

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 75 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Μάρτιος 2009

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	5	Το οξειδωτικό stress στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια <i>X. Νικολαΐδου, Γ. Μπουντούρης</i>
	26	Εξελίξεις στη χειρουργική των επινεφριδίων <i>A. Καμπαρούδης, Θ. Γερασιμίδης</i>
	38	“Βιο-οικολογική” αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατικής βλάβης και εγκεφαλοπάθειας <i>S. Bengmark</i>
	47	Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας <i>M. Μπουγονιά, H. Ευθυμίου</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	57	Η επίδραση της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στη θνητιμότητα των ενήλικων ασθενών της ΜΕΘ. Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση; <i>A. Μαστροκώστας, M. Γκριζιώτη, Δ. Παπαδημητρίου</i>
	65	Εφαρμογή, αξιολόγηση και συσχέτιση με διάφορους παράγοντες του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (HQLQ) στη χρόνια ηπατίτιδα C <i>E. Σινάκος, E. Γιγή, B. Τσάπας, Θ. Λάλλα, A. Μπέλλον, A. Σουύκια, M. Ραπτοπούλου-Γιγή</i>
	74	Η επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής ατόμων με σχιζοφρένεια <i>Δ. Μαμελετζή, B. Θεοχάρη, E. Κουϊδή, Δ. Κανδύλης, X. Σίπκα, A. Καλτσάτου, Γ. Καπρίνης, A. Δεληγιάννης</i>
	84	Οι διαχρονικές τάσεις της θνητιμότητας των ελληνικού πληθυσμού από τους κυριότερους τύπους καρκίνου (1980-2005) <i>N. Παπαδάκης, Π. Γεωργιανός, E. Γρηγοράκη, Δ. Χαραλαμπίδης, O. Τσαχονογίδου, Γ. Παπαδάκης, A. Μπένος</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	91	Ευθανασία <i>I. Μανωλεδάκης</i>

Helleniki Iatriki

Volume 75 • No 1
January – March 2009

Contents

<i>Brief reviews</i>	5	Oxidative stress in chronic renal failure <i>Nikolaidou C, Boudouris G.</i>
	26	The evolving surgical treatment of adrenal gland diseases <i>Kambaroudis A, Gerasimidis T.</i>
	38	Bio-ecological control of chronic liver disease and encephalopathy <i>Bengmark S.</i>
	47	Pharmacotherapy for obesity <i>Bougoulia M, Efthimiou H.</i>
<i>Investigative papers</i>	57	Evidence of continuous IV insulin administration for nomoglycemia, in terms of mortality of adult critically ill patients <i>Mastrokostas A, Griziotti M, Papadimitriou D.</i>
	65	Translation, validation and application of the disease specific for viral hepatitis quality of life questionnaire HQLQ <i>Sinakos E, Gigi E, Tsapas V, Lalla T, Bellou A, Soukja A, Raptopoulou-Gigi M.</i>
	74	Effect of long-term exercise training on functional capacity and quality of life in schizophrenics <i>Mamaletzi D, Theochari V, Kouidi E, Kandilis D, Sipka Ch, Kaltsatou A, Kaprinis G, Deligiannis A.</i>
	84	Temporal evaluation (1980-2005) of specific mortality rates of main malignant tumors in the Greek population <i>Papadakis NG, Georgianos PI, Grigoraki E, Charalambidis D, Tsachouridou O, Papadakis G, Benos A.</i>
<i>Special article</i>	91	Euthanasia <i>Manoledakis J.</i>

Το οξειδωτικό stress στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Χ. Νικολαίδου, Γεώργιος Μπουντούρης

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το οξειδωτικό stress που προκύπτει από ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής οξειδωτικών ουσιών και της προστατευτικής δράσης των αντιοξειδωτικών συστημάτων και αποτελεί μια δυνητικά βλαβερή κατάσταση για τον οργανισμό. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό stress, μάλιστα με προϊόντα επίτασης, παράλληλη με την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας, με περαιτέρω επιδείνωση κατά την εφαρμογή των κλασικών μεθόδων κάθαρσης. Οι κυριότεροι λόγοι είναι η «βιοασυμβατότητα» των χρησιμοποιούμενων υλικών, οι παρενέργειες των εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών κατά τη διάρκεια της συνεδρίας κάθαρσης, καθώς και οι μακροχρόνιες

επιπτώσεις των ίδιων των μεθόδων υποκατάστασης στις φυσιολογικές δομές του οργανισμού. Το αυξημένο οξειδωτικό stress, σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες διαταραχές που χαρακτηρίζουν τους χρόνιους νεφροπαθείς ασθενείς, οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά κυρίως αίτια. Η προσπάθεια για τη διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας και την ανεύρεση περισσότερο «βιοσυμβατών» μεθόδων και υλικών υποκατάστασης της, αποτελούν τα βασικά μέσα αντιμετώπισης του οξειδωτικού stress, και επομένως τους πρωταρχικούς τομείς έρευνας.

Ελλην. Ιατρ. 2009, 75: 5 - 25.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οξειδωτικό stress, οξειδωτικές ουσίες και αντιοξειδωτικά συστήματα

Ως οξειδωτικό stress χαρακτηρίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής οξειδωτικών ουσιών και της αντιρροπιστικής δράσης των αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού υπέρ των πρώτων, μια κατάσταση που μπορεί δυνητικά να προκαλέσει βλάβη των ιστών. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να προκύπτει από «υπέρμετη» και «αθρόσα» άθροιση οξειδωτικών ουσιών, ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών συστημάτων, ή και τα δύο. Η παραγωγή οξειδωτικών ουσιών αποτελεί σημαντικό στοιχείο της φλεγμονώδους διαδικασίας και των αιμυντικών μηχανισμών κατά βακτηρίων και άλλων μικροοργανισμών, ή ακόμα κατά κακοήθων κυττάρων ενώ συμβάλλει στη διαδικασία της ανάπλασης των ιστών μετά από βλά-

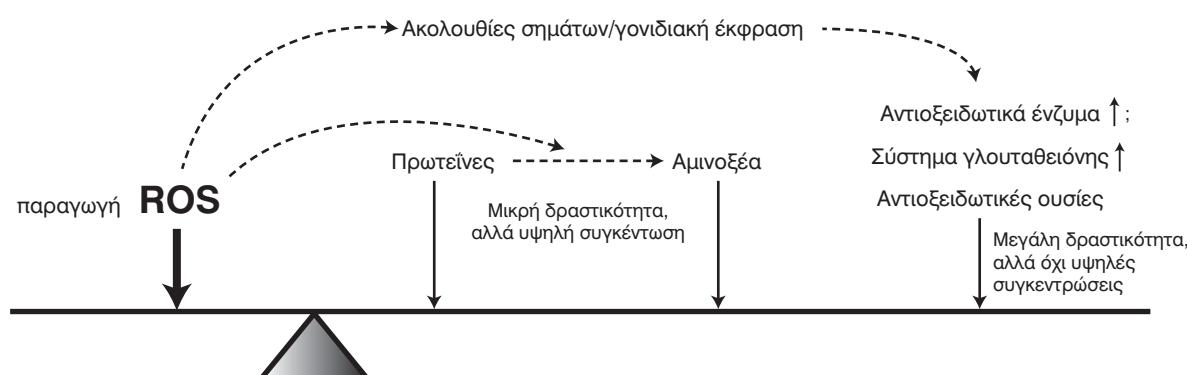
βη¹. Από την άλλη, μια υπέρμετρη, «απρόσφορη» ή δυσπροσαρμοστική ενεργοποίηση των οξειδωτικών διαδικασιών και υπερπαραγωγή οξειδωτικών ουσιών κατά τη διάρκεια χρόνιων παθολογικών καταστάσεων, όπως η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να προκαλέσει κυτταρική και ιστική βλάβη². Έτσι, το οξειδωτικό stress πιθανόν να εμπλέκεται στην παθογένεια κάποιων επιπλοκών της νεφρικής ανεπάρκειας (αθηροσκλήρωση, αναιμία, πακή θρέψη, αιμυλοείδωση), επιδεινώνεται παράλληλα με την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και γίνεται εντονότερο με τις μεθόδους υποκατάστασης — με ενδεχόμενη μεγαλύτερη αρνητική επίδραση της αιμοκάθαρσης έναντι της περιτοναϊκής³.

Κύριος τόπος παραγωγής οξειδωτικών ουσιών στον οργανισμό είναι το μιτοχόνδριο — μέσω της ανατνευστικής αλύσου — τα πολυμιορφοπύρηνα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα-μακροφά-

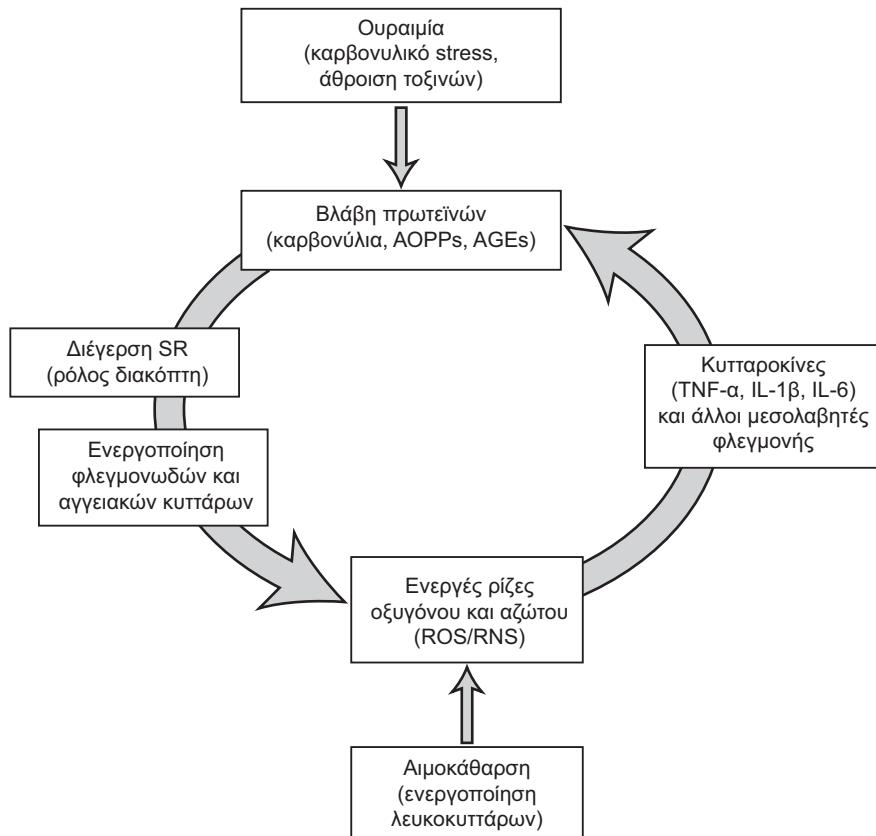
γα. Στο νεφρό πηγές αποτελούν τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα διαμεσοσωληναριακά κύτταρα⁴. Οι κυριότερες οξειδωτικές ουσίες που παράγονται είναι οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) και άλλες ελεύθερες ρίζες. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το υποχλωριώδες οξύ (HOCl), η ρίζα του υπεροξείδιου του οξυγόνου (O_2^-), το υδροξύλιο (OH^-) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO^-) αποτελούν τις σημαντικότερες οξειδωτικές ουσίες⁵. Τα παραπάνω μόρια παράγονται συνεχώς στον οργανισμό και έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής. Επομένως, η απλή ανήχνευσή τους, εκτός από τη δυσκολία που εμπεριέχει, δεν αποτελεί σαφή ένδειξη οξειδωτικού stress⁶. Οι ουσίες που προκύπτουν από την οξειδωτική μετατροπή των λιπιδίων, των πρωτεΐνων, των υδατανθράκων και των νουκλεϊκών οξεών έχουν χρόνους ημίσειας ζωής ωρών μέχρι εβδομάδων και αποτελούν ιδανικούς δείκτες ανίχνευσης του οξειδωτικού stress. Τα βιομόρια που υπόκεινται ευκολότερα στη δράση ελεύθερων ριζών είναι τα λιπίδια. Πιο συγκεκριμένα, αλδεϋδες, όπως η ακρολεΐνη, η μαλονυλοδιαλδεϋδη (MDA), η 4 hydroxynonenal (HNE) και οι ενεργές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), προκύπτουν από αλυσιδωτές αντιδράσεις που ακολουθούν την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Τα F₂-ισοπροστάνια προέρχονται από την οξειδωση του αραχιδονικού οξέος, ενώ χρήσιμους δείκτες οξειδωτικού stress μπορεί να αποτελέσουν τα τελικά προϊόντα οξειδωτικής των λιπιδίων (ALEs) και τα αντισώματα κατά των οξειδωμένων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνων (anti-ox-LDLs). Η οξειδωση των πρωτεΐνων μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πρωτεΐνικών καρβονυλίων και προϊόντων ανθεκτικών στην πρωτεόλυση, όπως τα

πρωτεΐνικά προϊόντα προκεχωρημένης οξειδωσης (AOPPs), κατ' αναλογία με τα τελικά προϊόντα προκεχωρημένης γλυκοτελικής οξειδωσης (AGEs)². Τα τελευταία (AGEs) αποτελούν μια κατηγορία από σύνθετα προϊόντα. Είναι στην πραγματικότητα το αποτέλεσμα γλυκοξείδωσης, αλλά μπορεί να αποτελούν τελικά προϊόντα της οξειδωσης των λιπιδίων. Οι καλύτερα χημικά χαρακτηρισμένες ενώσεις AGEs στον άνθρωπο είναι η πεντοσιδίνη και η καρβοξυλ-μεθυλ-λυσίνη (CML)⁷. Τέλος, η οξειδωση των νουκλεϊκών οξέων, η οποία μπορεί να συμβάλλει στη μεταλλαξιογένεση και ογκογένεση, οδηγεί σε προϊόντα όπως η 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG)⁸.

Ο ανθρώπινος οργανισμός ανέπτυξε συστήματα που ανταγωνίζονται τη δράση των οξειδωτικών ουσιών, σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί η απαραίτητη ισορροπία για την προστασία του από την οξειδωτική βλάβη. Τα αντιοξειδωτικά αυτά συστήματα μπορεί να είναι ενζυμικά ή μη. Στα πρώτα ανήκουν η υπεροξειδική δισμοντάση (SOD), που μετατρέπει το O_2^- σε H_2O_2 , το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε νερό (H_2O) από την καταλάση. Ακόμα, η περιέχουσα σελήνιο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH-Px), που αντιδρά με τις λιπιδικές υπεροξειδάσες. Στα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα ανήκουν η γλουταθειόνη (GSH) η οποία αντιδρά με H_2O_2 , το OH^- και τις χλωριωμένες οξειδωτικές ουσίες, η φερροίτηνη, η τρανσφερρίνη, η σερούλοπλασμίνη, ακόμα και η λευκωματίνη. Εξωγενείς ουσίες, όπως οι βιταμίνες A, C και E, ο χαλκός και το σελήνιο αποτελούν επίσης σημαντικές μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες^{1,9,10} (Εικ. 1). Σημειώνεται όμως, ότι η λευκωματίνη στο περιβάλλον του νεφρού μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή φλεγμονογόνων κυττα-



Εικ. 1. Η οξειδοαναγωγική ομοιόσταση: μια εναίσθητη ισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών ουσιών και των αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού.



Εικ. 2. Ο φαύλος κύκλος φλεγμονής και οξειδωτικού stress που δημιουργείται από την υπέρμετρη διέγερση των εκκαθαριστικών υποδοχέων (SR) από τις οξειδωμένες πρωτεΐνες (καρβονύλια/ AOPPs), λιπίδια και υδατάνθρακες (AGEs).

ροκινών στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, μέσω της ενεργοποίησης του γονιδίου του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ). Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί μια ελκυστική θεωρία για τη βλάβη του νεφρού από την πρωτεΐνουρία¹¹.

Κατά την παραγωγή μεγάλης ποσότητας οξειδωτικών ουσιών, τα αντιοξειδωτικά συστήματα όχι μόνο ανεπαρκούν, αλλά μπορεί τα ίδια να εκτρέψουν την ισορροπία προς την κατεύθυνση περαιτέρω οξειδωτικού stress. Για παράδειγμα, έντονη δραστηριότητα της SOD, αλλά ανεπαρκής στη συνέχεια δράση της καταλάσης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση OH⁻ υπό την παρουσία ιόντων σιδήρου ή χαλκού (αντίδραση Fenton)⁴. Αναφέρεται ακόμα ότι στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ουραιμία υπό αιμοκάθαρση, παρατηρείται μαζική συγκέντρωση ελεύθερων καρβονυλίων – μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «καρβονυλικό stress». Τα καρβονύλια αυτά καθαιρίζονται από τον οργανισμό από μια τάξη πρωτεΐνικών μεμβρανών, τους εκκαθαριστικούς υποδοχείς (SR-scavenger

receptors). Όταν παρατηρείται χρόνια μεγάλη συγκέντρωση καρβονυλίων, AOPPs και AGEs, καθώς και υπερδιέγερση των SR, αυτοί οι τελευταίοι μπορούν να λειτουργήσουν ως ένας διακόπτης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σε συνδυασμό με την επίδραση του οξειδωτικού stress λόγω αιμοκάθαρσης, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και οξειδωτικής κατάστασης¹² (Εικ. 2).

Βιολογικές δράσεις του οξειδωτικού stress

Όπως αναφέρθηκε, ο σχηματισμός των ROS αποτελεί μέρος του αιμαντικού συστήματος του οργανισμού κατά βακτηρίων και άλλων μικροβίων, και συνδέεται άμεσα με τους μηχανισμούς της φλεγμονής. Από την άλλη, οι ROS μπορεί να επιδράσουν σε κύτταρα του ίδιου του οργανισμού, κυρίως σε περιοχές φλεγμονής. Κάτι τέτοιο παρατηρείται σε ποικιλία νεφρικών παθήσεων, όπως η σπειραματονεφρίτιδα, η οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η διαμεσοσωληναριακή νεφροπάθεια¹³. Αναφέρεται επίσης ότι μπορεί να συμμετέχουν στην

υπερδροφία των σωληναριακών κυττάρων. Οι ROS θεωρείται ακόμα ότι συμβάλλουν στην παθογένεια της οξείας σωληναριακής νέκρωσης ισχαιμικής αιτιολογίας¹⁴. Όσον αφορά στην επίδραση του οξειδωτικού stress στο καρδιαγγειακό σύστημα, το NO που δρα ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας αδρανοποιείται από το O₂⁻, και το προϊόν της αντίδρασης ONOO⁻ (υπεροξενιτρόπιο) ευνοεί το σχηματισμό ακόμα περισσότερων ROS όπως το OH[.] Σαν αποτέλεσμα προκαλείται δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μεταβολές της κυτταρικής αναδιαμόρφωσης. Οι αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες LDL και Lp(a) (λιποπρωτεΐνη α) εισέρχονται σ' ένα φαύλο κύκλο οξείδωσης και γένεσης ROS υπενδοθηλιακά. Επομένως, το οξειδωτικό stress αποτελεί υπόβαθρο της υπερχοληστερολαιμίας, της αθηροσκλήρωσης και της υπέρτασης^{4,15}. Τα τελευταία έτη ερευνάται ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην καρκινογένεση, τις νευροεκφυλιστικές νόσους και τη γήρανση¹⁶.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί μια προϊούσα νόσο. Η κατάλληλη διαιτητική αγωγή (περιορισμός πρόσληψης λευκώματος) και η φαρμακευτική αγωγή (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) δεν έχουν επιτύχει εντυπωσιακά αποτελέσματα στην επιβράδυνση της νεφρικής νόσου. Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με εξέλιξη της νεφρικής βλάβης είναι η αρτηριακή υπέρταση, η πλούσια σε λευκώματα διατροφή, η πρωτεΐνουρία, τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων στον ορό, και το οξειδωτικό stress^{13,17}. Ο βαθμός της πρωτεΐνουρίας έχει συσχετιστεί θετικά με το ρυθμό προόδου της νεφρικής νόσου^{11,18}. Η εστιακή σπειραματική υπερδιήθηση και προοδευτική σκλήρυνση των σπειραμάτων των υπόλοιπων ανέπαφων νεφρώνων οδηγεί στην περαιτέρω επιδείνωση της νόσου¹³.

Ο ρόλος του οξειδωτικού stress

Ο ρόλος του οξειδωτικού stress στη νεφρική νόσο είναι πλέον αποδεκτός και αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα πεδία έρευνας της Νεφρολογίας. Το οξειδωτικό stress παίζει μείζονα ρόλο σε σπειραματικές παθήσεις (μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, IgA νεφροπάθεια, νόσος μεταξειδίωσης

αλλοιώσεων), στην οξεία φαρμακογενή ισχαιμική νεφρική ανεπάρκεια, στην αποφρακτική νεφροπάθεια και την πυελονεφρίτιδα, στις παθοφυσιολογίκες μεταβολές μετά από μεταμόσχευση νεφρού, καθώς και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹⁰. Οι ROS μπορούν να συμβάλλουν στην πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου μέσω πρόκλησης αιμοδυναμικών διαταραχών, οξειών και χρόνιων φλεγμονώδών αντιδράσεων, υπέρομπτων ή παθολογικών αυξητικών δράσεων, και αυξημένης κυτταρικής απόπτωσης (λόγω απώλειας του κυτταρικού φαινοτύπου)³. Πιο συγκεκριμένα, οι ROS έχουν πλειόροπο δράση στο νεφρό. Στη σπειραματική συσκευή μπορούν σε περίπτωση παθολογικών καταστάσεων όπως η σπειραματονεφρίτιδα ή η τοξική βλάβη να προκαλέσουν κυτταρικό οίδημα, ενδοθηλιακή βλάβη, απώλεια της βασικής μεμβράνης, θρόμβωση, βλάβες του μεσαγγείου (υπερδροφία και ίνωση), καθώς και αυξημένη διαπερατότητα με πρωτεΐνουρία. Στα νεφρικά σωληνάρια μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικό οίδημα, αποκόλληση από τη βασική μεμβράνη και λύση, αυξημένη διαπερατότητα, μεταβολή του διαμεμβρανικού δυναμικού και επίταση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Τέλος, στα αγγεία του νεφρού προξενούν οίδημα, θρόμβωση και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της αγγειακής αντιδραστικότητας, την προσκόλληση φλεγμονώδών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων^{4,10,19}.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής οξειδωτικών ουσιών και της αντιρροποιητικής δράσης των αντιοξειδωτικών συστημάτων. Σ' αυτό συμβάλλουν, από τη μια μεριά, τα ελαττωμένα επίπεδα βιταμίνης C (λόγω διαιτητικού περιορισμού φρούτων και λαχανικών για το φόρο υπερκαλιμίας, καθώς και η απώλεια της κατά την κάθαρση), τα χαμηλά ενδοκυττάρια επίπεδα βιταμίνης E, η ελαττωμένη συγκέντρωση σεληνίου, και οι διαταραχές στο αντιοξειδωτικό σύστημα της GSH^{1,12,20}. Από την άλλη, η προ-οξειδωτική ικανότητα είναι αυξημένη, λόγω των χαρακτηριστικών των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο, όπως η μεγάλη ηλικία, η συχνή συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, η ουραιμία και η χρόνια φλεγμονή. Είναι σημαντικό ότι η ίδια η ουραιμία συμμετέχει στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Η σύσταση του ουραιμικού πλάσματος είναι μοναδική στο ότι περιέχει πληθώρα μεταβολιτών και τοξινών, τεκμηριωμένων και

μη. Η ουραιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη συγκέντρωση προφλεγμονώδων τοξινών και επίταση του οξειδωτικού stress στην οξεία ή χρόνια νεφροκή νόσο^{12,21}. Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, είτε με περιτοναϊκή κάθαρση, είτε κυρίως με αιμοκάθαρση διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην αυξημένη προ-οξειδωτική κατάσταση των ασθενών^{1,12,15,22}. Και ενώ η παραπάνω ανισορροπία παρουσιάζεται ήδη από τα αρχικά στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας — με επίταση κατά την εξέλιξή της — γίνεται περισσότερο έντονη και εμφανής στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Τα κλινικά συμπτώματα και οι βιοχημικοί δείκτες του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια επηρεάζονται από το βαθμό της νεφρικής βλάβης και από το είδος της εφαρμοζόμενης θεραπείας, με την εξής διαβάθμιση από μικρότερου προς μεγαλύτερου βαθμού: μεταμόσχευση νεφρού < συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία < περιτοναϊκή κάθαρση < αιμοκάθαρση. Μάλιστα, η νεφρική μεταμόσχευση χαρακτηρίζεται από σχεδόν πλήρη διόρθωση των παραπάνω βιοχημικών δεικτών¹².

