιστα και τη σύνθεσή της.

4. «Ταύτη [θηριακή] ο βασιλεύς Μιθριδάτης αεί εχρήτο προφυλακής χάριν θανασίμου. Ηνίκα γονν υπό Ρωμαίων εάλω, δις πίων θανάσιμον, και μη δυνηθείς αποθανείν, ξίφει εαντόν διεχρήσατο», G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, Περί αντιδότων, σελ. 154.

5. Γαληνού, «Προς Πίσωνα περί της θηριακής βιβλίον», G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, Λευφία 1827, σελ. 210-211, ενώ στις σελ. 259-260 αναγράφει τα συστατικά της «θηριακής» του Ανδρομάχου, παραθέτοντας και τροποποιήσεις από μερικούς άλλους όπως του Ξενοκράτη, Δαμοκράτη, των αρχιάτρων Μάγνου και Δημητρίου.

6. G.C. Kuhn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, Περί αντιδότων, σελ. 9.

7. «Ωνομάσθη δε παρ' Ανδρομάχου γαλήνη. Οι μετ' αυτόν δε παραλαβόντες, οίον Κρίτων και οι κατ' αυτόν, δια το έχειν αυτήν της σαρκός των εχιδνών, ωνόμασαν αυτήν θηριακήν», Γαληνού, *Περί θηριακής προς Παμφιλανόν*, G.C. Kühn, τόμ. 14, σελ. 307-308.

8. Γαληνού, *Περί αντιδότων Βιβλίον Α*, G.C. Kühn, Γαληνού *Απαντα*, τόμ. XIV, σελ. 3.

9. G.C. Kühn, Γαληνού *άπαντα*, τόμ. 8, σελ. 355, «οράται δε και χωρίς κρίσεως εκχολούμενον ενίοτε το αίμα κατά τινα διαφθοράν αλλόκοτον, η οποία και θηρίων δακνόντων γίννεται. Δηγθείς γούν τις των αυτοκρατορικών οικετών, οιε έργον εστίν εχιδνας θηρεύειν, άχρι μεν τινος χρόνου των συνθηκών εαντώ φαρμάκων έπινέν τι, μεταβαλλούσης δ' αντώ της χροιάς όλης, ως γνέσεσθαι πρασοειδή, προσελθών ημίν έκαστά τε δηγήσατο, και πίνων της θηριακής αντιδότου τάχιστα την κατά φύσιν ανεκτήσατο χροιάν».

10. Γαληνού, «Περί αντιδότων, Βιβλίον Β'», G.C. Kühn, Γαληνού *Απαντα*, τόμ. XIV, σελ. 189.

11. Ενδεικτικά βλ. Γαληνού, *Περί δυνάμεων φυσικών*, G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. II, Λευφία 1821, σελ.

μασι την πραγματικότητα εκείνων που υποστήριζε, όπως για παράδειγμα αναφέρουμε την περίπτωση του πειράματός του για να αποδείξει τη λειτουργία της κυστεουρητηρικής συμβολής. Ακολούθησε την ίδια τακτική της πειραματικής απόδειξης, «*το κρίναι το φάρμακον θέλοντες*», για να εξακριβώσει τη θεραπευτική δράση του φαρμάκου, το οποίο θεωρούνταν ότι προστάτευε τους ανθρώπους από τα δήγματα των όφρων. Μάλιστα σημειώνει ότι μέχρι τότε δεν είχε ιστορηθεί περίπτωση ανθρώπου που να έχει πιεί την αντίδοτο θηριακή και να έχει πεθάνει από δήγματα όφρων, «*ούτε γαρ τις δηχθείς ποτε υπό των αναιρείν ειωθότων θηρίων ευθύς πιών την αντίδοτον αποθανών ιστόρηται*». Όμως επειδή δεν ήταν δυνατόν σε ανθρώπους να εφαρμόσει τη δοκιμασία για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου «θηριακή» έναντι των δηγμάτων όφρων, την εφάρμοσε σε ζώα. Συγκεκριμένα ο Γαληνός<sup>12</sup> γράφει ότι πήρε «*αλεκτρώονες*», κοκκόρια, χωρίς να αναγράψει τον αριθμό τους, και αφού σε μερικά εξ αυτών έδωσε την θηριακή ενώ σε άλλα όχι, τα έφερε κοντά σε φίδια. Παρατήρησε ότι εκείνα στα οποία δεν τους είχε δοθεί να πιούν τη θηριακή αμέσως απεβίωσαν, «*τα μεν ευθείας αποθνήσκει τα μη πιόντα*», ενώ τα άλλα, πού είχαν πιεί, άντεξαν και ήταν ισχυρά μετά το δάγκωμα των φιδιών, «*όσα δε πέπωκεν, ισχύει και μετά το δήγμα την ζωήν έχει*».