Το σύνδρομο MIA

Το 2000 προτάθηκε για πρώτη φορά η παρουσία ενός συνδρόμου που συσχέτισε την κακή θρέψη, τη φλεγμονή και την αθροοσκληρωτική νόσο που παρατηρούνται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome ή σύνδρομο MIA^{23,24}. Παρατηρείται σε μεγάλο αριθμό ασθενών που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση και σχετίζεται με υψηλό ποσοστό θνητότητας, το οποίο μάλιστα είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με μεταστατική κακοήθεια²⁵.

Κακή θρέψη

Η κακή θρέψη προκαλείται από ανεπαρκή πρόσληψη λευκωμάτων και θερμίδων, ενώ η καχεξία από διαταραχή στην απορρόφηση και χρήση των θρεπτικών συστατικών, όπως επί υπερκαταβολισμού και συστηματικής φλεγμονής. Και τα δύο γεγονότα παρατηρούνται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας πριν από την έναρξη της θεραπείας υποκατάστασης. Πιο συγκεκριμένα, οι αιτίες της κακής θρέψης και φλεγμονής στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου είναι: α) Η απώλεια της όρεξης, κυρίως λόγω καταχράτησης ουραιμικών τοξινών ή/και πα-

ρουσίας μεταβολικής οξείωσης, β) η απώλεια αιμονοξέων με κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης ή με την περιτοναϊκή κάθαρση (4-9 g σε νηστικούς ασθενείς ή 8-12 g μετά από γεύμα, και 9 g για ολικών λευκωμάτων και 6 g για λευκωματίνης την ημέρα αντίστοιχα, μέχρι 20 g σε περίπτωση περιτονίτιδας)^{26,27}, γ) ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την ελάττωση της πρωτεΐνοσύνθεσης και την προαγωγή του καταβολισμού των πρωτεΐνων, δ) η πιθανή βιοασυμβατότητα των μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στις θεραπείες υποκατάστασης, και οι επιπτώσεις από το διάλυμα της κάθαρσης (μικρόβια, τοξίνες), ε) η παρουσία παρεμπιπτουσών λοιμώδων και άλλων νόσων (αναφέρονται παρακάτω), στ) ιατρογενείς αιτίες (π.χ. οδηγίες για ελαττωμένη πρόσληψη πρωτεΐνων) και ζ) η δυνητική συμβολή ψυχολογικών και κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων (καταθλιπτική διαταραχή, αναπτηρία, ανέχεια)²⁸. Η κακή θρέψη σχετίζεται με μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονής και οξειδωτικό stress, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπολευκωματιναιμία. Συμβάλλει όμως και στην αυξημένη θνησιμότητα των χρόνιων νεφροπαθών ασθενών. Έχει παρατηρηθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής κατάστασης και της θνητότητας και θνησιμότητας των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Πιο συγκεκριμένα οι τιμές της λευκωματίνης ορού αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στους ασθενείς που εντάσσονται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, αλλά και στους χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπως αποδεικνύεται σε μοντέλα πολλαπλών μεταβλητών από αναδρομικές και προοπτικές μελέτες. Οι περισσότερες από αυτές συμφωνούν στο ότι τιμές λευκωματίνης ορού κάτω από 4,0 g/dL σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η διαγνωστική αξία των παραπάνω είναι εντονότερη τους πρώτους μήνες παρακολούθησης των ασθενών, αλλά διατηρείται και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα²⁹⁻³². Και όπως καταδείχθηκε, η υπολευκωματιναιμία, η φλεγμονή οξείας φάσης, και το οξειδωτικό stress μπορούν να ασκήσουν συνεργική δράση στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας στους ασθενείς με τεχνητή υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας³³.

Φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί μια φυσιολογική απάντηση του οργανισμού έναντι βλαπτικών αιτίων (εξωγε-

νών και ενδογενών), και χαρακτηρίζεται χυρίως από την αντίδραση οξείας φάσης. Αν η φλεγμονή είναι παρατεταμένη και επίμονη, παρατηρείται η χρόνια αντίδραση οξείας φάσης, η οποία οδηγεί σε ανορεξία, υπερκαταβολισμό, ιδιαίτερα αυξημένο πρωτεΐνικό καταβολισμό, απώλεια μυϊκής μάζας και λιπώδους ιστού, ενδοθηλιακή βλάβη και αθηροσκλήρωση³⁴. Ενεργός φλεγμονώδης αντίδραση παρουσιάζεται περίπου στο 30-50% των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, είτε αυτοί αντιμετωπίζονται με περιτοναϊκή κάθαρση/αιμοκάθαρση, είτε όχι. Τα αίτια της αντίδρασης αυτής είναι πολλαπλά. Καταχρήν, οι παραπάνω ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν επίμονες λοιμώξεις, είτε λόγω της δυσλειτουργίας του ανοσιακού τους συστήματος είτε λόγω επιμόλυνσης από τα χρησιμοποιούμενα υλικά των ίδιων των μεθόδων υποκατάστασης. Επιπλέον, η ελαττωμένη νεφρική κάθαρση προφλεγμονώδων κυτταροκινών, η άθροιση οξειδωτικών ουσιών και προϊόντων ενδογενούς οξειδωσης, καθώς και οι συνηπάρχουσες καταστάσεις (π.χ. η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια), συμβάλλουν στη διατήρηση μιας ενεργού φλεγμονώδους κατάστασης. Τέλος, συνδράμουν και παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια τη θεραπεία υποκατάστασης²² (Πίν. 1).

Δείκτες φλεγμονής στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αποτελούν η CRP (ή η hsCRP), τα AGEs, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α)^{20,22,35}. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν νεότερους δείκτες, όπως η IL-8³⁶. Η CRP, που χρησιμοποιείται στη συνήθη διαγνωστική πράξη, στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έχει αναδειχθεί ως προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής θνητιμότητας αλλά και θνητότητας από όλες τις αιτίες^{20,37,38}. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τα επίπεδα της CRP μπορεί να ανευρεθούν πέντε έως δέκα φορές πιο αυξημένα σε σύγκριση με το

γενικό πληθυσμό. Όπως δύμας ήδη αναφέρθηκε, οι συγκεκριμένοι ασθενείς, αλλά ειδικά αυτοί με νόσο τελικού σταδίου, έχουν και άλλες αιτίες ανόδου της CRP εκτός από τη φλεγμονή που οφείλεται στη νόσο καθαυτή. Όσον αφορά τα AGEs, μπορούν να ξεκινήσουν τη φλεγμονώδη απάντηση και να προκαλέσουν διέγερση των μονοκυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή CRP³⁹. Η IL-6 συντονίζει την παραγωγή πρωτεΐνών οξείας φάσης, και θεωρείται προγνωστικός δείκτης νεφρικής νόσου. Ο TNF-α επίσης παρεμβαίνει στο συντονισμό παραγωγής πρωτεΐνών οξείας φάσης και θεωρείται σημαντικός δείκτης φλεγμονώδους νόσου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς³⁴.

Αθηροσκληροσληρωτική καρδιαγγειακή νόσος

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη βασική αιτία θνητιμότητας και θνητότητας στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου^{20,40}, στους οποίους μάλιστα ο εκτιμώμενος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι 3,5-50(!) φορές υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{41,42}. Η αθηροσκλήρωση των ασθενών αυτών οφείλεται στους κλασικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται στο γενικό πληθυσμό, όπως η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, η μειωμένη σωματική άσκηση και το κάπνισμα. Παρά ταύτα οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα που χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο παλμού, αναιμία, αυξημένα επίπεδα Lp(a) και ομοκυτταίνης, έντονη φλεγμονή και οξειδωτικό stress. Η CRP, που συνιστά βασικό δείκτη φλεγμονής, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης τόσο των στεφανιαίων αγγείων, όσο και των καρωτίδων σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια^{24,43,44}. Το Κολλέγιο Παθολόγων Αμερικής (CAP) θεωρεί τιμές άνω των 3 mg/l ως επικίνδυνες για την ανάπτυξη α-

Πίνακας 1. Οι κύριες αιτίες φλεγμονής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια	Αιμοκάθαρση (επιπλέον αίτια)	Περιτοναϊκή κάθαρση (επιπλέον αίτια)
Ελαττωμένη νεφρική κάθαρση κυτοκινών	Φλεγμονή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης	Περιτονίτιδα
Αθροιση AGEs	Βιοασυμβατότητα της μεμβράνης αιμοκάθαρσης	Βιοασυμβατότητα του διαλύματος κάθαρσης
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια Αθηροσκλήρωση Φλεγμονώδεις νόσοι Αγνωστης αιτίας ευμένουσες λοιμώξεις	Έκθεση σε ενδοτοξίνες και παραγωγή κυτταροκινών λόγω μολυσμένου διαλυτικού μέσου	

θηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου³⁸. Το παραπάνω όριο έχει περιορισμένη εφαρμογή στην κατηγορία των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών εξαιτίας των –ούτως ή άλλως – υψηλών επιπέδων CRP που παρουσιάζουν. Μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ως προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τα επίπεδα CRP άνω των 10 mg/l. Τονίζεται όμως ότι η συγκέντρωση της CRP του ορού δεν αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, πιθανότερα λόγω της θετικής συσχέτισης μεταξύ CRP και ηλικίας, αφού οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι συνήθως προκεχωρημένης ηλικίας. Σημειώνεται ακόμα ότι δεν είναι δόκιμη η χρησιμοποίηση της CRP ως μακροπρόθεσμου δείκτη φλεγμονής και ελέγχου του καρδιαγγειακού κινδύνου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μια ενδιαφέρουσα άποψη που χρειάζεται περαιτέρω πειραματική επιβεβαίωση. Στην ίδια μελέτη αποδεικνύεται ότι το χρόνιο οξειδωτικό stress, εκφραζόμενο με τον τίτλο των anti-ox-LDL σε αντίθεση με τη χρόνια φλεγμονή, αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητισμότητας στον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση μετά από παρακολούθηση τεσσάρων ετών²⁰. Και όπως έχει ήδη αναλυθεί, το οξειδωτικό stress ασκεί προ-αθηρογενετική δράση, μέσω της αλληλεπίδρασης με το ΝΟ (διαταραχή αγγειοδιασταλτικής ικανότητας), και της οξειδωσης των LDL και Lp(a) (βλάβη αγγειακού τοιχώματος και πυροδότηση διαδικασίας αθηροσκλήρωσης). Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας και με άλλους μηχανισμούς πέραν του οξειδωτικού stress, και έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και των επιπέδων κρεατινίνης ορού⁴⁵⁻⁴⁷.

Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση αντιπροσωπεύει εν γένει μια κατάσταση stress. Αποτελεί μια μέθοδο σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς, αλλά ταυτόχρονα οδηγεί σε ενεργοποίηση ενδογενών φλεγμονωδών διαδικασιών και αυξημένο οξειδωτικό stress, λόγω της τροποποίησης της φυσιολογικής κυκλοφορίας του αίματος και της διόδου του από έναν ηθμό εξωγενών φιλτρών και συστημάτων⁴⁸. Επιπλέον, απομακρύνει το ουρικό οξύ, έναν ενδογενή μεταβολίτη με σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες⁴⁹, ενώ μπορεί να

επηρεάσει τα επίπεδα άλλων ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων, όπως οι πρωτεΐνες του πλάσματος και οι βιταμίνες (C, E). Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς χαρακτηρίζονται από ένα συνδυασμό μαζικής παραγωγής ROS σε κάθε συνεδρία, και χρόνιας ανεπάρκειας των κύριων αντιοξειδωτικών συστημάτων. Συγκεντρωτικά, το οξειδωτικό stress λόγω αιμοκάθαρσης σημειώνεται σε τρία κύρια στοιχεία: 1) τη μεμβράνη διάλυσης (βιοασυμβατότητα), 2) τη μικροβιακή μόλυνση του μέσου διάλυσης, και 3) την πιθανή προ-οξειδωτική δράση ενός αριθμού μεταβολιτών που βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα των ασθενών⁵⁰.

Ο βαθμός οξειδωτικού stress των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχει συσχετιστεί θετικά με τη φλεγμονώδη κατάσταση του οργανισμού και τη διάρκεια της συνεδρίας κάθαρσης. Όπως τονίστηκε παραπάνω, η CRP που συνιστά βασικό δείκτη φλεγμονής, μπορεί να είναι πέντε έως δέκα φορές πιο αυξημένη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα CRP πλάσματος συσχετίζονται θετικά με τιμές οξειδωτικών ουσιών όπως οι TBARS¹⁵. Από την άλλη, έχει παρατηρηθεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διάρκειας της αιμοκάθαρσης και της συγκέντρωσης λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η α-τοκοφερόλη και η ουμπικούνόλη και αποδείχθηκε ότι κάτι τέτοιο οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωσή τους κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Αναφέρθηκε ακόμα ότι η ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης C του πλάσματος οφείλονται πιθανότατα στην παρουσία μιας δυσλειτουργικής μορφής της στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς¹⁵. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι η διάρκεια της αιμοκάθαρσης παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της MDA και του δείκτη επανενεργοποίησης της δ-αμινολεβουλενικής δεϋδρογενάσης (ALA-D) (της οποίας η δραστικότητα είναι ελαττωμένη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς), που αποτελούν σημαντικούς δείκτες εκτίμησης του χρόνιου οξειδωτικού stress⁵¹.

Όσον αφορά το μέγεθος των υπό κάθαρση μορίων αυτό είναι ουσιώδες στη δυνατότητα απομάκρυνσής τους μέσω της μεμβράνης αιμοκάθαρσης. Οι συνήθεις τεχνικές απομακρύνουν αποτελεσματικά, αλλά σχεδόν αποκλειστικά, μικρού και μέσου μοριακού βάρους μόρια («ουραϊμικές τοξίνες») και μόνο μικρό ποσοστό μεγαλύτερων, όπως η β₂-μικροσφαιρίνη. Είναι σημαντικό ότι οι μετατροπές που επιφέρουν οι οξειδωτικές διαδικασίες στις

ουσίες υπό κάθαροση, τις καθιστούν λιγότερο διαλυτές και επομένως δυσκολότερα διαβατές από τους πόρους της μεμβράνης αιμοκάθαρσης. Αυτό το επιτυχάνουν με μεταβολή είτε του μοριακού τους βάρους είτε του ηλεκτρικού τους φορτίου. Δεν μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη μικρά μόρια με φλεγμονογόνες (proinflammatory) ιδιότητες, καθώς ενώνονται σε μεγαλύτερα μόρια στο ουρανικό περιβάλλον των χρονίων νεφροπαθών ασθενών¹².

Ένα χαρακτηριστικό των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με αιμοκάθαρση είναι η ανάγκη για εξωγενή χορήγηση ουσιών, οι οποίες βρίσκονται σε έλλειψη λόγω της ίδιας της νόσου και του έντονου οξειδωτικού stress, αλλά και λόγω της απώλειάς τους κατά τη διάρκεια της κάθαροσης. Μια τέτοια ουσία είναι ο σίδηρος. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου είναι απαραίτητη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς για την αντιμετώπιση της αναιμίας, και ιδιαίτερα σε εκείνους που λαμβάνουν και ερυθροποιητίνη. Παρόλ' αυτά, η συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να είναι τοξική και έχει παρατηρηθεί ότι διεγείρει την παραγωγή ROS, ενώ ταυτόχρονα καταναλώνει αντιοξειδωτικές ουσίες, συμβάλλοντας στην αύξηση του οξειδωτικού stress. Σε πολύ υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλεί οξείδωση των λιπιδίων και κυτταρικό θάνατο⁵². Ο σίδηρος προκαλεί μια αλυσιδωτή αντίδραση παραγωγής ROS μέσω της δημιουργίας OH⁻ από το H₂O₂ (αντίδραση Fenton)⁴, ή μέσω της διέγερσης της αναπνευστικής αλύσου των μιτοχονδρίων των ουδετεροφιλών⁵³. Πειραματικά μοντέλα σε ποντικούς με εξελισσόμενη νεφρική νόσο κατέδειξαν ότι τα πειραματόζωα που ελάμβαναν μικρότερα ποσά σιδήρου με τη διατροφή παρουσίαζαν λιγότερη πρωτεΐνουρία και μικρότερους βαθμούς σπειραματική σκλήρυνση⁵⁴. Επιπλέον, ο περιορισμός του σιδήρου από τη δίαιτα προστάτευε από διαμεσοσωληναριακή ίνωση⁵⁵. Νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν το σιδήρο ως προ-οξειδωτική ουσία, με δυνατότητα οξειδωσης των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, ανευρέθηκαν αυξημένοι τίτλοι anti-ox-LDLs στους ασθενείς υπό ενδοφλέβια σιδηροθεραπεία, και μάλιστα η θεραπεία αυτή, όπως και τα anti-ox-LDLs αποτελούσαν προγνωστικούς δείκτες θνητισμότητας²⁰. Με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου αυξήθηκαν τα επίπεδα MDA (δείκτη οξειδωτικού stress) των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών κατά 21%. Είναι σημαντικό ότι η χορήγηση από το στόμα βιταμίνης E (400 IU) και σεληνίου (600 μg) έξι ώρες πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ανέστειλε την προ-οξειδωτική δράση

του σιδήρου, και διατήρησε τους δείκτες οξειδωτικού stress στα ίδια επίπεδα με αυτά πριν τη συνεδρία⁵⁶. Η πιθανή τοξική δράση του σιδήρου αποδεικνύεται και από μια μελέτη σε μεγάλο αριθμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, στην οποία εκείνοι που ελάμβαναν σίδηρο ενδοφλέβια σε ποσότητα μεγαλύτερη από 5g/έτος πέθαιναν συχνότερα από φλεγμονώδη και καρδιαγγειακή νόσο⁵⁷. Ο ρυθμός χορήγησης, του σιδήρου είναι καταλυτικής σημασίας, αφού με τα συνηθισμένα δεδομένα ταχείας χορήγησης μέσα σε μισή ώρα οδηγούμαστε σε υπερκορεσμό της τρανσφερρίνης. Το υπόλοιπο ποσό της ουσίας συνδέεται ασθενώς με άλλες πρωτεΐνες-μεταφορείς και μπορεί εύκολα να διεγείρει την παραγωγή ROS^{58,59}. Απεναντίας, αποδείχθηκε ότι η βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση του σιδήρου (μία ώρα) κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης δεν αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress, όπως η ox-LDL, η hs-CRP, η IL-6, ο TNF-α, και τα επίπεδα της IMA (Ischemia-Modified Albumin)³⁵.

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπειας ερυθροποιητίνης (rHuEpo) είναι απαραίτητη στην πλειοψηφία των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, εξαιτίας της συνθετικής αδυναμίας των νεφρών. Ο ευεργετικός ρόλος της έγκειται στη βελτίωση της αναιμίας και στην άνοδο των τιμών της αιμοσφαιρίνης, η οποία αποδείχθηκε ότι προκαλεί ελάττωση του οξειδωτικού stress. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων HNE και MDA με τις τιμές της αιμοσφαιρίνης (τόσο των υγιών ατόμων όσο και των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια)⁶⁰. Έχει παρατηρηθεί όμως ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση της δραστηριότητας της CuZn-SOD (Erythrocyte copper zinc dependent superoxide dismutase) των ερυθροκυττάρων, η οποία ανήκει στα βασικά αντιοξειδωτικά τους συστήματα^{15,61}.

Περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαροση αποτελεί μέθοδο αντιμετώπισης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίζεται περισσότερο «φυσιολογική» και «λιγότερο επεμβατική» σε σχέση με την αιμοκάθαρση. Κι αυτό γιατί η διαδικασία κάθαρσης των μεταβολικών προϊόντων και τοξινών πραγματοποιείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα του ασθενούς μέσω των αγγείων της περιτοναϊκής μεμβράνης, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται η φλεγμονή και

το stress λόγω της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση παρουσιάζουν μικρότερη προ-σπειραματική αρτηριακή πίεση και μικρότερα ποσά πρόσληψης πρωτεΐνων. Παρόλ' αυτά, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μέθοδος αυτή επιβαρύνεται επίσης αν και σε μικρότερη ένταση σε σχέση με την αιμοκάθαρση με οξειδωτικό stress και τις συνακόλουθες επιπλοκές του¹². Έτσι, σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ROS⁶², MDA, AGEs⁶³, TBARS⁶⁴, καθώς και ελαττωμένη δραστηριότητα της GSH-Px και χαμηλή επίπεδα σεληνίου πλάσματος⁶⁴.

Αυτό που χαρακτηρίζει την περιτοναϊκή κάθαρση είναι η ιδιαιτερότητα του υγρού-διαλύματος κάθαρσης, το οποίο είναι συνήθως πλούσιο σε γλυκόζη. Η μακροχρόνια έκθεση του περιτοναίου στο διάλυμα κάθαρσης, αλλά και η ίδια η διαδικασία θερμικής αποστείρωσης του διαλύματος, συμβάλλει στην άθροιση AGEs και GDPs (προϊόντα αποδόμησης της γλυκόζης) και τελικά στη σχετική βιοασυμβατότητα του μέσου κάθαρσης^{65,66}. Επιπλέον, το οξειδωτικό και καρβονυλικό stress που συνδέεται με τη χρόνια νεφρική ανεπάρδευτη και την ουραίμια επιτείνει τη συγκέντρωση των παραπάνω ουσιών^{66,67}. Πρέπει να σημειωθεί ότι η βιοασυμβατότητα οφείλεται ακόμα στην υψηλή συγκέντρωση γαλακτικών, στο όξινο pH και σε αυξημένη οσμωτική πίεση⁶⁸. Το τελικό αποτέλεσμα της άθροισης των AGEs και GDPs είναι η δημιουργία μιορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών της περιτοναϊκής μεμβράνης και η κυτταροτοξική δράση στα κύτταρα του περιτοναίου^{65,69}. Η άθροιση των AGEs και GDPs παρατηρήθηκε κυρίως στο μεσοθήλιο, στο στρώμα υπό το μεσοθήλιο και στο αγγειακό τοίχωμα των ασθενών⁶⁵. Οι μιορφολογικές μεταβολές που επιφέρουν οι συγκεκριμένες ουσίες περιλαμβάνουν: α) Καταστροφή («απογύμνωση») του μεσοθηλίου, β) διάμεση ίνωση, με συνεπαγόμενη σκλήρυνση του περιτοναίου, γ) ποικίλες αγγειακές αλλοιώσεις, με πιο χαρακτηριστική το διπλασιασμό του πάχους της βασικής μεμβράνης των περιτοναϊκών τριχοειδών παρόμοιο με εκείνον της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας^{70,71}, δ) σοβαρού βαθμού ίνωση και υαλινοποίηση του αγγειακού τοιχώματος, κυρίως των μετατριχοειδικών φλεβιδών, ε) αύξηση των ινών κολλαγόνου του μέσου χιτώνα των αγγείων και παρουσία εκφυλισμένων λεύων μικρών κυττάρων με ελάχιστη ποσότητα κυτταροπλάσματος και πυκνωτικούς πυρηνήνες⁶⁵.

Η ίνωση του περιτοναίου και η σκλήρυνση

των αγγείων του αποτελεί ένα ακόμα χαρακτηριστικό της περιτοναϊκής κάθαρσης. Σε πειραματόζωα υπό περιτοναϊκή κάθαρση έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα του περιτοναίου (TGF-1), του κολλαγόνου τύπου I και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)⁶². Έχει προταθεί ότι τα AGEs προκαλούν αυξημένη χημειοταξία των ουδετεροφιλών και απελευθέρωση μεσολαβητών, όπως ο TNF-α, η IL-1 και ο PDGF (αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας). Οι συγκεκριμένοι μεσολαβητές διεγείρουν τα λεία μικρά κύτταρα προς σύνθεση εξωκυττάριας βασικής ουσίας, με αποτέλεσμα σημαντικού βαθμού ίνωση του αγγειακού τοιχώματος^{72,73}. Ακόμα, τα AGEs μπορούν να ανενεργοποιήσουν το NO, το οποίο εκτός από την αγγειοδιασταλτική δράση του ενεργεί και κατά του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων⁷⁴. Στην παθογένεια της ίνωσης συμβάλλει και η αναφερόμενη «απογύμνωση» του μεσοθηλίου, που έχει παρατηρηθεί σε σημαντικό αριθμό ασθενών, όταν αυτή ακολουθείται από αποτυχία επαναεπιθηλιοποίησης^{75,76}. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι αλλοιώσεις των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση παρατηρούνται μόνο στο περιτόναιο και σε κανένα άλλο ιστικό στόχο⁶⁶.

Μια σοβαρή επιπλοκή της μακροχρόνιας συνεχούς περιτοναϊκής κάθαρσης, η οποία σχετίζεται με την ίνωση του περιτοναίου, τη σκλήρυνση των αγγείων του και την υπερ-διαβατότητα αποτελεί η ανεπάρκεια της υπερ-διήθησης. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη άθροιση AGEs στον ινώδη ιστό του περιτοναίου και στο αγγειακό τοιχώμα των ασθενών⁶⁵. Οι μιορφολογικές μεταβολές που επιφέρουν οι συγκεκριμένες ουσίες περιλαμβάνουν: α) Καταστροφή («απογύμνωση») του μεσοθηλίου, β) διάμεση ίνωση, με συνεπαγόμενη σκλήρυνση του περιτοναίου, γ) ποικίλες αγγειακές αλλοιώσεις, με πιο χαρακτηριστική το διπλασιασμό του πάχους της βασικής μεμβράνης των περιτοναϊκών τριχοειδών παρόμοιο με εκείνον της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας^{70,71}, δ) σοβαρού βαθμού ίνωση και υαλινοποίηση του αγγειακού τοιχώματος, κυρίως των μετατριχοειδικών φλεβιδών, ε) αύξηση των ινών κολλαγόνου του μέσου χιτώνα των αγγείων και παρουσία εκφυλισμένων λεύων μικρών κυττάρων με ελάχιστη ποσότητα κυτταροπλάσματος και πυκνωτικούς πυρηνήνες⁶⁵. Μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με την ίνωση της ουραίμιας και της περιτοναϊκής κάθαρσης, αναδεικνύει το ρόλο του υποδοχέα επιφανείας των AGEs (RAGE) στην όλη διαδικασία. Η αλληλεπίδραση των AGEs με τους RAGEs οδηγεί σε ενεργοποίηση των κυττάρων και παραγωγή του ιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β), του οποίου ο ρόλος είναι κρίσιμος στη διαδικασία μετατροπής του επιθηλιακού ιστού του περιτοναίου σε μεσεγχυματικό

με χαρακτηριστικά μυοϊνοβλαστών^{77,78}. Αποδείχθηκε ότι η ουρακύα οδήγησε σε άθροιση των AGEs, αύξηση του αριθμού των RAGEs και της παραγωγής TGF-β και ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης και σκλήρυνσης των αγγείων της περιτοναϊκής μεμβράνης⁶⁷.

Είναι πολύ σημαντικό ότι η διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την επάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης, και επηρεάζουν ουσιαστικά την ποιότητα ζωής, τη θρέψη, αλλά και τη θνητότητα των ασθενών⁶³. Έχει αποδειχθεί ότι η επιβίωση των ασθενών σχετίζεται στατιστικά περισσότερο με την υπολειμματική νεφρική λειτουργία, παρά με την επάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης⁷⁹ και ότι για κάθε 0,5 ml/min μεγαλύτερη GFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης) αντιστοιχεί μικρότερος κίνδυνος θανάτου κατά 9%⁸⁰. Μάλιστα, οι ανουρικοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα από καρδιαγγειακά ή μη αύτια, σε σχέση με αυτούς που διατηρούν υπολειμματική νεφρική λειτουργία⁸¹. Βεβαίως, η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας ελαττώνει δραματικά την επάρκεια της μεθόδου. Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με περιτοναϊκή κάθαρση παρουσιάζουν πιο αργή απώλεια της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς⁶³. Στη μελέτη των Moist LM και συν.⁸² δείχθηκε ότι οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση είχαν κατά 65% μικρότερο κίνδυνο απώλειας της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Καταγράφηκαν ακόμα οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι είναι: α) Η διάρκεια του χρόνου υπό κάθαρση, β) η χαμηλή αρχική τιμή GFR κατά την έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης, γ) το θήλυ φύλο σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες, δ) η μη-λευκή φυλή, ε) η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, και στ) το ιστορικό συμφιροητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη, η υψηλή τιμή ασβεστίου πλάσματος και η χρήση αναιστολέων του μετατρεπτικού ενέγυρου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστών διαυλών ασβεστίου σχετίζονται με καλύτερη διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας. Τέλος, σημειώνεται ότι στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας είναι μικρότερος στα πρώτα έτη θεραπείας σε σύγκριση με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ενώ αυξάνει με την πάροδο των

ετών θεραπείας, και επομένως απώλειας της νεφρικής λειτουργίας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Πρόληψη

Απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, μετά τη διάγνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, αποτελεί η τακτική παρακολούθηση των δεικτών οξειδωτικού και καρβονυλικού stress. Η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε σταθερό επίπεδο για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η αντιμετώπιση των φλεγμονών και της δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος που παρατηρούνται στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αποτελεί το ουσιαστικότερο προληπτικό μέτρο.

Επιπλέον, πιθανή προληπτική δράση κατά του οξειδωτικού stress ασκεί η διόρθωση της αναιμίας των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Τα ερυθρά αιμοσφαρίδια περιέχουν υψηλά επίπεδα αντι-οξειδωτικών ουσιών, κυρίως GSH¹. Επομένως, μια αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων μπορεί να αυξήσει την αντι-οξειδωτική ικανότητα του οργανισμού. Επίσης, οι αναιμικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από μια σειρά διαταραχών που συμβάλλουν στη δημιουργία και διατήρηση του οξειδωτικού stress, όπως: α) Αύξηση των κατεχολαμινών, λόγω της υποξαιμίας και του αντιδραστικού υπεραερισμού, β) διέγερση των ουδετεροφιλών, γ) αποσύνθεση των πουρινών μέσω της ξανθινο-οξειδάσης των υποξικών ιστών, και δ) μερική αποσύνδεση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης⁶⁰. Η διόρθωση της αναιμίας, και κατά συνέπεια η βελτίωση των παραπάνω διαταραχών, οδηγεί σε προφύλαξη ή περιορισμό του οξειδωτικού stress των ιστών.

Θεραπεία

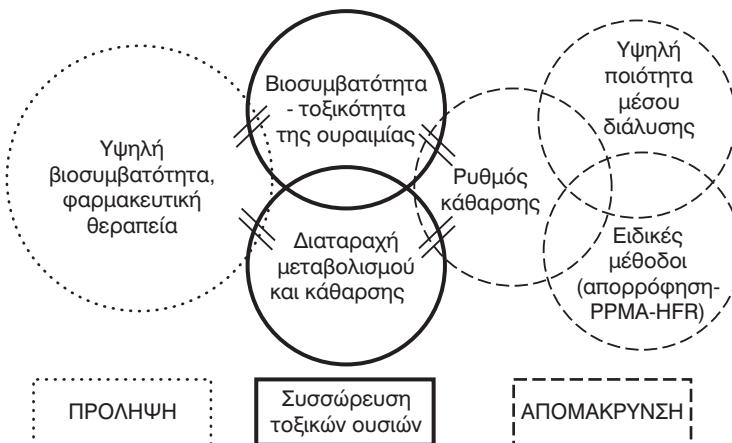
Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση μέσω αλληλεπιδράσεων του αίματος και της «βιοασύμβατης» μεμβράνης προκαλεί ανώμαλη ενεργοποίηση συμπληρώματος, διαταραχή των αλληλεπιδράσεων λευκοκυττάρων – ενδοθηλιακών κυττάρων, απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργών ωιζών οξυγόνου ή NO και τελικά πρόκληση αγγειακού οξειδωτικού stress. Η προκύπτουνσα επαναλαμβανόμενη ενδοθηλιακή βλάβη αποτελεί μια προφανή αιτία για την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθε-

νείς. Το US Renal Data System έδωσε πειστικές απαντήσεις ότι η βιοασυμβατότητα της μεμβράνης της κάθαροσης παιζει πρωτεύοντα ρόλο στο πτωχό αποτέλεσμα σε χρόνια αιμοκαθαιρόμενους, με τα ποσοστά θνητότητας μεγαλύτερα σε μεμβράνες σελλούλορζης ή συνθετικών, υποδεικνύοντας ότι κάποιες μεμβράνες είναι περισσότερο «βιοασυμβατές». Μεμβράνες κουπροφάρνης και σελλούλορζης μπορούν να επάγουν σε μεγαλύτερο βαθμό βιοασύμβατες αποκρίσεις⁸³. Είναι σημαντική επομένως η βελτίωση της «ποιότητας» της διαδικασίας κάθαροσης. Αυτό επιτυγχάνεται με καλύτερη βιοασυμβατότητα της μεμβράνης και ποιότητα του μέσου διάλυσης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται μικτές μέθοδοι διάχυσης-μεταγωγής, τεχνικές απορρόφησης, και φύλτρα υπερταχείας ροής-πρωτεΐνικής διαφυγής (PLD). Ανάμεσα στις ταχείας ροής συνθετικές μεμβράνες, η PPMA (polymethylmethacrylate) έχει χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή PLD υψηλής ποιότητας, αξιοποιώντας ένα συνδυασμό άμεσης απομάκρυνσης και απορρόφησης μεγάλων μιούνων⁸⁴⁻⁸⁶. Με μηχανισμούς απορρόφησης η PPMA, αλλά και άλλα αρνητικά ηλεκτρικά φροτισμένα υλικά σαν το polyacrylonitrile (μεμβράνες AN69), ανξένουν το ρυθμό απομάκρυνσης μεγάλων ουσιών, κυτταροκινών και μέσου μοριακού βάρους μιούνων (β_2 -μικροσφαιρίνη)⁸⁷. Οι μεμβράνες PPMA μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα περισσότερα κέντρα αιμοκάθαροσης, χωρίς τις παρενέργειες που σχετίζονται με την κακή θρέψη και την υπολευκωματιναμία, ή με τον κίνδυνο του backfiltration. Έτσι μετά εξάμηνη αιμοκάθαροση με PLD με χοήση PPMA, παρατηρήθηκε ελάττωση δεικτών οξειδωτικού stress, όπως η πεντοσιδίνη, τα AOPP, και τα πρωτεΐνικά καρβονύλια. Τα PLD κατάφεραν επίσης να απομακρύνουν ένα μεγάλο ποσοστό πρωτεΐνων που περιείχαν οξειδωτικά στοιχεία όπως η 4-HNE και η 3-nitrotyrosine. Ελάττωση καταγράφηκε και για φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η CRP και η IL-6. Αντιθέτως, τα ταχείας ροής-μη πρωτεΐνικής διαφυγής φύλτρα (NPLD) δεν παρουσίασαν καμιά μεταβολή στις παραπάνω παραμέτρους¹². Μελέτη σε χρόνιους νεφροπαθείς προσδιόρισε την ταχύτητα παλμικού κύματος [pulse wave velocity (PWV)] πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαροσης. Η παραμέτρος αυτή αποτελεί μη επειμβατική μέθοδο μέτρησης της αγγειακής ακαμψίας και έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα συνολικής θνητότητας. Οι πολυσουλφονικές αλλά όχι οι πολυαμι-

δικές μεμβράνες τροποποίησαν την PWV λόγω μεγαλύτερης σχετικής βιοασυμβατότητας, υποδεικνύοντας επιμέρους διαφορές και μεταξύ των συνθετικών μεμβρανών. Οι μεμβράνες πολυαμιδών δείχθηκε ότι αυξάνουν τις διμεθυλαργινίνες που αποτελούν ενδογενείς αναστολείς της NO συνθετάσης⁸⁸. Μια ακόμη διαφορά μεταξύ παρόμοιων συνθετικών μεμβρανών σε σχέση με το βαθμό βιοασυμβατότητας μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στην αναλογία υδρόφιλων/ υδρόφοβων δομικών ομάδων με τροποποιημένη κάθε φορά ενεργοποίηση του συστήματος πήξης⁸⁹. Ασθενείς με προϋπάρχουσα αγγειακή νόσο επηρεάζονται λιγότερο από τις αντιδράσεις στα πλαίσια βιοασυμβατότητας ενώ και προϊόντος του χρόνου αιμοκάθαροσης οι αντιδράσεις περιορίζονται. Η επαναλαμβανόμενη, προκαλούμενη από τη διαδικασία της κάθαροσης ενδοθηλιακή βλάβη είναι προτεινόμενος μηχανισμός μακρόχρονης αγγειακής βλάβης, αλλά η παροδική ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, που προκαλεί μια περίοδο αυξημένης αρτηριακής ακαμψίας (πιθανόν μέσω ελαττωμένης διαθεσιμότητας NO), μπορεί να είναι επιφαινόμενο χωρίς σημαντική συνεισφορά στη μακρόχρονη ακολουθία αγγειακής βλάβης⁹⁰.

Μεγάλο ενδιαφέρον προσελκύει μια νέα τεχνική αιμοκάθαροσης, η HFR (haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate) η οποία χαρακτηρίζεται από ένα διπλό θάλαμο φίλτρου αιμοκάθαροσης, και συνδυάζει τις μεθόδους της διάχυσης, της μεταγωγής και της απορρόφησης. Συγκεκριμένα, το διηθημένο αίμα υφίσταται επεξεργασία σε ένα διαμέρισμα από σύμπλοκο άνθρακα-ορτίνης και το τελικό διήθημα επανεγχέεται στην κυλοφορία πριν το τμήμα διάχυσης του φίλτρου. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό της μεθόδου αποτελεί η απορρόφηση συγκεκριμένων φλεγμονογόνων κυτταροκινών από τη ορτίνη⁹¹. Με την τεχνική HFR παρατηρήθηκε θετική επίδραση σε δείκτες φλεγμονής των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (CRP, IL-6, TNF- α)⁹². Πιθανώς μέσω αυτής της δράσης της, αλλά και της προστασίας έναντι της απώλειας υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η βιταμίνη C, η HFR παρουσιάζει θετική επίδραση και σε παραμέτρους οξειδωτικού stress. Μειώνει την παραγωγή mRNA και την πρωτεΐνική έκφραση δεικτών οξειδωτικού stress (p22^{phox} και PAI-1 των μονοκυττάρων) και ελαττώνει με στατιστική σημαντικότητα τα επίπεδα oxLDL του πλάσματος – ασκώντας πιθανή ευεργετική επίδραση και στην καρδιαγγειακή νόσο των



Εικ. 3. Η συσσώρευση τοξικών-οξειδωτικών ουσιών κατά την αιμοκάθαρση, και οι πιθανοί τρόποι πρόληψης και απομάκρυνσής τους.

χρονίως νεφροπαθών ασθενών –⁹¹. Στην εικόνα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά οι τρόποι πρόληψης της συσσώρευσης των τοξικών ουσιών κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, καθώς και οι τρόποι απομάκρυνσής τους.

Στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του συνδρόμου MIA των χρονίων νεφροπαθών ασθενών ουσιαστικός αναδεικνύεται και ο ρόλος της φαρμακευτικής θεραπείας. Έτσι, σε περίπτωση εμμένουσας φλεγμονώδους εξεργασίας, δόκιμη θεωρείται η χορήγηση αντιμικροβιακών²². Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικιλικό οξύ) μπορεί να αποτελεί μια ακόμα θεραπευτική επιλογή, αφού βρέθηκε ότι ελαττώνει τα επίπεδα της CRP και της IL-6 σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, και μειώνει αναλογικά τον κίνδυνο εμφράγματος^{93, 94}. Τα τελευταία έτη μεγάλο ενδιαφέρον αποκτούν οι αναστολέις του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και οι αποκλειστές των υποδοχέων-1 της αγγειοτενσίνης-2 (AT₁). Η χορήση των AMEA σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα TNF-α και CRP⁹⁵, καθυστερώντας έτσι την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και βελτιώνοντας την πρόγνωσή της⁹⁶. Από την άλλη, έχει καταγραφεί μεγαλύτερη συγκέντρωση δεικτών οξειδωτικού stress στα ούρα των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε σχέση με αυτήν του αύματος. Η λευκωματίνη αποτελεί τον κύριο στόχο της οξειδωτικής βλάβης. Παρατηρήθηκε ότι η οξειδωτική δράση στη λευκωματίνη μπορεί να ελαττωθεί με τη χορήση AT₁, και μάλιστα ανεξάρτητα από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ή της πρωτεΐνουρίας¹¹.

Αναφέρεται επίσης, ότι η βραχυχρόνια χορήγηση βαλσαρτάνης (AT₁) ή αιμοδιπίνης (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών) ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα των δεικτών του οξειδωτικού stress⁹⁷. Σημαντικός παραμένει ο ρόλος των στατινών στον περιορισμό της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress των χρονίων νεφροπαθών ασθενών. Αυτό το κατορθώνουν μέσω καταστολής συγκεκριμένων οξειδωτικών οδών, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ουσιών που προέρχονται από τη ΜΡΟ (μυελοϋπεροξειδάση: ένζυμο των αιμυντικών κυττάρων, που οδηγεί στο σχηματισμό υποχλωριώδους οξέος) και το NO. Παρατηρήθηκε ότι η μακροχρόνια θεραπεία με στατίνες σχετίζεται με σημαντικά μικρότερη δραστηριότητα της ΜΡΟ⁹⁸.