Ο Γαληνός προσθέτει ακόμη ότι η δοκιμασία, την οποία εφήρμοσε, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στις περιπτώσεις που θέλει κανείς να εξακριβώσει αν το φάρμακο «θηριακή» έχει νοθευτεί, «*δοκιμάζειν δ' ενίοτε χρη το φάρμακον, ει μη εστι δεδολωμένον*», διότι τότε ήταν εύκολη η νοθεία των φαρμάκων που κατασκευάζαν κυρίως με βότανα.

Παραθέτουμε το κείμενο του Γαληνού για να έχει και ο αναγνώστης ίδια αντίληψη για τα γράφομενά του: «*...το κρίναι το φάρμακον (θηριακή) θέλοντες, ει τούθ' όπερ επαγγέλεται, και δρααν δύναται... ημείς μεν επ' ανθρώπων την κρίσιν αυτού ποιείσθαι μη δυνάμενοι, επί τινων άλλων ζώων το*

*αυτό δρώντες, την αληθή του φαρμάκου κρίσιν ευρίσκειν πειρώμεθα. Αλεκτρούνας γαρ λαβόντες, τους μη όσοι γε τινες οικοδίατοι τε εισίν, και ημίν ομορόφιοι, άγριοι δε μάλλον τυγχάνουσιν όντες, και ξηρότερον κεκραμένοι το σώμα, ούτως αυτοίς προβάλλομεν τα θηρία, και τα μεν ευθείας αποθνήσκει τα μη πιόντα, όσα δε πέπωκεν, ισχύει και μετά το δήγμα την ζωήν έχει. Δοκιμάζειν δ' ενίοτε χρη το φάρμακον, ει μη εστι δεδολωμένον*».

Συμπέρασμα: Ο Γαληνός για να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενός φημισμένου φαρμάκου αντιδότου των δηλητηριωδών δηγμάτων, της θηριακής, διενεργεί μία απλή πειραματική δοκιμασία σε ζώα, τα αποτελέσματα της οποίας του επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

### ABSTRACT

**Karaberopoulos D, Economopoulou A. Drug efficacy control by Galen. *Hell Iatr* 2004, 70: 229-231.**

It is presented the experimental approval of the results of one antidote to experimental animals after poisoning bite. This experiment was announced by Galen (2nd century A.C) in his work «Προς Πίσωνα Περί της θηριακής βιβλίον, (Ad Pisonem de theriaca liber)». After snake's biting, the experimental animals that survived, were the ones that the drug had been given before biting, whereas the other animals immediately died.

*Αλληλογραφία:*

Δ. Καραμπερόπουλος  
Μιλτιάδου 3  
145 62 Κηφισιά  
Αθήνα

*Corresponding Author:*

D. Karaberopoulos  
3, Miltiadiou Str.  
145 62 Kifissia  
Athens, Greece-

36-38, 155, 157, 175. Πρβλ. Δημ. Καραμπερόπουλου, «Η κυστεουρητηρική συμβολή: πρώτη αναφορά από τον Γαληνό», *Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών*, τόμ. 50, 2003, σελ. 180-182.

12. Γαληνού, «Προς Πίσωνα περί της θηριακής βιβλίον», G.C. Kühn, Γαληνού, *Opera Omnia*, τόμ. XIV, σελ. 215.