Μεγάλο μέρος της έρευνας για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου κατέχουν οι αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη E και C και το σελήνιο. Η βιταμίνη E συνιστά μια βασική λιποδιαλυτή βιταμίνη, απαραίτητη για τη λειτουργία του οργανισμού και την προστασία από οξειδωτικές δράσεις. Ενεργεί σε επίπεδο λιπιδικών μεμβρανών, σε αντίθεση με τη GSH που δρα στο κυτταρόπλασμα. Η προστασία των λιπιδικών μεμβρανών από τη βιταμίνη E μπορεί να εμποδίσει την είσοδο οξειδωτικών ουσιών στο κυτταρόπλασμα, και έτσι να καταστήσει μη αναγκαία την ενεργοποίηση του συστήματος της GSH^{56, 99}. Παρόλο που τα επίπεδα της βιταμίνης E δεν επηρεάζονται από τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, η χορήγησή της από το στόμα σε υψηλή δόση (1600 IU) έξι ώρες πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης

αποδείχθηκε ότι προστατεύει από το οξειδωτικό stress¹⁰⁰. Έχει ανευρεθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης E και των επιπέδων anti-ox-LDLs, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η συγκεκριμένη βιταμίνη αποτελεί σημαντικό αναστόλεια της οξειδωσης της LDL. Όπως αναλύεται, οι τίτλοι των anti-ox-LDLs αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας και επιβίωσης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς²⁰. Σε μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα αιμοκάθαρσης με σελουλόζη επικαλυμμένη με βιταμίνη E για δύο συνεχή έτη, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της οξειδωσης της LDL και καθυστερημένη εξέλιξη της ασβεστοποίησης της αορτής¹⁰¹. Στη μελέτη SPACE, η χορήγηση 800 IU βιταμίνης E την ημέρα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των καταληκτικών σημείων της νόσου, όπως το έμφραγμα μυοκαρδίου, χωρίς όμως ουσιαστική μεταβολή στη συνολική θνητότητα και θηλησμότητα από αυτήν¹⁰². Η χορήση μεμβρανών κάθαρσης κουπροφάνης (αλλά όχι συνθετικών πολυσουλφονικών) σχετίστηκε με ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης E του ορού μετά την κάθηση συνεδρία, υποδεικνύοντας υψηλότερους βαθμούς οξειδωτικό stress. Παρά ταύτα αυτές οι διαφορές δεν είναι ξεκάθαρο αν σχετίζονται με σημαντικές διαφορές ως προς το γενικότερο αποτέλεσμα της αιμοκάθαρσης καθ' αυτής στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ενώ η κάθαρση per se με συνθετική πολυσουλφονική μεμβράνη δεν ασκεί οξύ αποτέλεσμα στην εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (FMV), η χορήση σελουλόζικής – κουπροφανικής μεμβράνης σχετίζεται με μικρή αλλά σημαντική διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Το μακρόχρονο αποτέλεσμα της χορήσης νεώτερων μεμβρανών στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα θα αξιολογηθεί σε μακρόχρονες προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών¹⁰³. Τα επίπεδα των φλεγμονώδων κυτταροκινών, όπως και των ανταγωνιστών τους αλλά και των μορίων προσκόλλησης είναι αυξημένα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Τα επίπεδα προιν από κάθηση συνεδρία δε διέφεραν μεταξύ ασθενών με κουπροφανικές ή πολυσουλφονικές μεμβράνες αλλά η χορήση των πρώτων οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη διέγερση TNF-a κατά τη διάρκεια των συνεδριών υποδεικνύοντας μεγαλύτερο βαθμό βιοασυμβατότητας^{104, 105}. Τροποποιημένες μεμβράνες μπορούν να οδηγήσουν σε ελάττωση των επιπέδων NO πλάσματος. Υπ' αυτή την έννοια η

τροποποιημένη με βιταμίνη E σελουλόζική μεμβράνη ομοιάζει σε σχέση με τη βιοσυμβατότητα περισσότερο προς τις νεότερες – λιγότερο ενεργοποιεί του συμπληρώματος – συνθετικές μεμβράνες πολυαμίδιου. Τροποποιημένη με βιταμίνη E σελουλόζική μεμβράνη έχει ιδιότητες εικαθαριστή EPO συμπεριλαμβανομένου του NO, με συνέπεια την ελάττωση του επαγόμενου από την αιμοκάθαρση οξειδωτικού stress, με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της βιοσυμβατότητας της μεμβράνης. Ελάττωση επίσης την οξεία παραγωγή IL-6 κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης αλλά και τη γένεση C5b-9, σχεδόν ολοσχερώς απέκλεισε την έκφραση της διεγέρσιμης NO- συνθετάσης (i NOS) και την ενεργοποίηση της JNK in vitro και in vivo. Η φωσφορυλίωση της JNK μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα κεντρικό κυτταρικό γεγονός στην ενεργοποίηση των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης με βιοασύμβατες μεμβράνες¹⁰⁶. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μελέτη που προσδιόριζε τα επίπεδα της 8-OH- δεοξυγουανοσίνης, δείκτη οξειδωτικής δράσης στο DNA λευκοκυττάρων¹⁰⁷. Συνεπώς, η χορήση τέτοιων «τρίτης γενιάς» μεμβρανών διάλυνσης ελαττώνει το οξειδωτικό stress και κατά συνέπεια ασκεί ευεργετικές δράσεις στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης, την εξαρτώμενη από την κάθαρση αμυλοειδώση, τη διαδικασία καρκινογένεσης ή τη βελτίωση της άνοσης λειτουργίας έναντι λοιμωγόνων παραγόντων ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση.

Το σελήνιο είναι ένας συμπαράγοντας της GSH και δρα κυρίως με τη μορφή των συμπλόκων του με πρωτεΐνες. Έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον 30 διαφορετικές σεληνιοπρωτεΐνες, από τις οποίες η GSH, η σεληνιοπρωτεΐνη P και η ζεδουκτάση της θειορεδουζίνης αποτελούν βασικά συστατικά του αντιοξειδωτικού συστήματος του οργανισμού¹⁰⁸. Η ανεπάρκεια σεληνίου, που παρατηρείται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, προκαλεί ελάττωση της δραστηριότητας της GSH, οδηγώντας σε αυξημένο οξειδωτικό stress. Τα δεδομένα σχετικά με την προστασία των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου από τη χορήγηση σεληνίου είναι αντικρουόμενα. Πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια έδειξαν ότι η έλλειψη σεληνίου προκαλεί πρωτεΐνουριά και σπειραματική σκλήρυνση¹⁰⁹. Σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος μετά από χορήγηση σεληνίου, κυρίως γιατί η ανε-

πάρκεια του νεφρού που θεωρείται όργανο – κύρια πηγή GSH – δεν επιτρέπει την πλήρη έκπτυξη του αντιοξειδωτικού αυτού συστήματος¹¹⁰. Σημειώνεται ότι η θεραπεία υποκατάστασης με σελήνιο βρέθηκε ότι αυξάνει κυρίως τη δραστηριότητα της GSH των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και όχι του πλάσματος¹¹¹.

Μια άλλη, πιθανώς χρήσιμη αντιοξειδωτική ουσία είναι η βιταμίνη C, όταν χορηγείται ενδοφλέβια σε υψηλές δόσεις. Παρατηρήθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο, βελτίωσε την προκαλούμενη από την ακετυλοχολίνη (Ach) αγγειοδιαστολή, κάτι που δε συνέβη στους νεφροπαθείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην αυξημένη παραγωγή ROS στην πρώτη ομάδα, και στην αναστολή τους από τη βιταμίνη C¹.

Τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι καθοριστικά για τη χρησιμότητα της μακροπρόθεσμης προληπτικής χορήγησης αντιοξειδωτικών ουσιών σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Παρά ταύτα, φαίνεται ότι ασκείται κάποιου βαθμού προστατευτική δράση (σε επίπεδο οξειδωτικού stress και πιθανότατα συνακόλουθων καρδιαγγειακών δράσεων).

Ο ρόλος της διατροφής παραμένει αμφιλεγόμενος. Από τη μία, η κακή θρέψη αποτελεί σημαντικό κρίκο στο σύνδρομο MIA, και παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 45 Kcal/Kg B.Σ./24h και 1,5 g/Kg B.Σ./24h λευκωμάτων συμβάλλει στην πρόσληψη βάρους και τη βελτίωση της λευκωματίνης ορού, και άλλων παραμέτρων που εκτιμούν τη θρέψη των δυσθρεπτικών ασθενών¹¹². Ακόμα, αρκετές μελέτες αναδεικνύουν τη χρησιμότητα της χορήγησης διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής κατά τη διάρκεια της συνεδρίας κάθαρσης¹¹³. Από την άλλη, σε πειραματικά μοντέλα με μερική νεφρεκτομή, η υπερβολική χορήγηση πρωτεΐνων οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου στους εναπομείναντες νεφρώνες και αυξημένη παραγωγή ROS¹¹⁴. Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, η λευκωματίνη στο περιβάλλον του νεφρού μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή φλεγμονογόνων κυτταροκινών στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα και επακόλουθη βλάβη του νεφρού.

Τέλος, έχει προταθεί η χορήγηση βιολογικών παραγόντων, όπως αντι-TNF-a αντισωμάτων, διαλυτών υποδοχέων TNF-a και ανταγωνιστών των υποδοχέων της IL-1, ή ακόμα και θαλιδομίδης – ενός εκλεκτικού αναστολέα παραγωγής TNF-a²².

Πίνακας 2. Θεραπευτικές στρατηγικές κατά της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress σε χρονίας αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

Συνήθεις θεραπευτικές μέθοδοι

- Βελτίωση ποιότητας αιμοκάθαρσης
- Βιοσυμβατές-τροποποιημένες μεμβράνες
- Υψηλή ποιότητα διαλυτικού μέσου Φαρμακευτική αγωγή
 - Αντιβιοτικά
 - Ασπιρίνη
 - AMEA και AT1
 - Στατίνες

Δυνητικές θεραπευτικές επιλογές

- | |
|---|
| Βιταμίνες E, C
Σελήνιο
Βιολογικοί παράγοντες
(π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα έναντι κυτταροκινών)
θαλιδομίδη |
|---|

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται συνοπτικά οι θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (Πίν. 2).

Περιτοναϊκή κάθαρση

Καθώς είναι καταλυτικός ο ρόλος των AGEs στην παθογένεια των μορφολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων κατά τη χρόνια διαδικασία περιτοναϊκής κάθαρσης, σημαντικό μέρος της έρευνας έχει στραφεί προς την ελάττωση ή και αποτροπή σχηματισμού αυτών των μορίων. Η αιμονογουανιδίνη αποτελεί ουσία που απομακρύνει τα GDPs (προϊόντα αποδόμησης της γλυκόζης) και προλαμβάνει το σχηματισμό των AGEs⁶⁵. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι ανενεργοποιεί τη συνθετάση του NO, προκαλώντας έτσι μείωση του αγγειακού πολλαπλασιασμού¹¹⁵, και ελαττώνει τις διαβητικές επιπλοκές¹¹⁶. Στη μελέτη των Zareie M και συν.⁶⁵ σε πειραματικό μοντέλο αρουραίων, δείχθηκε ότι η προσθήκη αιμονογουανιδίνης στο συμβατικό – περιέχον γλυκόζη – διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης, απομακρύνει αποτελεσματικά τα GDPs και αποτρέπει την άθροιση των AGEs. Επίσης, συσχετίζεται με ελάττωση του πολλαπλασιασμού των ενδιθηλιακών κυττάρων, της νεοαγγειογένεσης και της ίνωσης του περιτοναίου που προκαλείται από την επίδραση του διαλύματος κάθαρσης. Τέλος, η διαφύλαξη της μορφολογίας του περιτοναίου με την προσθήκη αιμονογουανιδίνης στο διάλυμα κάθαρσης ήταν εντονότερη από αυτήν άλλων βιοσυμβατών διαλυμάτων, όπως το Physioneal⁶⁵. Χρειάζεται να σημειωθεί ότι η χορήγηση αιμονογουανιδί-

νης από του στόματος μπορεί να είναι τοξική, καθώς δεσμεύει την πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6), ενώ η χορήγησή της ως σύμπλοκο με βιταμίνη Β6 προλαμβάνει τις όποιες επιπλοκές¹¹⁷. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση η αιμονιγουανιδίνη – μόνη της ή σαν σύμπλοκο – μπορεί να προστεθεί στο διάλυμα κάθαρσης και έτσι να χορηγηθεί τοπικά και σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από αυτές που οδηγούν σε τοξικότητα. Ο ανταγωνισμός της δράσης των AGEs μπορεί να επιτευχθεί και με τον αποκλεισμό των υποδοχέων τους (RAGE). Σε πειραματικό μοντέλο πειραματόζωων αποδείχθηκε ότι η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αντι-RAGE αντισώματος προλαμβάνει την παραγωγή TGF-β και την επιθηλιακή – προς μεσεγχυματική – μετατροπή των μεσοθηλιακών κυττάρων του περιτοναίου και τη συνεπακόλουθη ίνωσή του⁶⁷.

Όπως και στην αιμοκάθαρση, η βελτίωση της «ποιότητας» της διαδικασίας περιτοναϊκής κάθαρσης και η καλύτερη βιοσυμβατότητα βάσινουν παράλληλα με την ποιότητα των χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων. Τα διαλύματα που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης και GDPs, όπως αναλύθηκε παραπάνω, ελαττώνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξάνουν την απόπτωση των μεσοθηλιακών κυττάρων και συμμετέχουν στην παθογένεια της ίνωσης του περιτοναίου^{118, 119}. Έχουν δημιουργηθεί νέα διαλύματα που περιέχουν μικρότερη συγκέντρωση γλυκόζης, σε μια προσπάθεια προστασίας από τις παρενέργειες των παλαιοτερών και επίτευξης υψηλής βιοσυμβατότητας. Τέτοιο είναι το Physioneal, το οποίο περιέχει διττανθρακικά και γαλακτικό οξύ, διατηρώντας ένα ουδέτερο pH μέσα σε διάλυμα γλυκόζης, με μικρότερη συγκέντρωση GDPs. Έχει παρατηρηθεί ότι, σε σύγκριση με τα παλαιότερα διαλύματα, διατηρεί καλύτερα τη λειτουργική και μορφολογική κατάσταση του περιτοναίου, παρουσιάζει μικρότερη απώλεια της υπερ-διήθησης και οδηγεί σε μικρότερο σχηματισμό AGEs^{120,121}. Επιπλέον, τα διαλύματα διττανθρακικών / γαλακτικού οξέος επιδρούν ευνοϊκά στη διατροφική κατάσταση των ασθενών, μέσω της αύξησης της δρεξής και της ελάττωσης της φλεγμονώδους κατάστασής¹²². Ένα ακόμα διάλυμα με ουδέτερο pH που φαίνεται να πλεονεκτεί σε σχέση με τα συμβατικά είναι το Balance. Σχηματίζεται σε ένα σύστημα διπλών θαλάμων, στο οποίο η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης σε τιμές pH 2,8-3,2 διαχωρίζεται από ένα αλκαλικό διάλυμα, με συνέπεια τη σημαντική ελάττωση

της παραγωγής GDPs. Στη συνέχεια, αμέσως πριν από τη χοήση, τα διαλύματα και από τους δύο θαλάμους αναμιγνύονται και προκύπτει ένα διάλυμα με ουδέτερο pH και ελαττωμένη συγκέντρωση GDPs. Ανευρέθη ότι η περιτοναϊκή κάθαρση με το Balance οδήγησε σε μεγαλύτερο πολλαπλασιασμό ανθρώπινων περιτοναϊκών μεσοθηλιακών κυττάρων (προστατεύοντας έτσι από την «απογύμνωση» του μεσοθηλίου) και σε καλύτερη διατήρηση της βιωσιμότητάς τους, σε σύγκριση με τα κοινά διαλύματα⁶⁸. Μια από τις πολλές υποσχόμενες τεχνικές είναι η συνεχούς ροής περιτοναϊκή κάθαρση (CFPD), η οποία δημιουργήθηκε – στην αρχική της μορφή – πριν αρκετά έτη, αλλά δεν τέθηκε ακόμα σε εφαρμογή. Με τη μέθοδο αυτή, που συνδυάζει την περιτοναϊκή κάθαρση με την τεχνική της αιμοκάθαρσης, γίνεται μια προσπάθεια αύξησης της αποτελεσματικότητας και της απόδοσης της περιτοναϊκής κάθαρσης. Η υπερδιήθηση στην CFPD μπορεί να επιτευχθεί με διάλυμα χαμηλής συγκέντρωσης σε γλυκόζη (και επομένως χαμηλής οσμωτικής πίεσης), αφού η πίεση διήθησης διατηρείται από τη μεγαλύτερη ροή διαλύματος. Έτσι, προκαλούνται λιγότερες μεταβολικές επιπλοκές και βελτιώνεται η βιοσυμβατότητα. Βέβαια, χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια ανοχή και της επιπλοκές της μεθόδου πριν αυτή χρησιμοποιηθεί ευρέως²⁷.

Όσον αφορά την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου δεν είναι απαραίτητη στην πλειοψηφία των ασθενών και αποδείχθηκε ότι – σε αντίθεση με την αιμοκάθαρση – δεν επηρεάζει σημαντικά την οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού και δεν αινίζει τους δείκτες φλεγμονής^{123,124}. Επίσης, φαίνεται ότι ο ρυθμός χορήγησής του (ταχεία - βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση) δεν έχει κάποια διαφορετική επίδραση στις παραπάνω παραμέτρους και επομένως μπορεί να χορηγηθεί άφοβα ταχέως – σε αντίθεση με την αιμοκάθαρση¹¹⁶. Σημαντικό είναι το όφελος από τη χορήγηση στατινών στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, καθώς παρατηρήθηκε ότι οδηγούν σε μείωση των δεικτών οξειδωτικού stress, όπως η CRP¹²⁵. Επιπλέον, η χορήγηση στατινών σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση, παρατηρήθηκε ότι συμβάλλει στη μείωση της καρδιαγγειακής και συνολικής θνητότητας¹²⁶. Μελετάται επίσης ο ρόλος των ΑΜΕΑ και των ΑΤ₁. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η χοήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστών διαιώνων

ασβεστίου σχετίζεται με καλύτερη διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας⁸². Πιθανό όφελος μπορεί να προκύψει από την παρατήρηση ότι η χορήγηση τελμασιαράνης, ενός εκλεκτικού προσδέτη των PPRγ υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας και αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ασθενείς που βρίσκονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης¹²⁷. Η χορήγηση ενός ΑΤ₁ (ιρβεσαρτάνης), ενός ανταγωνιστή της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη) ή και ο συνδυασμός τους αποδείχθηκε σε πειραματικό μοντέλο ότι μειώνει το μέγεθος της ίνωσης του περιτοναίου μετά από επεισόδιο περιτονίτιδας¹²⁸. Επομένως, τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο σύστημα ζενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ασκούν προστατευτική δράση όχι μόνο στη διατήρηση της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας, αλλά και στις δομές της περιτοναϊκής μεμβράνης. Τέλος, συζητείται η χορήγηση 5-μεθυλτετραϋδρο-φυλικού (5-MTHF) από τους στόματος, η οποία προκαλεί – μόνη της ή σε συνδυασμό με βιταμίνη B – την πτώση των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης πλάσματος των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ως γνωστόν, η ομοκυστεΐνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 5-MTHF μπορεί να ελαττώσει την πάχυνση του μέσου χιτώνα των καρωτίδων ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια¹²⁹ και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση (η οποία μάλιστα φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από την πτώση των επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος)¹³⁰. Παρόλ' αυτά, η ομαλοποίηση των τιμών της ομοκυστεΐνης πλάσματος δε φάνηκε να επιδρά θετικά στη μείωση της θνησιμότητας των χρονίων νεφροπαθών ασθενών^{129,131,132}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση καταδεικνύεται επαρκώς η αιμφίδρομη σχέση του οξειδωτικού stress με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ο βαθμός του οξειδωτικού stress παρακολουθεί αναλογικά την πορεία της νεφρικής ανεπάρκειας προς τελικού σταδίου, επηρεάζοντας σε κάποιο βαθμό την περαιτέρω επιδείνωσή της. Η εφαρμογή των κλασικών μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας συντελεί, αντίθετα με ό,τι κανείς ίσως θα αναμενόταν, σε επίταση του οξειδωτικού stress, γεγονός που έχει επαρκώς αιτιολογηθεί βιβλιο-

γραφικά. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών ή/και νεότερων («τροποποιητικών») παραγόντων με δυνητικά ευεργετική επίδραση στο οξειδωτικό stress, καθώς και η βελτίωση αυτών καθαυτών των μεθόδων κάθαρσης προς αυτήν την κατεύθυνση αποτελούν σημαντική εξέλιξη. Απομένει η πλήρης τεκμηρίωση της συσχέτισης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η ανάδειξη της χρησιμότητας των παραπάνω βελτιωμένων μεθόδων έναντι των κλασικών, μέσα από καλά σχεδιασμένες μελέτες.

ABSTRACT

Nikolaïdou C, Boudouris G. Oxidative stress in chronic renal failure. Hell Jatr 2009, 75: 5-25.

Oxidative stress defines a potentially harmful condition that results from an imbalance between the formation of oxidative compounds and the protective effect of anti-oxidative defence mechanisms. Strong evidence indicates that uraemia and end-stage renal disease are associated with oxidative stress, which progresses along with the deterioration of the kidney function and deteriorates with the use of classical methods of dialysis. Oxidative stress can be attributed to the bio-incompatibility of dialysis membranes and fluids, the inflammatory and/or toxic effects of administered therapeutic substances, and the long-term complications of the treatment itself. Patients with end-stage renal disease and enhanced oxidative stress have high morbidity and mortality rates, primarily due to cardiovascular disease. Preserving residual renal function and introducing newer, more bio-compatible dialysis materials and techniques, can increase the efficacy and adequacy of haemodialysis and peritoneal dialysis, by attenuating oxidative stress.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Locateli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. Nephrol Dial Transplant 2003, 18: 1272-80.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996, 49: 1304-13
- Haugen E, Nath KA. The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. Blood Purif 1999, 17: 58-65.
- Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. Kidney Int 1994, 45: 1-9.

5. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 2135-7.
6. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Hæmostasis* 1993, 23(Suppl 1): 118-26.
7. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glucation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab (Paris)* 2001, 27: 535-42.
8. Tarnow DC, Huang TP, Wei YH, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 36: 934-44.
9. Canaud B, Cristol JP, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc JY, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif* 1999, 17: 99-106.
10. González Díez B. Progression of chronic renal failure and oxidative stress. 2nd International Congress of Nephrology in Internet.
11. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284: 863-9.
12. Galli F. Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(Suppl 5): 20-36.
13. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases. *Miner Electrolyte Metab* 1997, 23: 140-3.
14. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000, 205: 1-11.
15. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 335-40.
16. Grune T. Oxidative stress, aging and the proteasomal system. *Biogerontology* 2004, 1(1): 31-40.
17. Ευστρατιάδης Γ. Υποθέσεις για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Στο: Γεώργιος Ευστρατιάδης. Λιπίδια, Αθηνοσκλήρωση, Δυσλιπιδαιμίες, Κεφάλαιο 13: Θεσσαλονίκη 1998: 187-8.
18. Walls J. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001, 37(1): 13-6.
19. Baud L, Ardaillou R. Involvement of reactive oxygen species in kidney damage. *Br Med Bull* 1993, 49(3): 621-9.
20. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis-role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21(4): 984-90.
21. Vanholder R, Schepers E, Meert N, Lameire N. What is uremia? Retention vs. oxidation. *Blood Purif* 2006, 24: 33-8.
22. Stevniček P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(Suppl 8): 33-8.
23. Stevniček P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA-syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15: 953-60.
24. Stevniček P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999, 55: 1899-911.
25. Stevniček P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001, 19: 53-61.
26. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, et al. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981, 19: 593-602.
27. Passlick-Deetjen J, Quellhorst E. Continuous flow peritoneal dialysis (CFPD): a glimpse into the future. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 2296-9.
28. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 563-72.
29. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990, 15(5): 458-2.
30. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1993, 3(9): 1613-22.
31. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 1993, 329: 1001-6.
32. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998, 31(6): 997-1006.
33. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2004, 43(1): 192.
34. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999, 19: 203-14.
35. Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, et al. Slow intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: A comparative study between iron sucrose and iron dextran. *Am J Nephrol* 2007, 27: 572-9.
36. Aydin M, Ozkok E, Ozturk O, et al. Relationship between interleukin-8 and the oxidant-antioxidant system in end-stage renal failure patients. *Exp Clin Transplant* 2007, 5(1): 610-3.
37. Owen W, Lowrie E. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998, 54: 627-36.
38. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: applica-

- tion to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107: 499-511.
39. *Schwendler S, Schinzel R, Vaith P, Wanner C.* Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int* 2001, 59 (Suppl 78): 32-6.
 40. *Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP.* Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9: 1136-42.
 41. *Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998, 32: 853-906.
 42. *Brunner FP, Selwood NH* on behalf of the EDTA Registry Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992, 42 (Suppl 38): 4-15.
 43. *Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C.* Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55: 648-58.
 44. *Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al.* Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000, 18: 1207-13.
 45. *Annuk M, Lind L, Linde T, Fellström B.* Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 302-6.
 46. *Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA.* Endothelium-dependent vaso-dilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 1782-6.
 47. *Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellström B.* Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 2747-52.
 48. *Morena M, Cristol JP, Canaud B.* Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance? *Blood Purif* 2000, 18: 191-9.
 49. *Roselaar SE, Nazhat NB, Winyard PG, Jones P, Cunningham J, Blake DR.* Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int* 1995, 48: 199-206.
 50. *Malliaraki N, Mpiamplias D, Kampa M, Perakis K, Margioris AN, Castanas E.* Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients. *BMC Nephrology* 2003, 4: 4.
 51. *Valentini J, Grotto D, Paniz C, Roehrs M, Burg G, Garcia SC.* The influence of the hemodialysis treatment under oxidative stress biomarkers in chronic renal failure patients. *Biomed & Pharmacotherapy* 2007 (Epub ahead of print).
 52. *Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B.* Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 2680-87.
 53. *Hodkova M, Dusilova-Sulkova S, Skalicka A, Kalousova M, Zima T, Bartunkova J.* Influence of parenteral iron therapy and oral vitamin E supplementation on neutrophil respiratory burst in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005, 27(2): 135-41.
 54. *Shah SV.* Role of iron in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001, 37(1) (Suppl 2): 30-33.
 55. *Remuzzi A, Puntorieri S, Brugnetti B, Bertani Y, Remuzzi G.* Renoprotective effect of low iron diet and its consequence on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1991, 39: 647-52.
 56. *Ardalan MR, R. Tubbs S, Shoja MM.* Vitamin E and selenium co-supplementation attenuates oxidative stress in haemodialysis patients receiving intra-dialysis iron infusion. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(3): 973-75.
 57. *Sun Y, Stidley CA, Harford AM, et al.* Increased cardiovascular disease and infectious deaths in hemodialysis (HD) patients treated with high dose intravenous iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 434A.
 58. *Zanen A, Adriaansen H, Van Bommel E, Posthumus R, de Jong GMTH.* "Oversaturation" of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit®) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 820-24.
 59. *Kooistra M, Kersting S, Gosriwatana I.* Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest* 2002, 32 (Suppl 1): 36-41.
 60. *Sommerburg O, Grune T, Hampl H, et al.* Does long-term treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 2583-7.
 61. *Delmas-Beauvieux MC, Combe C, Peuchant E, et al.* Evaluation of red blood cell lipoperoxidation in hemodialysed patients during erythropoietin therapy supplemented or not with iron. *Nephron* 1995, 69: 404-10.
 62. *Noh H, Kim JS, Han KH, et al.* Oxidative stress during peritoneal dialysis: Implications in functional and structural changes in the membrane. *Kidney Int* 2006, 69: 2022-8.
 63. *Bręborowicz A, Pawlaczyk K, Połubinska A, et al.* Effect of peritoneal dialysis on renal morphology and function. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21(12): 3539-44.
 64. *Bonnefont-Rousselot D, Jaudon MC, Issad B, et al.* Antioxidant status of elderly chronic renal failure patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: 1399-405.
 65. *Zareie M, Tangelder G-J, ter Wee PM, et al.* Beneficial effects of aminoguanidine on peritoneal microcirculation and tissue remodelling in a rat model of PD. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20: 2783-92.
 66. *Honda K, Nitta K, Horita S, et al.* Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 1541-9.
 67. *De Vries AS, Tilton RG, Mortier S, Lameire NH.* Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 2549-55.

68. Witoawski J, Korybalska K, Ksiazek K, et al. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 917-24.
69. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 1046-51.
70. Gotlob L, Bar-Sella P, Shostak A. Reduplicated basal lamina of small venules and mesothelium of human parietal peritoneum: Ultrastructural changes of reduplicated peritoneal basal membrane. *Perit Dial Bull* 1985, 5: 212-5.
71. Zareie M, Hekking LHP, Welten AGA, et al. Contribution of lactate buffer, glucose and glucose degradation end products to peritoneal injury in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 2629-37.
72. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, Dinarello CA, Pasagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988, 240: 1546-8.
73. Kristein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: Role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 9010-4.
74. Hogan M, Cerami A, Bucala R. Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide; Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992, 90: 1110-5.
75. Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 470-79.
76. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992, 12: 14-27.
77. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003, 348: 403-13.
78. Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, et al. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 425-36.
79. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, et al. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999, 33: 523-34.
80. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis associated with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7: 198-207.
81. Wang AYM, Woo J, Wang M, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(2): 396-403.
82. Mois LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of Loss of Residual Renal Function among New Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 556-64.
83. Hakim RM, Heki PJ, Stannard DC, et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002, 50: 566-70.
84. Galli F, Benedetti S, Floridi A, et al. Glycoxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA-based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int* 2005, 67: 750-59.
85. Cole L, Bellomo R, Davenport P, et al. The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1950-56.
86. Tessitore N, Lapolla A, Arico NC, et al. Effect of protein-leaking BK-F PMMA-based hemodialysis on plasma pentosidine levels. *J Nephrol* 2004, 17: 707-14.
87. Randoux C, Gillery P, Georges N, Lavaud S, Chanard J. Filtration of native and glycated beta2-microglobulin by charged and neutral dialysis membranes. *Kidney Int* 2001, 60: 1571-7.
88. Schroder M, Riedel E, Beck W, Deppisch M, Pommer W. Increased reduction of dimethylarginines and lowered interdialytic blood pressure by the use of bioincompatible membranes. *Kidney Int* 2001, 59: 19-24.
89. Storr M, Deppisch R, Buck R, Goehl H. The evolution of membranes for hemodialysis. *Biomedical Science and Technology*. Plenum Press, New York, NY, 1998, 219-33.
90. Mourad A, Carney S, Gillies A, Jones B, Nanra R, Trevill P. Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane bioincompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 2797-802.
91. Calò LA, Naso A, Carraro G, et al. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(5): 1413-9.
92. Meloni C, Ghezzi PM, Cipriani S, et al. Hemodiafiltration with post-dilution reinfusion of the regenerated ultrafiltrate: a new on-line technique. *Clin Nephrol* 2005, 63: 106-12.
93. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanidis C, Toutouzas P, Nikoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999, 100: 793-8.
94. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336: 973-9.
95. Stevniel P, Andersson A, Wang T, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumor necrosis factor- α production in advanced chronic renal failure? *J Intern Med* 1999, 246: 503-07.
96. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001, 134: 629-36.
97. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma me-

- thylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006, 70(12): 2109-15.
98. Stenvinkel P, Rodriguez-Ayala E, Massy ZA, et al. Statin Treatment and Diabetes Affect Myeloperoxidase Activity in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1: 281-7.
 99. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev* 2005, 205: 269-84.
 100. Giray B, Kan E, Bali M, Hincal F, Basaran N. The effect of vitamin E supplementation on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 2003, 338: 91-8.
 101. Mune M, Yukawa S, Kishino M, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999, 56 (Suppl 71): 126-29.
 102. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000, 356: 1213-18.
 103. Kosch M, Levers A, Fobker M, et al. Dialysis filter type determines the acute effect of haemodialysis on endothelial function and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 1370-5.
 104. Hoffmann U, Fischereder M, Marx M, et al. Induction of cytokines and adhesion molecules in stable hemodialysis patients: is there an effect of membrane material? *Am J Nephrol* 2003, 23(6): 442-7.
 105. Singh NP, Bansal R, Thakur A, Kohli R, Bansal RC, Agarwal SK. Effect of membrane composition on cytokine production and clinical symptoms during hemodialysis: a crossover study. *Ren Fail* 2003, 25(3): 419-30.
 106. Pertosa G, Grandaliano G, Soccio M, Martino C, Gesualdo L, Schena FP. Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 2002, 62: 602-10.
 107. Tarnow DC, Huang TP, Liu TY, Chen HW, Sung YJ, Wei YH. Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney* 2000, 58: 790-9.
 108. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999, 99: 836-43.
 109. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 2001, 59: 1342-53.
 110. Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, Zachara B, Manitius J. Effect of erythropoietin therapy and selenium supplementation on selected antioxidant parameters in blood of uremic patients on long-term hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002, 8: 202-5.
 111. Zachara BA, Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, Manitius J, Nartowicz E. Selenium and glutathione levels, and glutathione peroxidase activities in blood components of uremic patients on hemodialysis supplemented with selenium and treated with erythropoietin. *J Trace Elem Med Biol* 2001, 15: 201-8.
 112. Kuhlmann MK, Schmidt F, Kohler H. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1999, 25: 306-10.
 113. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillet JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002, 110: 483-92.
 114. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH. Effect of dietary protein restriction on oxygen consumption and oxidant stress in the remnant nephron. *Kidney Int* 1998, 33: 381.
 115. Giri SN, Biring I, Nguyen T, Wang Q, Hyde DM. Abrogation of bleomycin-induced lung fibrosis by nitric oxide synthase inhibitor, aminoguanidine in mice. *Nitric Oxide* 2002, 7: 109-18.
 116. Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation end products. *Arch Biochem Biophys* 2003, 419: 31-40.
 117. Miyoshi H, Taguchi T, Sugiura M, et al. Aminoguanidine pyridoxal adduct is superior to aminoguanidine for preventing diabetic nephropathy in mice. *Horm Metab Res* 2002, 34: 371-7.
 118. Boulanger E, Wautier MP, Gane P, Mariette C, Devuyst O, Wautier JL. The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxidation products. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(9): 2208-16.
 119. Breborowicz A, Oreopoulos DG. Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis* 1996, 27(5): 738-43.
 120. Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004, 66: 1257-65.
 121. Fischbach M, Terzic J, Chauvé S, Laugel V, Muller A, Haraldsson B. Effect of peritoneal dialysis fluid composition on peritoneal area available for exchange in children. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 925-32.
 122. Bilgic A, Sezer S, Ibis A, Huddam B, Arat Z, Ozdemir FN. The influence of Bicarbonate/Lactate peritoneal dialysis solution on nutritional status. Peritoneal Dialysis I. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22: vi 296.
 123. De Vecchi AF, Novembrino C, Lonati S, Ippolito S, Bamonti F. Two different modalities of iron gluconate i.v. administration: effects on iron, oxidative and inflammatory status in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(6): 1709-13.
 124. Saglam F, Cavdar C, Uysal S, Cavdar Z, Camsari T. Effect of intravenous iron sucrose on oxidative stress in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2007, 29(7): 849-54.
 125. Zuñiga J, Rojas-Campos E, del Campo FM, Nava D, Cueto-Manzano A. Effect of pravastatin on the inflammatory status of CAPD patients: A randomized, double-blinded, controlled and cross-over clinical trial. Peritoneal Dialysis I. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: vi 301.
 126. Goldfarb-Rumyantzev AS, Habib AN, Baird BC, Baren-

- baum LL, Cheung AK. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007, 50(5): 791-802.
127. Cioni A, Sordini C, Bigazzi R. Telmisartan improves insulin sensitivity in peritoneal dialysis (PD) patients. *Peritoneal Dialysis I. Nephrol Dial Transplant* 2007, 22: vi 296.
128. Ersoy R, Celik A, Yilmaz O, et al. The effects of irbesartan and spironolactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats. *Perit Dial Int* 2007, 27(4): 424-31.
129. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular disease. *Hemodial Int* 2007, 11(2): 210-16.
130. Baragetti I, Raselli S, Stucchi A, et al. Improvement of endothelial function in uraemic patients on peritoneal dialysis: a possible role for 5-MTHF administration. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(11): 3292-97.
131. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Athrosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47(6): 1108-16.
132. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 298(10): 1163-70.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
Δ' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Αλ. Παπαναστασίου 50
546 39, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Boudouris
D' Medical Department
Aristotle University
Hippokration Hospital
50, Al. Papanastasiou Str.
546 39 Thessaloniki

Εξελίξεις στη χειρουργική των επινεφριδίων

Α. Καμπαρούδης, Θ. Γερασιμίδης

Ε Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Οι χειρουργικές παθήσεις των επινεφριδίων εμφανίζονται με την μορφή υπερπλασίας ή διόγκωσης της φλοιώδους ή της μυελώδους μοίρας και συνήθως εκδηλώνονται με την μορφή υπερεκκριτικού συνδρόμου, που είναι ο πρωτοπαθής υπεραλλοστερονισμός ή σύνδρομο Conn, το σύνδρομο Cushing, το ανδρογενητικό σύνδρομο και το φαιοχρωμοκύττωμα, σπανιότερα με άτυπα συμπτώματα ή ανακαλύπτονται τυχαία. Η προεγχειρητική διάκριση σε καλοίθεις και κακοίθεις είναι σχετικά δύσκολη. Υπάρχουν κριτήρια κυρίως απεικονιστικά, όπως το μέγεθος, ο βαθμός ομοιογένειας ή η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων που βοηθούν σ' αυτή τη διαφορική διάγνωση. Η ανοικτή επινεφριδεκτομή συνεχίζει ακόμη να είναι η ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία των

επίπλοκων όγκων καθώς και για τις υποτροπές, με ελάχιστες επιπλοκές. Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή είναι πλέον ασφαλής, ελάχιστα επεμβατική μέθοδος, με μικρό χρόνο νοσηλείας, καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα και ελάχιστες επιπλοκές. Η μερική επινεφριδεκτομή ανοικτή ή λαπαροσκοπική έχει ένδειξη κυρίως στην αντιμετώπιση του συνδρόμου Conn ή του αμφοτερόπλευρου κληρονομικού φαιοχρωμοκυττώματος, εγκαταλείποντας υγιή επινεφριδικό ιστό, με σκοπό την αποφυγή της εφ' όρου ζωής θεραπείας υποκατάστασης. Η ρομποτικά υποβιοθούμενη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή είναι πλέον τεχνικά εφικτή και, ίσως, αποτελέσει τη μελλοντική χειρουργική μέθοδο.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 26 - 37.

Το επινεφρίδιο αποτελείται από δύο μορφολογικά και λειτουργικά ανεξάρτητες ανατομικές περιοχές, το φλοιό και το μυελό, και υπό φυσιολογικές συνθήκες η μάζα του είναι 3-7 γραμμάρια. Στον φλοιό αναγνωρίζονται τρεις λειτουργικές ζώνες, η εξωτερική ή σπειροειδής, όπου παράγονται τα αλατοκορτικοειδή με κύριο εκπρόσωπο την αλδοστερόνη, η μέση που εκκρίνει γλυκοκορτικοειδή και κυρίως κορτιζόλη και η έσω ή δικτυωτή που εκκρίνει ανδρογόνα, οιστρογόνα και προγεστερόνη. Η λειτουργία της εξωτερικής ζώνης ωθείται από το σύστημα ορενίνης-αλδοστερόνης, ενώ των άλλων δύο από την υπόφυση μέσω της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH). Ο μυελός είναι τμήμα του συμπαθητικού συστήματος και παράγει κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη). Η αρτηριακή παροχή γίνεται από την

άνω επινεφριδική αρτηρία που είναι αλάδος της κάτω φρενικής αρτηρίας, από τη μέση επινεφριδική αρτηρία που είναι αλάδος της κοιλιακής αρτηρίας και από την κάτω επινεφριδική αρτηρία που προέρχεται από τη νεφρική αρτηρία. Η φλεβική κυκλοφορία γίνεται κύρια από την επινεφριδική φλέβα που δεξιά είναι μικρή σε μήκος και εκβάλλει στην κάτω κοιλη φλέβα, ενώ αριστερά είναι μεγαλύτερη σε μήκος και λεπτότερη και εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα, και επικοινωνιά από πολλούς μικρότερους φλεβικούς αλάδους.

Οι χειρουργικές παθήσεις των επινεφριδίων εμφανίζονται με τη μορφή υπερπλασίας ή διόγκωσης της φλοιώδους ή της μυελώδους μοίρας, που μπορούν να αυξήσουν το μέγεθός τους μέχρι το εκατονταπλάσιο. Εκδηλώνονται συνήθως με τη

μορφή υπερεκκριτικού συνδρόμου, που είναι:

α) Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός ή σύνδρομο Cohn που προκαλείται από υπερέκκριση αλδοστερόνης από τα κύτταρα της σπειραματικής ζώνης. Απαντά συχνότερα σε γυναίκες (Α/Γ: 1/2) και στο 80% των περιπτώσεων οφείλεται σε αδένωμα, ενώ το υπόλοιπο 20% προκαλείται από αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων. Πολύ σπάνια είναι κακόγηθες. Εμφανίζεται με υπέρταση, μυϊκή αδυναμία, κεφαλαλγία, πολυδιψία, πολυουρία, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και χαμηλά επίπεδα ζενίνης στο πλάσμα.

β) Το σύνδρομο Cushing που προκαλείται από υπερέκκριση κορτιζόλης. Εμφανίζεται με υπέρταση, παχυσαρκία κοριμού, πληθωρικό και πανσεληνοειδές προσωπείο, πορφυρές ραβδώσεις στην κοιλία, στους μαστούς και στους μηρούς, υπερόχωση, ακμή, σεξουαλική δυσλειτουργία, υπεργλυκαιμία και οστεοπόρωση. Μπορεί να ταξινομηθεί σε πέντε τύπους:

– Τον κεντρικό τύπο με αμφοτερόπλευρη διάχυτη υπερπλασία της φλοιώδους μοίρας και υπερπαραγωγή κορτιζόλης συνεπεία σταθερά αυξημένης παραγωγής ACTH από την υπόφυση.

– Το παρανεοπλασματικό σύνδρομο Cushing που έχει την ίδια αιτιοπαθολογία, με τη διαφορά ότι η ACTH παράγεται από ACTH-παραγωγούς ογκούς και όχι από την υπόφυση.

– Τη μεγαλοοϊδή υπερπλασία της φλοιώδους μοίρας μη εξαρτώμενης από την ACTH. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων όξων στη φλοιώδη μοίρα και συνακόλουθη αμφοτερόπλευρη υπερπλασία της φλοιώδους μοίρας.

– Τον περιφερικό τύπο που προκαλείται από καλοίθη κακοήθη σύζυγο του φλοιού. Αποτελεί περίπου το 20-30% των περιπτώσεων συνδρόμου Cushing. Σε κορίτσια της εφηβείας το σύνδρομο Cushing είναι πάντα συνέπεια της παρουσίας όγκου αυτού του τύπου.

– Τον ιατρογενή τύπο που παρατηρείται σε ασθενείς με μακροχρόνια λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόλης.

γ) Το ανδρογεννητικό σύνδρομο που σχεδόν πάντα προκαλείται από όγκο της δικτυωτής ζώνης που υπερεκκρίνει ανδρογόνα ή οιστρογόνα και μερικές φορές κορτιζόλη. Το 50% των περιπτώσεων απαντά σε παιδιά και εφήβους, ενώ στην μετεφθική ηλικία αφορά κατά κύριο λόγο τις γυναίκες. Στη γυναίκα υπερπαραγωγή ανδρογόνων οδηγεί σε αρ-

ρενοποίηση που εκδηλώνεται με υπερτρίχωση, ατροφία των μαστών, ολιγομηνόρροαια και αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας, ενώ υπερπαραγωγή οιστρογόνων οδηγεί σε πρώιμη ήβη. Στον άνδρα υπερπαραγωγή ανδρογόνων οδηγεί σε πρώιμη ήβη, ενώ υπερπαραγωγή οιστρογόνων προκαλεί θηλεοποίηση που εκδηλώνεται με γυναικομαστία, ατροφία όρχεων και ελαττωμένη libido.

δ) Το φαιοχρωμοκύτταρα που είναι η σημαντικότερη νόσος του μυελού και οφείλεται σε υπερέκκριση αδρεναλίνης ή νοραδρεναλίνης. Στο 80-90% των περιπτώσεων απαντά ως μονήρης σύζυγος και θεωρείται επίκτητη νόσος. Στο 10% απαντά εκτός των επινεφριδίων και στο 10% είναι αμφοτερόπλευρο (μερικές φορές ως μέρος οικογενούς πολλαπλής ενδοχρινούς νεοπλασίας MEN2A και MEN2B). Ιστολογικά ευρήματα κακοήθειας απαντούν στο 10% των περιπτώσεων. Παθογενετικό σημείο της νόσου είναι η παροξυσμική υπέρταση.¹⁻⁴

Σε 32 ασθενείς με χειρουργική νόσο των επινεφριδίων που αντιμετωπίσαμε τα τελευταία πέντε χρόνια οι 18 (56%) προσήλθαν με επινεφριδική υπέρταση και οι 3 (9,4%) με πλήρη εικόνα συνδρόμου Cushing (υπέρταση, παχυσαρκία, μυϊκή αδυναμία).

Όμως μπορεί να εκδηλωθούν και με πόνο, ο οποίος μπορεί να είναι αμβλύς, εμμένων, και οφείλεται συνήθως σε καρκίνο του επινεφριδίου που πιέζει γειτονικά όργανα ή διηθεί νευρικά στοιχεία, ή έντονος και οξύς συνεπεία αιμορραγίας εντός του όζου ή ορήξεως του όζου. Επίσης, δυνατόν να προκαλούν άτυπα σημεία, όπως ψηλαφητή μάζα, ή τέλος να ανευρεθούν τυχαία σε απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) που γίνονται για άλλους λόγους¹⁻⁴. Με άτυπη συμπτωματολογία ή ψηλαφητή διόγκωση προσήλθαν 9 (28,2%) ασθενείς μας.

Με την ευρεία χρήση της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός τυχαίως ανευρισκομένων όγκων των επινεφριδίων (ινσινεταλώματα), που στο 60% είναι ανενεργά αδενώματα, στο 7,2% υποκλινικά φαιοχρωμοκύτταρα, στο 6,6% υποκλινικό σύνδρομο Cushing, στο 2,4% αλδοστερονόματα, στο 3,1% κακοήθη νεοπλάσματα, στο 8,1% κύστεις ή γαγγλιονευρώματα και στο 3,6% μυελολιπόματα. Το μυελοίπωμα οφείλεται μάλλον σε μεταπλασία στοιχείων του φλοιού και του μυελού, είναι καλόγηθες,

Πίνακας 1. Κριτήρια κακοήθειας επινεφριδικού όζου

	Hough	Weiss	Van Slooten
Ιστολογικά χαρακτηριστικά			
πολυμορφισμός	+	+	+
νεκρώσεις	+	+	+
μιτώσεις	+	+	+
διαταραχή αρχιτεκτονικής	+	+	+
διήθηση: κάψας	+	+	+
αγγείων	+	+	+
αύξηση αριθμού ινωδών ταινιών	+		
διήθηση κολποειδών		+	
διαιυγή κύτταρα (<25%)		+	
ανώμαλα πυρήνια			+
Αδρά χαρακτηριστικά			
βάρος όγκου (>100 gr)	+		
Κλινικά χαρακτηριστικά			
17-κετοστεροειδή ούρων	+		
(>10 mg/gr κρεατινίνης/24h)			
Απάντηση (-/+) στην ACTH	+		
Απώλεια βάρους (>10 κιλών/3μην.)	+		

χωρίς συμπτώματα. Αποτελείται από λιπώδη και αιμοποιητικά κύτταρα. Όταν αυξηθεί σε μέγεθος προκαλεί συμπτώματα από πίεση παρακειμένων οργάνων και στις περιπτώσεις αυτές τίθεται θέμα χειρουργικής εξαίρεσης, είτε λόγω της συμπτωματολογίας, είτε λόγω αδυναμίας τεκμηρίωσης της καλοήθειας¹⁻⁵. Σε 2 (6,3%) ασθενείς μας η επινεφριδική βλάβη διαγνώσθηκε τυχαία στα πλαίσια απεικονιστικού ελέγχου άλλων συστημάτων⁶⁻⁷.

Οι ενδείξεις κακοήθειας ενός επινεφριδικού όζου προκύπτουν από συνδυασμό κλινικών και παρακλινικών κριτηρίων όπως η απώλεια βάρους, η έκκριση 17-κετοστεροειδών και η απάντηση στην ACTH, αδρόν παθολογοανατομικών δεδομένων όπως το μέγεθος και το βάρος του όγκου και μικροσκοπικών ιστολογικών ευρημάτων που είναι οι μεγάλες ινώδεις δοκίδες, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του όγκου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 33%, η διήθηση των αγγείων και της κάψας του όζου, η παρουσία κεντρικών νεκρώσεων, μιτώσεων (περισσότερες των 5 μιτώσεων ανά 50 οπτικά πεδία) και ατυπιών των πυρήνων και παρουσία εωσινοφιλικών κυττάρων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% (Πίν. 1). Στην αξονική (Εικ. 1) ή μαγνητική τομογραφία με την T2 συχνότητα, ενδείξεις κακοήθειας είναι το μεγάλο μέγεθος του όζου, η ύπαρξη κεντρικών νεκρώσεων, η ασαφής απεικόνιση της κάψας και η παρουσία διήθησης των πέριξ ιστών και των αγγείων⁸⁻¹¹.



Εικ. 1. Μεγάλου μεγέθους όγκος του δεξιού επινεφριδίου.

Από τους 32 ασθενείς μας είχαν:

– καλοήθη νόσο οι 27 (84,37 %) και συγκεκριμένα φαιοχρωμοκύττωμα οι 15 (55,6%), σύνδρομο Cushing οι 2 (7,4%), πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό οι 2 (7,4%), μυελολίπωμα 1(3,7%) και μη λειτουργικό αδένωμα ή υπερπλασία οι 7 (26%) και

– κακοήθη νόσο οι 5 (15,63%) εκ των οποίων φαιοχρωμοκύττωμα 1 (20%), σύνδρομο Cushing 1 (20%), ορμονικά ανενεργή όγκο 2 (40%) και μεταστατικό νεόπλασμα προερχόμενο κατά συνέχεια ιστού από βλεννώδη κυστικό όγκο της ουράς του παγκρέατος 1 (20%). Τα ιστολογικά στοιχεία τους παρατίθενται στους πίνακες 2 και 3.

Ενδείξεις ετερόπλευρης επινεφριδεκτομής

Πίνακας 2. Ιστολογικά στοιχεία των καλοήθων διογκώσεων

α/α	βάρος γρ.	διαστάσεις εκ.	ιστολογικός τύπος
1		8x7x4	φαιοχρωμοκύττωμα
2	37	6x4x2,5	φαιοχρωμοκύττωμα
3	193	10x7,5x5	φαιοχρωμοκύττωμα
4	55	4,5x3,7x1,5	φαιοχρωμοκύττωμα
5	20	7x2,3x0,6	φαιοχρωμοκύττωμα
6	200	7x6x1,5	φαιοχρωμοκύττωμα
7	35	7x4,8	φαιοχρωμοκύττωμα
8	195	10x4,5	φαιοχρωμοκύττωμα
9	94	13x5x4	φαιοχρωμοκύττωμα
10	14	4,7x2X4,5	φαιοχρωμοκύττωμα
11	115	9,8x5,5x5	φαιοχρωμοκύττωμα
12	94	13x5x4	φαιοχρωμοκύττωμα
13	61	7x5x3,8	φαιοχρωμοκύττωμα
14		6x4	παραγαγγλίωμα
	25	4x3,8	παραγαγγλίωμα
	4	2,8x2	φαιοχρωμοκύττωμα
15		ΔΕ 12,2	φαιοχρωμοκύττωμα
		AP 9	φαιοχρωμοκύττωμα
16	24	7x4x2,2	διάχυτη και οζώδης υπερπλασία του φλοιού Σύνδρομο Cushing
17	26,6	9,7x2,7x1,1	αδένωμα του φλοιού, Σύνδρομο Cushing
18	15	4x3x2,5	αλδοστερόνωμα
19	35	6X4	αλδοστερόνωμα
20	55	8,5x8x3	μυελολίπωμα
21	34	6X3,5	αδένωμα του φλοιού
22	70	8x5x3	αδένωμα του φλοιού
23	42	6x4x3	αδένωμα του φλοιού
24		3,5x2,1x1,3	αδένωμα του φλοιού
25	5	4x3x1	αδένωμα του φλοιού
26	71	7,5x5x3,8	αδένωμα του φλοιού
27	27	9,7x2,7x1	αδένωμα του φλοιού

Πίνακας 3. Ιστολογικά στοιχεία κακοήθειας

α/α	Διαστάσεις όγκου: cm	Βάρος όγκου: g	Νεκρώσεις	Ατυπίες	Πυρηνοκινησίες	κάψας	Διήθηση αγγείων	πέριξ ιστού
1	10x7x4 1,7x1x1	170 7	+	+	+	+	+	+
2	12x12x5		+	+		+	+	+
3	17x10x3	300	+	+	+	+	+	
4	6x6,5x5	120	+	+	+	+		+
5	12,5x2x1		+	+	+			

αποτελούν

– Τα σύνδρομα υπερλειτουργίας της φλοιώδους ή της μυελώδους μοίρας που οφείλονται σε δρόσο ή υπερτροφία και

– Οι επινεφριδικοί όζοι διαμέτρου μεγαλύτερης των 3 cm χωρίς ορμονική δραστηριότητα λόγω ανέξησης της πιθανότητας να υποκρούπτουν κακοήθεια³. Η αμφοτεροπλευρική επινεφριδεκτομή ενδεί-

κνυται σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing που οφείλεται σε νόσο Cushing, σε έκτοπη παραγωγή ACTH ή σε διάχυτη υπερπλασία και σε αμφοτεροπλευρικό φαιοχρωμοκύττωμα³.

To 1926 ο Cesar Roux στη Ελβετία και ο Charles Mayo στις ΗΠΑ εκτέλεσαν τις πρώτες επιτυχείς επεμβάσεις για παθήσεις των επινεφριδίων (ετεροπλευρική επινεφριδεκτομή για φαιοχρωμοκύτ-

τωμα)¹². Έκτοτε διάφορες τροποποιήσεις έγιναν στην παραδοσιακή επινεφριδεκτομή, πολλές από τις οποίες περιελάμβαναν αλλαγές στην τομή και την προσπέλαση ώστε να μεγιστοποιηθεί η έκθεση των όγκων και να μειωθεί η νοσηρότητα. Ο Joseph Petelin το 1992 πρώτος περιέγραψε την ελάχιστα επεμβατική χειρουργική των επινεφριδίων, ο Gagner την ίδια χρονιά ανακοίνωσε την πλάγια διακοιλιακή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή¹³ και το 1993 ο Brunt την εξωπεριτοναϊκή ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή¹⁴. Οι Janatchek et al.¹⁵ το 1998 ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν ότι είναι εφικτή η μερική λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή με διατήρηση του υγιούς ιστού σε αμφοτερόπλευρους όγκους επινεφριδίων σε 3 ασθενείς και το 2000 οι Gill και συν.¹⁶ ανέφεραν τα πρώτα περιστατικά της ρομποτικής επινεφριδεκτομής.

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επινεφριδεκτομή χρειάζονται ιδιαίτερη προεγχειρητική προετοιμασία και εντατική διεγχειρητική και μετεγχειρητική παρακολούθηση. Έτσι, για το φαιοχρωμοκύττωμα επιβάλλεται η λεπτομερής προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση, η επαρκής αντιϋπερτασική αγωγή με εκλεκτικούς αι-ανταγωνιστές σε συνδυασμό με αναστολείς των βυποδοχέων (εμείς συνήθως χορηγούμε Doxazocin και atenolol) που αρχίζει 10-15 ημέρες πριν την εγχείρηση προκειμένου να αποφευχθούν τα αποτελέσματα της δράσης των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στη διεγχειρητική φάση από τους χειρουργικούς χειρισμούς. Επίσης, με τη χορήγηση των κατάλληλων ποσοτήτων άμεσα προεγχειρητικά κρυσταλλοειδών (1-2lt) και κολλοειδών διαλυμάτων (πλάσμα, αίμα) προλαμβάνεται και αντιμετωπίζεται η περιγχειρητική υποογκαιμία.

Στην περίπτωση του αλδοστερονώματος χορηγούνται σπιρονολακτόνη και διαλύματα καλίου για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας, ενώ στο σύνδρομο Cushing απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος^{1,7,17-19}. Οι διεγχειρητικές αρρυθμίες συνήθως αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση λιδοκαΐνης και προπανολόλης και οι υπερτασικές κρίσεις με νιτροπρωσικό νάτριο. Διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά απαιτείται εντατική αιμοδυναμική παρακολούθηση (κεντρική φλεβική πίεση, αρτηριακή πίεση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ωριαία διούρηση, κορεσμός οξυγόνου) προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Στην περίπτωση της αμφοτε-



Εικ. 2. Επινεφριδική φλέβα σε δεξιά επινεφριδεκτομή.

ρόπλευρης αφαίρεσης των επινεφριδίων χορηγείται ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη την ημέρα της επέμβασης και τις 3 μετεγχειρητικές ημέρες (100 mg IV διεγχειρητικά, 150 mg IV την ημέρα της εγχείρησης, 150 mg IV/24 ώρες τις 3 πρώτες ημέρες) που στη συνέχεια αντικαθίσταται με την από του στόματος χορήγηση (20 + 10 mg)^{7,18,20}.

Η χειρουργική προσέγγιση εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης, τον τύπο της νόσου, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, την αγγείωση του επινεφριδίου και την εμπειρία και την προτίμηση του χειρουργού.

Η ανοικτή διαπεριτοναϊκή προσπέλαση γίνεται είτε με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη υποπλεύρια τομή ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης, είτε με μέση υπερυπομφάλιο τομή, προσέγγιση απλή, με μικρή αιμορραγία αλλά υψηλή συχνότητα μετεγχειρητικής κήλης. Αναγκαία είναι η κατάσπαση της σύστοιχης κολικής καμπής, ενώ ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται δεξιά στην παρασκευή της επινεφριδικής φλέβας στην εκβολή της στην κάτω κοιλη φλέβα λόγω του πολύ μικρού μήκους της (Εικ. 2) και αριστερά στην ουρά του παγκρέατος. Ενδείκνυνται σε μεγάλους όγκους, σε αμφοτερόπλευρη νόσο ή σε καταστάσεις που απαιτείται συναφαίρεση τμημάτων παρακείμενων οργάνων. Σε μεγάλους όγκους του δεξιού επινεφριδίου αρκετοί χρησιμοποιούν θωρακοκοιλιακή τομή που τους παρέχει καλύτερο χειρουργικό πεδίο. Η εξωπεριτοναϊκή προσπέλαση γίνεται με οπίσθια οσφυϊκή τομή, με τον ασθενή σε πρηνή θέση και αφαίρεση της 10ης πλευράς και παρέχει άμεση προσέγγιση της επινεφριδικής βλάβης αλλά δεν έχει δυνατότητα επέκτασης εάν απαιτηθεί, όπως



Εικ. 3. Πλάγια θέση νεφρεκτομής σε ασθενή με φαιοχρωμοκύτταρα δεξιού επινεφριδίου.



Εικ. 4. Δεξιά πλάγια οσφυοκοιλιακή τομή με συναφαίρεση της 11ης πλευράς.

επί παρουσίας διεγχειρητικής επιπλοκής ή με πλάγια οσφυοκοιλιακή στο ύψος της 11ης ή 12ης πλευράς τμήμα των οποίων και αφαιρείται (Εικ. 3 και 4) και η οποία ενδείκνυται για ετερόπλευρες βλάβες με πλεονεκτήματα την εύκολη προσπέλαση του επινεφριδίου σε ασθενείς με επεμβάσεις στην περιοναϊκή κοιλότητα, την ταχύτερη κινητοποίηση και σίτιση του ασθενούς, την αποφυγή ενδοπεριοναϊκών λοιμώξεων, την ελάττωση της πιθανότητας κάκωσης ενδοπεριοναϊκού οργάνου, τη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και του χρόνου νοσηλείας^{19,21-24}.

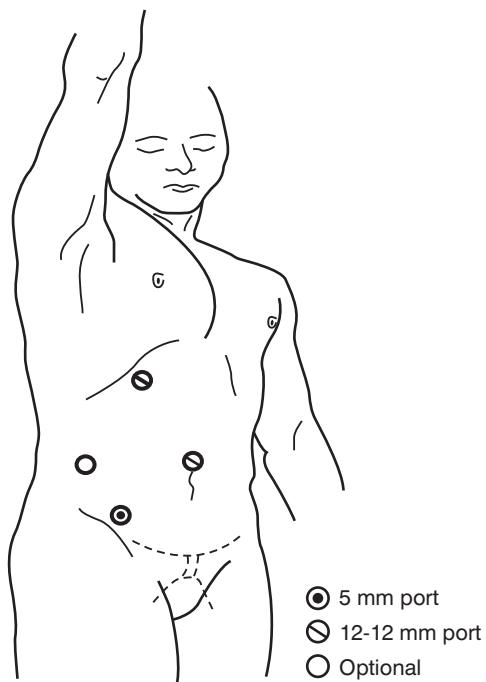
Στους 32 ασθενείς μας έγιναν 37 επινεφριδεκτομές, 29 ετερόπλευρες και 3 αμφοτερόπλευρες. Στους 27 (84,4%) η προσπέλαση της επινεφριδικής βλάβης ήταν ανοικτή και συγκεκριμένα με πλάγια οσφυοκοιλιακή τομή στους 18 (66,7%) και με διακοιλιακή τομή στους 9(33.3%) εκ των οποίων σε 6 ετερόπλευρη και σε 3 αμφοτερόπλευρη υποπλεύρια.

Η Λαπαροσκοπική - Ενδοσκοπική προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού (Σύνδρομο Conn) που οφείλεται σε λειτουργικό αδενωμα, του φαιοχρωμοκύτταρου, του συνδρόμου Cushing και των λειτουργικά μη ενεργών όγκων (αδένωμα, μυελολίπωμα, κύστη, incidentaloma) μεγέθους μέχρι και 12 έως 15 cm. Αν και υπάρχει ακόμη διχογνωμία προτείνεται η χρήση της και για την αφαίρεση πρωτοπαθών ή μεταστατικών επινεφριδικών νεοπλασμάτων^{20,25-34}.

Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή μπορεί να γίνει με τον ασθενή σε ύπτια ή πλάγια θέση. Η προσέγγιση σε ύπτια θέση προσφέρει το πλεονέ-

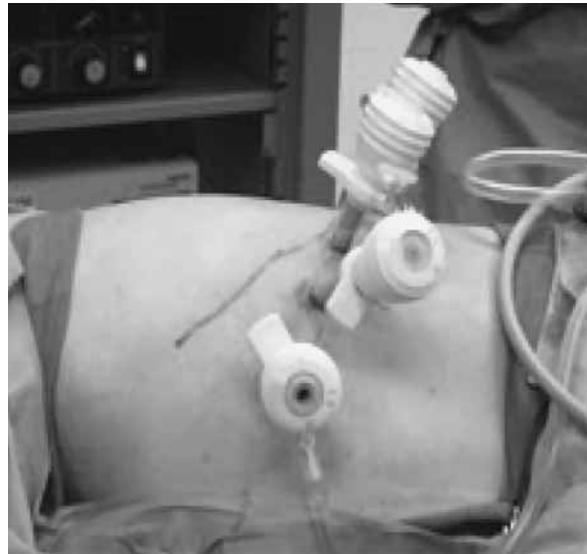
κτημα της πλήρους εικόνας της περιτοναϊκής κοιλότητας και της δυνατότητας εκτέλεσης αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής χωρίς επανατοποθέτηση του ασθενούς. Απαιτεί επιπρόσθετα σημεία προσέγγισης και περισσότερο διεγχειρητικό χρόνο. Η πλάγια θέση είναι η ευρέως χρησιμοποιούμενη θέση γιατί παρέχει το μέγιστο χειρουργικό πεδίο με τη βοήθεια της ανάσπασης των παρακειμένων οργάνων. Η χρησιμοποίησή της σε αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή απαιτεί επανατοποθέτηση του αρρώστου στο χειρουργικό τραπέζι^{20,32}.

Απαραίτητα στοιχεία είναι η τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής, ρινογαστρικού καθετήρα, καθετήρα ουροδόχου κύστεως, ενώ κεντρικός φλεβικός καθετήρας είναι απαραίτητος μόνο στους ασθενείς που προβλέπεται μαζική μετακίνηση υγρών, όπως επί παραδείγματι σε φαιοχρωμοκύτταρα. Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δεν απαιτείται πλην των ασθενών με σύνδρομο Cushing που είναι περισσότερο επιρρεπείς σε περιεγχειρητικές λοιμώξεις. Ο ασθενής τοποθετείται σε πλάγια decubitus θέση (σε γωνία 80°), το χειρουργικό τραπέζι κατασπάται στα δύο άκρα ούτως ώστε να ανοίξει το πεδίο μεταξύ των κατωτέρων πλευρών και της λαγονίου χώρας και ο χειρουργός και οι βοηθοί βρίσκονται στην ίδια πλευρά βλέποντας το πρόσωπο του αρρώστου. Το πνευμοπεριόνατο κυμαίνεται μεταξύ 12-14 mmHg και επιτυγχάνεται με την εισαγωγή στην περιοναϊκή κοιλότητα CO₂ είτε με τη χρήση βελόνας Veress ή με τη μέθοδο Hasson. Χρησιμοποιούνται τέσσερις εισαγωγείς - υποδοχείς εργαλείων (trocars), ο ένας 10-12 mm για την εισαγω-



Εικ. 5. Θέση των ασθενούς και τα σημεία τοποθέτησης των trocars σε δεξιά λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή.

γή λαπαροσκοπίου 0ο ή 30ο και οι άλλοι τρεις 12 mm. Ο υποδοχέας του λαπαροσκοπίου τοποθετείται ακριβώς υπομφάλια, δύο άλλοι τοποθετούνται κατά μήκος της μέσης μασχαλιαίας γραμμής, ο ένας 2 cm κάτωθεν του πλευρικού τόξου και ο δεύτερος 8-12 cm κάτωθεν του προηγούμενου και χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή των χειρουργικών εργαλείων και ο τέταρτος τοποθετείται κάτω από την ξιφοειδή απόφυση επί της μέσης γραμμής για την εισαγωγή του ανασπαστή (retractor) των ενδοχοιλιακών οργάνων (Εικ. 5 και 6). Ο δεύτερος και τρίτος εισαγωγέας των 12 mm μπορεί να αντικατασταθούν με εισαγωγές 5 mm ανάλογα με τα χειρουργικά εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν. Στη δεξιά λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή ο ανασπαστής του ήπατος τοποθετείται από τον υποξιφοειδικό εισαγωγέα. Διατέμνεται ο τρίγωνος σύνδεσμος και το ήπαρ ανασπάται κεφαλικά. Το οπίσθιο περιόνταο διατέμνεται εγκάρσια ψηλά κάτω από το χεύλος του ήπατος ξεκινώντας από την γραμμή του Toldt στα πλάγια και φθάνοντας μέχρι την κάτω κοιλή φλέβα κεντρικά. Το δωδεκαδάκτυλο απωθείται προσεκτικά κεντρικά για αποφυγή τραυματισμού του μέχρις ότου αναγνωρισθεί η παρυφή του δεξιού νεφρού. Ακολουθεί η αναγνώριση της δεξιάς επινεφριδικής φλέβας. Η διατομή των ηπατοδιαφραγματικών συνδέσμων είναι ιδιαίτερα υπο-



Εικ. 6. Θέση των trocars σε αριστερή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή.

βοηθητική σε ευμεγέθεις όγκους, όταν θέλουμε να κινητοποιήσουμε το ήπαρ σε ευρεία έκταση κεντρικά προκειμένου να αποκαλύψουμε την κάτω κοιλή φλέβα μέχρι την εκβολή των ηπατικών φλεβών. Μετά την απολύνωση και διατομή της επινεφριδικής φλέβας ακολουθεί η διατομή των μικρότερων (κάτω και άνω) επινεφριδικών φλεβών και η πλήρης κινητοποίηση του όγκου που εν συνεχεία αφαιρείται με τη χοήση σάκου. Στην αριστερή λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή ο ανασπαστής του σπληνός τοποθετείται από τον υποξιφοειδικό εισαγωγέα. Η γραμμή του Toldt διατέμνεται από το ύψος της σπληνικής καμπής μέχρι το σιγμοειδές. Ο φρενοκολικός σύνδεσμος διατέμνεται και κινητοποιείται κεντρικά η αριστερά κολική καμπή. Εάν κρίνεται απαραίτητο απελευθερώνεται ο σπλήνας από τις συνδέσεις του με το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και το διάφραγμα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αποφυγή κάκωσης της ουράς του παγκρέατος. Μετά την κινητοποίηση της αριστεράς κολικής καμπής και του σπλήνα αναγνωρίζεται η κύρια επινεφριδική φλέβα (αριστερά η κάτω επινεφριδική φλέβα) κοντά στην εκβολή της στη νεφρική φλέβα, όπου απολινώνεται και διατέμνεται. Επί αδυναμίας αναγνωρίσεως της, όπως μπορεί να συμβεί σε παχύσαρκα άτομα, σημαντική είναι η αναγνώριση της σπεριματικής φλέβας και η παρακολούθηση της πορείας της μέχρι την εκβολή της στη νεφρική φλέβα. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η επινεφριδική φλέβα βρίσκεται απέναντι από την εκβολή της σπεριματικής φλέβας στη νεφρική φλέβα. Ακο-

λούθως αναγνωρίζονται και διατέμονται η μέση και η άνω επινεφριδικές φλέβες και η κινητοποίηση τελειώνει με τη διατομή των πλάγιων και μέσων συνδέσμων^{20,32}.

Απόλυτες αντενδείξεις της ενδοσκοπικής προσέγγισης είναι οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, η ενεργός οπισθοπεριτοναϊκή φλεγμονή, το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής και η παρουσία ενδοκοιλιακής λοίμωξης, ενώ σχετικές αντενδείξεις η καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, η πυλαία υπέρταση με επίταση του οπισθοπεριτοναϊκού πλέγματος του Retzius, η νοσογόνος παχυσαρκία, η εκσεσημασμένη ασκιτική συλλογή, οι προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις ενδο- ή οπισθοπεριτοναϊκά και οι φλεγμονώδεις καταστάσεις του νεφρού^{20,32}.

Η δια χειρός υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή (hand-assisted laparoscopic adrenalectomy) χρησιμοποιείται για την αφαίρεση δύσκολων και πολύ μεγάλων όγκων των επινεφρίδων και γίνεται μέσω τομής 7-8 cm. Το ελεύθερο χέρι του χειρουργού χρησιμοποιείται για την ανασταση παρακειμένων οργάνων, για την τυφλή ψηλάφηση και αποκόλληση και για τον έλεγχο φλεβικής αιμορραγίας³⁵.

Η ενδοσκοπική οπισθοπεριτοναϊκή προσέγγιση ενδέκινυται μόνο σε ασθενείς με καλοήθεις επινεφριδικούς όγκους διαμέτρου μικρότερης των 6 cm. Η προηγούμενη εγχείρηση στον περινεφρικό χώρο αποτελεί αντένδειξη αυτής της προσέγγισης. Γίνεται με τομή 2 cm που διαχωρίζει τους μύες στη μέση μασχαλιαία γραμμή, ακριβώς ουραία της άκρης της ενδέκατης πλευράς, για την είσοδο στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο αεροθαλάμου και εμφύσηση αέρα για τη δημιουργία στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο κατάλληλου χειρουργικού πεδίου. Οι εισαγωγείς εργαλείων (trocars) τοποθετούνται κοντά στο υποχόνδριο προκειμένου να διευκολύνονται οι κινήσεις των εργαλείων. Πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι η αποφυγή της περιτοναϊκής κοιλότητας, η δυνατότητα ενδοσκοπικής προσπέλασης σε ασθενείς που έχουν προηγούμενη εγχείρηση κοιλίας ή μεγάλο ήπαρ, το οποίο κάνει τη μετατόπισή του δύσκολη σε ασθενείς με δεξιούς επινεφριδικούς όγκους και η περιορισμένη ανάγκη για μετατόπιση του σπλήνα, του ήπατος ή του παγκρέατος, ενώ οδηγεί σε λιγότερες διαταραχές από το έντερο και σε λιγότερο κοιλιακό πόνο^{14,32,36-38}.

Παρά ταύτα προτιμάται η διαπεριτοναϊκή

προσπέλαση γιατί:

– είναι γνωστή η ανατομία του χώρου και παρέχεται πληθώρα ενδοπεριτοναϊκών σημείων για προσανατολισμό του χειρουργού.

– είναι δυνατή η επισκόπηση του μεγαλύτερου μέρους της περιτοναϊκής κοιλότητας

– παρέχει ευρύ χειρουργικό πεδίο και καλύτερη ορατότητα για αφαίρεση μεγαλύτερων όγκων και

– υπάρχει μεγαλύτερη εμπειρία.

Από τους ασθενείς μας 5 (15,6%) αντιμετωπίσθηκαν λαπαροσκοπικά μία με σύνδρομο Cushing αριστερού επινεφριδίου, δύο με αλδοστερόνωμα, μία με σύνδρομο Cushing δεξιού επινεφριδίου και μία με μη λειτουργικό αδένωμα δεξιού επινεφριδίου. Όλες έγιναν με διαπεριτοναϊκή προσπέλαση με τη χρήση 4 εισαγωγέων (trocars), όπου το πρώτο τοποθετούνταν με ανοικτή μέθοδο (Hasson) και με πνευμοπεριτόναιο 12 mmHg.

Οι επιπλοκές της ανοικτής προσέγγισης κυμαίνονται από 0,5 έως 2,5% με συχνότερη την αιμορραγία (κάκωση κάτω κοιλής φλέβας δεξιά ή άλλων αγγείων) και δεύτερη την κάκωση παρακειμένων συμπαγών οργάνων όπως του ήπατος, του σπληνός, του παγκρέατος ή του νεφρού. Πιο σπάνιες είναι οι κακώσεις κοιλού σπλάγχνου ή του υπεξωκότα και η λοίμωξη του τραύματος²²⁻²⁴. Η αιμοδυναμική αστάθεια αποτελεί ιδιαίτερη επιπλοκή της αντιμετώπισης του φαιοχρωμοκυττώματος και είναι αποτέλεσμα της δράσης των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στη διεγχειρητική φάση από τους χειρουργικούς χειρισμούς. Η συχνότητά της, οποιουδήποτε βαθμού βαρύτητας, κυμαίνεται από 30 έως 50%^{18,32}. Ήπια διεγχειρητική αιμοδυναμική διαταραχή, δηλαδή διαφόρου βαθμού υπέρταση, αρρυθμία και ταχυκαρδία παρουσιάσαν όλοι οι ασθενείς μας με φαιοχρωμοκύττωμα. Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο 5 (15,62 %) ασθενείς παρουσιάσαν επιπλοκές, 3 αιμορραγία, ένας ισχαιμική νέκρωση της αριστεράς κοιλικής καμπής και μία παγκρεατικό συρίγγιο. Επαναχειρουργήθηκαν οι 3 με αιμορραγία που προέρχονταν από μικρά αγγειακά στελέχη όπισθεν της κάτω κοιλής φλεβώς ή των πυλών του σπληνός και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς και ο ένας με ισχαιμική νέκρωση της αριστεράς κοιλικής καμπής που οφείλονταν στην εκτεταμένη εκτομή λόγω υποτροπής καρκίνου του αριστερού επινεφριδίου. Το παγκρεατικό συρίγγιο ήταν συνέπεια διεγχειρητικής

κάκωσης της ουράς του παγκρέατος και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά.

Η λαπαροσκοπική - ενδοσκοπική προσέγγιση συνοδεύεται από τις ίδιες επιπλοκές όπως και η ανοικτή προσέγγιση και σε ποσοστό 2 έως 15% και με την ίδια συχνότητα (αιμορραγία, κάκωση παρακειμένων συμπαγών οργάνων, κάκωση κοιλού σπλάγχνου ή υπεζωκότα, λοίμωξη τραύματος και αιμοδυναμικές διαταραχές στο φαιωχρωμοκύττωμα). Η ανάγκη μετατροπής εξαρτάται από την εμπειρία της χειρουργικής ομάδος και από τα κριτήρια επιλογής των ασθενών και κυμαίνεται από 0 έως 14%.^{20,25-38}

Διεγχειρητικά σε 2 ασθενείς μας με λαπαροσκοπική προσέγγιση απαιτήθηκε μετατροπή της μεθόδου σε ανοικτή λόγω δυσχέρειας παρασκευής του όγκου και αιμορραγίας.

Σε μια πολυκεντρική ανασκόπηση 2565 λαπαροσκοπικών επινεφριδεκτομών 33 ο χειρουργικός χρόνος κυμάνθηκε από 65 έως 240 min (137 min) η απώλεια αίματος από 20 έως 106 ml (81 ml), η μετεγχειρητική νοσηλεία από 1 έως 5,8 ημέρες (3,3 ημέρες), οι επιπλοκές από 2,9 έως 15,5% (9%) η θνητότητα από 0 έως 1,2% (0,2%) και η ανάγκη μετατροπής σε ανοικτή από 0 έως 13% (2%). Η αιμορραγία ήταν η συχνότερη επιπλοκή (40% των επιπλοκών), αν και μετάγγιση απαιτήθηκε μόνο στο 5%. Οι κυριότερες αιτίες της ήταν η κάκωση της κάτω κοιλης φλέβας ή της αριστερής νεφρικής φλέβας και ακολουθούσαν μακράν κακώσεις άλλων αγγείων. Η κάκωση ενδο- ή οπισθοπεριτοναϊκών οργάνων αποτελούσε τη δεύτερη σε συχνότητα επιπλοκή (5% των επιπλοκών) και αφορούσε το ήπαρ, τον σπλήνα, το πάγκρεας, το κόλο, τα λεμφαγγεία ή το διάφραγμα. Σοβαρή υπερτασική κρίση παρατηρήθηκε στο 1%. Η αιμορραγία και η διατύπηση ή το αιμάτωμα του τραύματος, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, οι γαστρεντερικές διαταραχές, η πνευμονική λοίμωξη, η λοίμωξη της ουροφόρου οδού και τα καρδιαγγειακά προβλήματα αποτελούσαν σπάνια ανεπιθύμητα συμβάματα.

Οι δύο συχνότερες αιτίες μετατροπής της σε

ανοικτή επινεφριδεκτομή ήταν η μη ελεγχόμενη αιμορραγία από μεγάλα αγγεία και η κακοήθεια με τοπικές ή αγγειακές διηθήσεις. Σπανιότερες αιτίες απετέλεσαν οι συμφύσεις, η παχυσαρκία, η κάκωση οργάνων, η διαφραγματοκήλη, το μεγάλο ήπαρ και οι πολύ μεγάλοι καλοήθεις όγκοι, ενώ αιτίες θανάτου ήταν η μαζική αιμορραγία, η νευρωτική παγκρεατίτιδα, η πνευμονική εμβολή, η σηπτική κατάσταση και η καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια.

Ο McKinlay και συν.³⁹ σε μελέτη τους συγκρίνουν την ανοικτή με τη λαπαροσκοπική προσέγγιση και βρίσκουν όπως και πολλοί άλλοι συγγραφείς ότι η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή είναι εφάμιλλη της ανοικτής και απόλυτα ασφαλής (Πίν. 4).

Συνέχησμος είναι η μερική επινεφριδεκτομή κυρίως στην περίπτωση των οικογενών φαιωχρωμοκυττωμάτων και των αλδοστερονωμάτων. Αρκετοί ασθενείς έχουν κληρονομικά φαιωχρωμοκυττώματα που συνδέονται με την MEN 2, VHL και NF-1, με αυξημένη πιθανότητα σύγχρονης ή μετάχρονης πολλαπλής ή αμφοτερόπλευρης εντόπισης. Στο MEN-2 και το VHL η συχνότητα αμφοτερόπλευρης νόσου είναι 50% και 40-60% αντίστοιχα. Επίσης οι Brunt et al. αναφέρουν 33% εμφάνιση φαιωχρωμοκυττωμάτων στην αντίθετη πλευρά στην 5ετία. Η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την εφ' όρου ζωής υποκατάσταση με στεροειδικές ορμόνες και τον κίνδυνο αδισονικής κρίσης. Έτσι, η μερική ή υφολική επινεφριδεκτομή με αφαίρεση μόνο του τμήματος του αδένα που περιέχει τον όγκο, έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή της εφ' όρου ζωής υποκατάστασης με ορμόνες, την ελάττωση του κινδύνου μιας θανατηφόρας αδισονικής κρίσης και τη βελτίωση έτσι της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η μερική επινεφριδεκτομή είναι εφικτή και λαπαροσκοπικά τα τελευταία χρόνια. Μεγάλη βοήθεια στην τεχνική αυτή προσφέρει το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα για την εντόπιση του όγκου και των ορίων του κυρίως σε μικρά αλδοστερονώματα (1-2 cm), το ψαλίδι των υπερήχων, η διπολική διαθερμία, οι αγκτήρες αιμόστα-

Πίνακας 4. Συγκριτικά στοιχεία ανοικτής vs. λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής

Χαρακτηριστικά	Ανοικτή επινεφριδεκτομή	Λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή
Χειρουργικός χρόνος	149 min	195 min
Απώλεια αίματος	355 ml	153 ml
Μετεγχειρητική νοσηλεία	6,55 ημέρες	2,57 ημέρες
Επιπλοκές	24%	7%

σης (endoclips) και η κόλλα ινικής για την αναίμακτη διατομή και παρασκευή του πολύ αγγειοβιοθίου επινεφριδικού ιστού. Η αιμόσταση πρέπει να είναι ιδιαίτερα καλή γιατί το πνευμοπεριτόναιο αναστέλλει την αιμορραγία με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισής της άμεσα μετεγχειρητικά. Υποχρεωτικά πρέπει να διατηρηθεί η αιμάτωση του εναπομείναντος υγιούς ιστού, άρα είναι απαραίτητη η ακεραιότητα της επινεφριδικής αρτηρίας και της φλέβας εκτός και αν ο όγκος εντοπίζεται πλησίον των κεντρικών αγγείων και ο υγιής ιστός προς τα έξω ή κεφαλικά της βλάβης^{3,17,32,33,40}. Σε μία ασθενή μας με αλδοστερόνωμα με λαπαροσκοπική προσέγγιση έγινε μερική επινεφριδεκτομή με διατήρηση του κεφαλικού τμήματος του αδένα.

Γενικά, η λαπαροσκοπική προσέγγιση συγχρινόμενη με την ανοικτή έχει μικρότερο χειρουργικό τραύμα, μειωμένη απώλεια αίματος, μειωμένη νοσηρότητα, λιγότερη χορήγηση αναλγησίας, μικρότερο χρόνο νοσηλείας και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα, ενώ συνοδεύεται από μεγαλύτερη διάρκεια εγχειρήσης και σχετικά μεγαλύτερο χειρουργικό κόστος, αν και το συνολικό κόστος είναι κατά τι μικρότερο, έχει σχετική αντένδειξη στις κακοήθειες και απαιτεί μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης.

Το 2000 ο Gill και οι συν.¹⁶ δημοσιεύουν την δομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή σε ζώα (Zeus vs. Da Vinci) και το 2001 την δομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή σε άνθρωπο, ενώ το 2002 οι Desai και συν.⁴¹ πραγματοποίησαν 2 επιτυχείς δομποτικά υποβοηθούμενες επινεφριδεκτομές σε ένα ασθενή με λειομυοσάρκωμα και σε ένα με φαιοχρωμοκύττωμα. Τέλος, το 2004 ο Marescaux και οι συν.⁴² επιτυγχάνουν να εκτελέσουν τηλε - επινεφριδεκτομή.

Συμπερασματικά, η ανοικτή προσέγγιση έχει πάντα τη θέση της στην αντιμετώπιση των παθήσεων των επινεφριδίων. Φαίνεται όμως ότι κατά τον παρόντα χρόνο η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή αποτελεί τη χειρουργική τεχνική εκλογής. Η δομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή χρειάζεται πολύ δρόμο ακόμη προκειμένου να αποδείξει τη χοησιμότητά της και τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματά της και ίσως να είναι η χειρουργική προσέγγιση του μέλλοντος.

SUMMARY

Kambaroudis A, Gerasimidis T. The evolving surgical treatment of adrenal gland diseases. Hell Iatr 2009, 75: 26-37.

Benign or malignant tumours within the adrenal glands and adrenal gland hyperplasia can cause several hypersecretion syndromes, depending on the region affected. These include over-secretion of aldosterone (Conn's syndrome), cortisol (Cushing syndrome) or androgens (androgenital syndrome) and of adrenaline or noradrenaline (pheochromocytoma). Moreover, some patients are without symptoms (incidentaloma) or with no typical symptoms (non-functional lesions). It is difficult to distinguish between benign and malignant adrenocortical tumours pre-op. A number of imaging criteria can be applied, including size (benign tumours are generally smaller than malignant tumours), grade of homogeneity (benign tumours tend to be homogeneous in cross-section, compared with heterogeneous malignant tumours) and the presence of distant metastases. Open adrenalectomy remains a safe and effective surgical technique, especially for complicated and recurrent adrenal tumours. Laparoscopic adrenalectomy has become the preferred method for removal of benign functioning and non-functioning tumours of the adrenal gland that are <12 cm. The role of laparoscopic adrenalectomy in the management of malignant adrenal tumours is controversial and most adrenocortical cancers are treated by open adrenalectomy. Laparoscopic adrenalectomy can be performed by both the anterior or lateral trans-abdominal approach, as well as the lateral or posterior retro-peritoneal approach, with each method being suitable for specific indications. Laparoscopic adrenalectomy is a safe and minimally invasive surgical technique and is associated with shorter hospital stay, reduced pain, minimal complication rate and improved cosmetic result. Open or laparoscopic partial adrenalectomy can be used in patients with primary hyperaldosteronism or hereditary pheochromocytoma and aims to balance tumor removal with preservation of adrenocortical function. Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy is technically feasible and with increasing experience and evolving technology it is likely to expand in scope and application.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery. 17th edition 2004: 1035-70.
2. Norton J, Bollinger R, Chang A, et al. Surgery Basic Science and Clinical Evidence. 2001: 897-917.
3. Jarolim L, Breza J, Wunderlich H. Adrenal Tumors. Eur Urol 2003, 43: (Curric Urol I-X)
4. Saunders B, Doherty G. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. Lancet Oncol 2004; 5: 718-26.
5. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. World J Surg 2001, 25: 905-13.
6. Γερασιμίδης Θ, Καμπαρούδης Α, Καρβουνάρης Δ, και συν. Κακοήθη νεοπλάσματα των επινεφριδίων. Γαληνός 2000; 42: 615-25.
7. Καμπαρούδης Α, Πετρός Π, Δούμα Σ, Πετίδης Κ, Ζαμπούλης Χ, Γερασιμίδης Θ. Η χειρουργική των παθήσεων των επινεφριδίων. Ελληνική Ιατρική 2006, 72(3): 206-12.
8. Linos DA, Stylopoulos N. How accurate is computed tomography in predicting the real size of adrenal tumors? A retrospective study. Arch Surg 1997, 132: 740-43.
9. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 1984, 8: 163-9.
10. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. Am J Clin Pathol 1979, 72: 390-9.
11. Van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 1985, 55: 766-73.
12. Thompson NW. The evolution of endocrine surgery as a subspecialty of general surgery. Fragmentation or enhancement? Arch Surg 1996, 131: 465-71.
13. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992, 327: 1033.
14. Brunt LM, Molmenti EP, Kerbi K, Soper NJ, Stone AM, Clayman RV. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy: an experimental study. Surg Laparosc Endosc 1993, 3: 300-6.
15. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. J Urol 1998, 160: 330-4.
16. Gill IS, Sung GT, Hsu TH, et al. Robotic remote laparoscopic nephrectomy and adrenalectomy: the initial experience. J Urol 2000, 164: 2082-5.
17. Jeschke K, Janetschek G, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique and results. Urology 2003; 61: 69-72.
18. Kinney M, Narr B, Warner M. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardioth Vasc Anesth 2002; 16: 359-69.
19. Harris D, Au-Yong I, Basnyat P, Sadler G, Wheeler M. Review of surgical management of aldosterone secreting tumors of the adrenal cortex. EJSO 2003, 29: 467-74.
20. Zacharias M, Haese A, Jurczok A, Stolzenburg JU, Fornara P. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. Eur Urol 2006, 49(3): 448-59.
21. Young WF, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. Mayo Clin Proc 1990, 65: 96-110.
22. Sabiston. Textbook of surgery. E. Saunders, Pennsylvania, 2004: 1060-2.
23. Proye CAG, Manjili MJ, Combemale FP. Experience gained from operation of 103 adrenal incidentalomas. Langenbeck's Arch Surg 1998, 383: 330-3.
24. Stanford A, Upperman JS, Nguyen N, Barksdale E, Wiener Jr, Wiener E. Surgical management of open versus laparoscopic adrenalectomy: outcome analysis. J Pediatr Surg, 2002, 37(7): 1027-9.
25. Ihara M, Suzuki R, Kawamata A, et al. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. Surgery 2003, 134: 1066-72.
26. Brouwers F, Lendres J, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. Rev Endocr Metab Disord 2003, 4: 121-8.
27. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. Eur J Surg Oncol 2004, 30: 444-9.
28. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. Biomed Pharmacother 2002, 56: 132s-8s.
29. Nambirajian T, Leeb K, Neumann H, Graubner U. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumors in patients with hereditary pheochromocytoma. Europ Urol 2005, 47: 622-6.
30. Pasieka J. What's new in general surgery: Endocrine surgery. J Am Coll Surg 2004, 199: 437-45.
31. Elder E, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005, 89: 193-201.
32. Lal G, Quan-Yang Duk. Laparoscopic adrenalectomy - indications and technique. Surg Oncol 2003, 12(2): 105-23.
33. Gumbs A, Gagner M. Endocrine Hypertension. Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006, 20(3): 483-99.
34. Saunders B, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. Lancet Oncol 2004, 5: 718-26.
35. Bennett IC, Ray M. Hand-assisted laparoscopic adrenalectomy: an alternative minimal invasive surgical technique for the adrenal gland. Austr N Z J Surg 2002, 72(11): 801-5.
36. Walz MK, Peitgen K, Hoermann R. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for

- adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients. *World J Surg* 1996, 20: 769-74.
37. *Siperstein AE, Berber E, Engle KL, Duh QY, Clark OH.* Laparoscopic posterior adrenalectomy: technical considerations. *Arch Surg* 2000, 135 (8): 967-71.
38. *Berber E, Duh QY, Clark OH, Siperstein AE.* A critical analysis of intraoperative time utilization in laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2002, 16(2): 258-62.
39. *McKinlay R, Mastrangelo MJ, Park Jr, Park AE.* Laparoscopic adrenalectomy: indications and techniques. *Curr Surg* 2003, 60(2): 145-9.
40. *Diner E, Franks M, Behari A, Linehan M, McClellan W.* Partial adrenalectomy: the national cancer institute experience. *Urology* 2005, 66: 19-23.
41. *Desai MM, Gill IS, Kaouk JH, et al.* Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy. *Urology* 2002, 60: 1104-07.
42. *Marescaux J, Smith M.* Ρομποτική τεχνολογία στην Λαπαροσκοπική Χειρουργική. Από Ε. Λέανδρος, Μ. Κωνσταντούλακης. Λαπαροσκοπική Χειρουργική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα 2005: 385-91.

Αλληλογραφία:

Α. Καμπαρούδης
Σωκράτους 16, Αμπελόκηποι
561 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
A. Kambaroudis
16, Sokratous Str. Abelokipi
561 23 Thessaloniki
Greece

“ΒΙΟ-ΟΙΚΟΛΟΓΙΚΗ” ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ

Stig Bengmark

MD, PhD, FRACS (hon), FRCPS (hon), Member Academia Europeae,
Emeritus Professor Lund University, Lund, Sweden,
Honorary Visiting Professor to University College London (UCL), London University,
Affiliation to Departments of Hepatology and Surgery

Περιληψη. Τα χρόνια νοσήματα είναι συνδεδεμένα με εκδηλώσεις χρόνιας φλεγμονώδους αντιδρασης, η οποία αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης, τόσο και ενός άλλου χρόνιου νοσήματος, όσο και σοβαρών επιπλοκών, όπως λοιμώξεις, οστεοπόρωση και εγκεφαλοπάθεια. Αυτές οι επιπλοκές είναι συχνές στην κίρρωση του ήπατος, όπως και στο σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια πνευμονοπάθεια και τη χρόνια νεφροπάθεια. Κατά τα τελευταία χρόνια τα προβιοτικά δοκιμάζονται ολοένα και περισσότερο στην κίρρωση του ήπατος, με σκοπό να καταστεί-

λουν τη φλεγμονή και τον κίνδυνο των επιπλοκών. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζεται και αναλύεται η εμπειρία που αποκτήθηκε από την εφαρμογή τους και ιδιαίτερα από τη χρήση του Synbiotic 2000 – ενός σκευάσματος με 4 ειδή γαλακτοβακιλων και 4 ειδή πρεβιοτικών ινών – που φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τη συχνότητα της εγκεφαλοπάθειας, αλλά κυρίως βελτιώνει το κλινικό στάδιο της νόσου σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 38 - 46.

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Έχουν ήδη περάσει 50 χρόνια από τότε που – με τον μετέπειτα πρώτο καθηγητή Ηπατολογίας στη Σουηδία, τον Rolf Olsson – άρχισε ένα ερευνητικό πρόγραμμα για τους τρόπους μείωσης ή/και πρόληψης της οξείας αλλά και της χρόνιας βλάβης του ήπατος. Μέσα σε μια δεκαετία μελετήθηκαν, υπόριως σε επίμυες, διάφορα μοντέλα ηπατικής βλάβης όπως μετά ηπατεκτομή, λόγω απόφραξης των χολαργείων, τοξικής αιτιολογίας, ή λόγω κίρρωσης σχετιζόμενης με τη διατροφή, αλλά επίσης και σε ανθρώπους μετά ηπατεκτομή¹⁻¹¹.

Εκείνη την εποχή οι γνώσεις μας για το ανοιακό σύστημα ήταν πολύ περιορισμένες, όπως και η έννοια της απόπτωσης, αλλά από ένστικτο, ίσως, αισθανόμασταν ότι κάποιες βλάβες μπορούν να μειωθούν ή και να ιαθούν με την κατάλληλη «προστασία». Παρατηρούσαμε π.χ. ότι στα θήλεα πει-

ραματόζωα εκδηλώνονταν σοβαρότερες τοξικές βλάβες σε σχέση με τα άρρενα και αυτό μας οδήγησε να δοκιμάσουμε την τεστοστερόνη για τη μείωση της ηπατικής βλάβης από τοξικούς παράγοντες, μετά από χειρουργικό τραύμα, όπως και στην κίρρωση λόγω διατροφής^{2,5,8,10,12}. Η σχέση μεταξύ βιταμίνης B12 και σύνθεσης νουκλεϊνικών οξεών μας ώθησε στη χρήση της βιταμίνης αυτής ως συμπλήρωμα διατροφής^{1,3}. Την εποχή εκείνη για την τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιούσαμε παραμέτρους όπως η σχέση υγρού/ξηρού βάρους του ήπατος, οι τρανσαμινάσες του ηπατικού ιστού αλλά και τις μεταβολές στα τριγλυκερίδια, τη χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια στο μετά ηπατεκτομή ήπατο, καθώς και την ικανότητά του να συνθέτει συνδεδεμένα χολικά οξέα^{6,7}. Όλες οι θεραπείες φαινόταν ότι είχαν θετική επίδραση, αλλά έπρεπε να διερευνηθεί και ο τρόπος δράσης τους.

ΧΡΟΝΙΑ ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η πρόδοδος στη μοριακή βιολογία και ιδιαίτερα στη μοριακή γενετική μας έδωσε νέες και σπουδαίες πληροφορίες για το ανοσιακό σύστημα και τις αλληλοεπιδράσεις μετά το φυσικό και το ψυχολογικό στρες¹³⁻¹⁷. Συρρέουσες πληροφορίες επιβεβαιώνουν ότι η φλεγμονή εκδηλώνεται και επιδεινώνεται σταδιακά σαν επακόλουθο οξείας ή χρόνιας νόσου ή επιπλοκών της νόσου και αυτό είναι σχεδόν θόμοι στις περισσότερες παθήσεις¹⁸.

Στις χρόνιες νόσους έχει παρατηρηθεί ότι σημεία επιδεινούμενης συστηματικής φλεγμονής μπορούν να ανιχνευθούν αρκετά χρόνια [Alzheimer disease] ή αρκετές εβδομάδες [κατάθλιψη] πριν από την εμφάνιση κλινικών σημείων της νόσου. Οι παραγόντες που συμβάλλουν στην αύξηση της συστηματικής φλεγμονής είναι πολλοί, μεταξύ αυτών και οι ακόλουθοι:

- **Χαμηλά επίπεδα βιταμινών και αντιοξειδωτικών στον ορό και τους ιστούς.** Είναι ευρέως γνωστό ότι άνθρωποι που ζουν σε μεγάλο υψόμετρο, εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα χρόνια νοσήματα, που σχετίζονται με τα χαμηλά επίπεδα βιταμινών και αντιοξειδωτικών στον ορό κυρίως λόγω της χαμηλής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση στον ορό της βιταμίνης D είναι σημαντικά χαμηλότερη σε αυτούς που ζουν σε μεγάλο υψόμετρο και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹⁹.

- **Απονοσία φυσικής άσκησης.** Η απονοσία φυσικής άσκησης και ο περιορισμός στην κινητικότητα είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένη ευαίσθησία στο οξειδωτικό και από οξείδια του αερίου στρες που φαίνεται ότι είναι κύριος παράγοντας στην αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν σε νευρική εκφύλιση, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Έτσι, αντίστροφα, η φυσική δραστηριότητα μειώνει το στρες, και τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, βελτιώνει τη νευρο-ενδοκρινική αυτορρύθμιση και καθυστερεί τη νευρική εκφύλιση λόγω ηλικίας, την εγκεφαλική ισχαιμία και την εγκεφαλική βλάβη λόγω τραύματος²⁰.

- **Ψυχολογικό και φυσικό στρες.** Οι δείκτες φλεγμονής φαίνεται ότι αυξάνουν σημαντικά μετά είτε ψυχολογική είτε φυσική καταπόνηση και μάλιστα τα επίπεδα αντίδρασης είναι γενικά υψηλότερα σε ασθενείς που πάσχουν ήδη από χρόνιες νόσους, όπως στεφανιαία νόσο. Υπάρχει επίσης μια ισχυρή συγχέτιση μεταξύ των δεικτών του στρες, της αύξησης της CRP και IL-6 και της αυ-

ξημένης απόκρισης της νορεπινεφρίνης σε κάθε νευρικό στρες²¹.

• **Κάπνισμα και υπερβολική χοήση αλκοόλ.** Οι πρώην καπνιστές σε σύγκριση με αυτούς που ποτέ δεν κάπνισαν έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα CRP και αυτοί που καπνίζουν σημαντικά αυξημένους παράγοντες φλεγμονής, ευρήματα που υποστηρίζουν τη σχέση καπνίσματος και φλεγμονής. Όμοια διαπιστώθηκε μείωση της έκφρασης της HLA-DR, αύξηση της δραστικότητας του CD123 και αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6, IL-12 και TNF-α από τα δενδριτικά κύτταρα στους χρόνιους αλκοολικούς, ακόμη κι αν δεν υπάρχει εμφανής ηπατική νόσος²².

• **Αυξημένη πρόσληψη τροφών που περιέχουν φλεγμονώδεις παράγοντες.** Η πρόσληψη τροφής με υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένων ή λιπο-οξειδωμένων πρωτεΐνων [AGE's και ALE's] και πεπτιδίων σχετίζεται με υψηλά επίπεδα συστηματικής φλεγμονής, χρόνιες νόσους και πρώιμη γήρανση. Τέτοια μόρια φθάνουν στον οργανισμό με το κάπνισμα και σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό με την πρόσληψη τροφών πλούσιων σε μόρια φλεγμονής. Η θέρμανση, η ακτινοβόληση και ο ιονισμός των τροφών είναι γνωστοί συντελεστές έκλυσης μορίων φλεγμονής, η παραγωγή των οποίων αυξάνεται θεαματικά όταν η θερμοκρασία παρασκευής των τροφών ξεπεράσει τους 80° C όταν αυτά συντηρούνται για μακρά χρονική περίοδο σε θερμοκρασίες δωματίου¹⁶. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η σκόνη γάλακτος, ένα κοινό συστατικό πολλών τροφών όπως παγωτά, γλυκά αλλά και διαλύματα κλινικής διατροφής συμπεριλαμβανομένων και των παιδικών τροφών²³. Οι υποδοχείς [RAGE] των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης [advanced glycation end-products – AGEs] είναι ένα μέλος της υπερ-οικογένειας των ανοσοσφαιρινών της κυτταρικής επιφάνειας και λειτουργούν ως ο κεντρικός διακόπτης για την ενεργοποίηση του NF-κB, ο οποίος στη συνέχεια ενεργοποιεί περισσότερα από 400 ένζυμα, καταστέλλει ενδογενείς αυτοχυμιστικές λειτουργίες και μετατρέπει τη χρόνια κυτταρική δραστηριοποίηση, σε παρατεταμένη κυτταρική δυσλειτουργία και νόσο, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιών, της νόσου Alzheimer, της κίρρωσης του ήπατος και της νόσου Parkinson. Άλλα μόρια που προέρχονται από τα τρόφιμα και προκαλούν φλεγμονή είναι η γλουτένη [στο σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι] και ασφαλώς οι ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και κυρίως η 17β οιστραδιόλη και η IGF-1 [κυρίως από το αγελαδινό γάλα], γνω-

στές για τις φλεγμονώδεις και καρκινογόνες ιδιότητές τους²⁴⁻²⁸. Οι οριόνες αυτές εκαπονταπλασιάζονται κατά την κύηση και το σημερινό βιομηχανοποιημένο γάλα προέρχεται κατά 80% περίπου από εγκύους αγελάδες. Βλέποντας το από αυτήν την προοπτική, είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι περισσότερες χρόνιες νόσοι έχουν αυξηθεί στην Ιαπωνία κατά τα τελευταία 50 χρόνια: π.χ. ο καρκίνος του προστάτη αυξήθηκε κατά 25 φορές, αναλογικά με την αύξηση της κατανάλωσης του κρέατος κατά 9 φορές και των γαλακτοκομικών κατά 20 φορές. Εξάλλου, η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών σχετίζεται και με τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, και ειδικά με τη νόσο του Parkinson²⁹.

• **Χαμηλή πρόσληψη τροφών με αντιφλεγμονώδη δράση.** Τα φυτά γενικώς και ιδιαίτερα τα λαχανικά, όπως και κάποιοι γαλακτοβάκιλοι ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζονται για την ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση τους, η οποία θα αναλυθεί κατωτέρω.

ΠΕΠΤΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ – Ο ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Για πάρα πολλά χρόνια θεωρούνταν ότι το ανοσιακό σύστημα είχε την έδρα του στο μυελό των οστών, το σπλήνα και τους λεμφαδένες, τα τελευταία όμως 20 χρόνια έγινε σταδιακά αποδεκτό ότι η κύρια θέση είναι το έντερο, σε ποσοστό 70% ως 80%³⁰. Η σύσταση της εντερικής μας χλωρίδας και η τροφή που καταναλώνουμε έχουν έκδηλο αποτέλεσμα στη λειτουργικότητα του ανοσιακού μας συστήματος, στη γήρανση και στην ανάπτυξη νόσου, αφού η αλληλοεπίδραση της εντερικής χλωρίδας και των ανοσο-κυττάρων στο τοίχωμα του εντέρου είναι υψίστης σημασίας για την ανοσιακή απόκριση. Υπό ιδανικές συνθήκες το έντερο έχει μέχοι 2 kg βακτήρια που ανήκουν σε περίπου 2 εκατομμύρια γένη, σε σύγκριση με τα περίπου 25.000 γένη στα ευκαριοτικά κύτταρα του σώματος. Όμως, κάποια βακτήρια φαίνεται ότι δεν μπορούν να επιβιώσουν με το Δυτικό τρόπο ζωής και αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι ο σύγχρονος άνθρωπος έχει σημαντικά ελαττωμένη ποικιλία και αριθμό βακτηρίων στον πεπτικό του σωλήνα^{31,32}. Σημαντικά μειωμένη χλωρίδα παρατηρείται επίσης στους ηλικιωμένους και σχετίζεται με τη μειωμένη ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου και την επίσης μειωμένη παραγωγή στοιχείων του εντερικού βλεννογόνιου φραγμού, όπως της διαλυτής IgA

[sIgA], βλεννινών, ντεφενσινών αλλά και εκκρίσεων, όπως του γαστρικού οξέος. Ο κυτταρομεγαλοϊός ή άλλες λοιμώξεις από ιούς είναι συχνές σε άτομα αυτής της ηλικίας και σχετίζονται με την περαιτέρω καταστολή της ανοσιακής δράσης και ιδιαίτερα αυτής που έχει σχέση με τα T-λεμφοκύτταρα.

Η διαταραγμένη εντερική χλωρίδα αποτελεί μια σπουδαία εστία διαρκούς αντιγονικής διέγερσης και συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη χρόνιων νόσων και στη βαθμαία ανοσοπαράλυση^{33,34}. Η καλύτερη αντιμετώπιση μιας τέτοιας εξέλιξης, εκτός από την αποφυγή του στρες και την κατάλληλη διατροφή, φαίνεται ότι είναι:

- η συνεχής φυσική άσκηση³⁵
- η ελάττωση του αντιγονικού φορτίου από τα παθογόνα, όπως ο ίος της γρίπης και ο κυτταρομεγαλοϊός με κατάλληλους εμβολιασμούς, όπου υπάρχει το αντίστοιχο εμβόλιο³⁶
- η ελάττωση του αντιγονικού φορτίου με συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν προβιοτικά, προβιοτικά και συνδυασμό τους [συμβιοτικά]. Τέτοιες «θεραπείες» έχουν αποδείξει την ικανότητα τους να υποστρέφουν τις αντιδράσεις υπερευασθησίας, όπως τη δυσανεξία στις τροφές και το αποτικό έκζεμα και να αυξάνουν τη φαγοκυττάρωση³⁷⁻³⁹.

ΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΩΝ

Αρκετές κλινικές εκδηλώσεις νόσου είναι κοινές σε περισσότερες από μια χρόνιες ενδημικές νόσους και μάλιστα αυτών που σχετίζονται με το Δυτικό τρόπο ζωής, την πρόσληψη τροφής και τη διαρκή αύξηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Τέτοιες εκδηλώσεις είναι η παραδόντωση, η οστεοπόρωση και η εγκεφαλοπάθεια, η οποία για μακρό χρονικό διάστημα σχετίζονται μόνο με τη χρόνια ηπατική νόσο, αλλά σήμερα θεωρείται πλέον ότι έχει σχέση και με χρόνιες βλάβες του νεφρού, του πνεύμονα [αποφρακτική πνευμονοπάθεια COPD] του θυρεοειδούς, με το σακχαρώδη διαβήτη, τη νοσογόνο παχυσαρκία και άλλες χρόνιες καταστάσεις.

Όλες αυτές οι εκδηλώσεις ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζονται ως παράγοντες επικινδυνότητας για στεφανιαία νόσο και διαβήτη αλλά και για άλλες χρόνιες παθήσεις. Για πολλά χρόνια υπήρχε προβληματισμός για το υψηλό ποσοστό οστεοπόρωσης στις δυτικές κοινωνίες παρά την πρόσληψη ιχνοστοιχείων σε πολύ υψηλότερες δόσεις σε σχέση με τις χαμηλού βιοτικού επιπέδου χώρες, όπου, παραδόξως, υπάρχει μικρότερο πο-

σοστό νόσου. Μια πρόσφατη Αμερικανική μελέτη αναφέρει σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας σε ηλικιωμένες γυναίκες που καταναλώνουν >3 κούπια αόκα-κόλα [πλούσια σε AGE's και ALE's] την εβδομάδα σε σύγκριση με οιάδα ελέγχου που κατανάλωνε όμοια ποσότητα άλλων ανθρακούχων ποτών⁴⁰. Επίσης, σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παρατηρήθηκε ότι αυτοί που καταναλώνουν συντηρημένο αρέας, [μπέικον, λουκάνικα, ζαμπόν αλπ.] – επίσης πλούσια σε AGE's και ALE's – πάνω από 14 φορές το μήνα έχουν σημαντικά μειωμένη αναπνευστική λειτουργία [FEV1], σε σχέση με αυτούς που τρώνε τέτοιες τροφές 3-4 φορές το μήνα⁴¹. Είναι δε ιδιαίτερα ενδιαφέρον και το αντίστροφο, ότι δηλαδή η πρόσληψη ολόκληρων φρούτων και ειδικότερα η πρόσληψη κατεχινών [που υπάρχουν σε μεγάλες ποσότητες στο τσάι και τα μήλα] συχετίζεται με αύξηση του εκπνεόμενου όγκου [FEV1] και συνοδεύεται από σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας: χρόνιος βήχας, εκκρίσεις, δύσπνοια⁴². Αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να ταιριάζουν επίσης και σε εκδηλώσεις άλλων χρόνιων νόσων, συμπεριλαμβανομένων και των διαφόρων εγκεφαλοπαθειών.

Μια πρόσφατη μελέτη⁴³ αναφέρει ότι παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του οξειδωτικού στρεσ, της φλεγμονής αλλά και της νοητικής καθυστέρησης σε διαβητικούς επίμυες που έλαβαν με την τροφή τους 60 mg/kg βάρους σώματος κουρκουμίνης – συστατικού του τουρμέρικ, γνωστού για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του^{15,17}.

ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΦΕΡΟΥΝ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Αυξημένα επίπεδα τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης και λιποξείδωσης [AGE/ALE] περιγράφονται σε σχεδόν όλες τις χρόνιες νόσους, από τις αλλεργίες και τη νόσο Alzheimer ως τις πολυκυστικές ωθήκες και τις διάφορες νόσους του ουρογεννητικού συστήματος. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συζητείται και συχετίζεται επί μακρόν με την ανάπτυξη αλλεργίας, στεφανιαίας νόσου, διαβήτη, νόσου Parkinson και διαφόρων καρκίνων όπως μαστού, προστάτη, ωθηκών και μήτρας¹⁶. Σημαντική αύξηση των επιτέδων AGE/ALE αναφέρεται επίσης σε νόσους με άγνωστη ή αδιευκρίνιστη αιτιολογία, όπως η ρήξη του Αχιλλείου τένοντα⁴⁴ και η ινομυαλγία [fibromyalgia]⁴⁵. Μεγάλη βαρύτητα για τους συσχετισμούς αυτούς

έχουν και οι παρατηρήσεις υψηλής συγκέντρωσης AGE/ALE σε χρόνιες παθήσεις, όπως η μη αλκοολική στεατο-ηπατίτιδα [NASH]⁴⁶ και η ηπατική κίρρωση⁴⁷. Τα επίπεδα των AGE/ALE στον ορό αυξάνουν αναλογικά με το χλινικό στάδιο [κατά Child] της κίρρωσης⁴⁷ και δεν επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά ηπατική μεταμόσχευση⁴⁸, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την παραμένουσα υψηλή συχνότητα κινδύνου ανάπτυξης άλλων χρονίων νόσων, ακόμη και μετά τη μεταμόσχευση.

Έχει αποδειχθεί ότι οι χορτοφάγοι, σε μεγάλη αντίθεση με τους αρεατοφάγους και τους χορτοφάγους που καταναλώνουν και γαλακτοκομικά έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα AGEs/ALEs⁴⁹. Αυτό μεταφράζεται σε σημαντικά οφέλη για την υγεία τους: στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα μορίων φλεγμονής όπως κυτταροκίνες και πρωτεΐνες οξείας φάσεως, χαμηλότερη συστολική και διαστολική πίεση, χαμηλότερη ολική χοληστερόλη, και LDL, χαμηλότερο σάκχαρο νηστείας και τριγλυκερίδια, και ασφαλώς μικρότερη συχνότητα χρονιών νόσων, ειδικά σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του. Αντίθετα, οι γαλακτο-χορτοφάγοι έχουν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα AGEs/ALEs στον οργανισμό τους σε σχέση με τους αρεατοφάγους και αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μεγαλύτερη πρόσληψη φρουκτόζης αλλά και γαλακτοκομικών προϊόντων και κυρίως τυριού.

ΟΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΒΙΟΤΙΚΩΝ

Μόνο λίγα προβιοτικά στελέχη έχουν μέχρι στιγμής αποδειχθεί ότι έχουν την ικανότητα να μειώνουν την παραγωγή μορίων φλεγμονής όπως τα AGEs, ALEs, τα γλουτενοειδή και τις ετεροκυκλικές αμίνες των τροφών. Ακόμη περισσότερο, μόνο ελάχιστα από τις αρκετές εκατοντάδες των προβιοτικών στελέχων που ελέγχθηκαν έχουν την ικανότητα όταν χορηγηθούν να καταστείλουν την ήδη υπάρχουσα φλεγμονή. Όπως είναι φανερό, εξαιρετικά επιθυμητά είναι τα στελέχη εκείνα που μπορούν να βελτιώσουν την ανοσιακή απόκριση, τη φαγοκυττάρωση και την αναλογία των Th1 και NK κυττάρων⁵⁰.

Οι γενετικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών στελέχων γαλακτοβακτηρίων είναι μεγάλες, τόσο που κάποιοι λένε ότι είναι μεγαλύτερες από τη διαφορά μεταξύ ψαριού και ανθρώπου. Η επιλογή προβιοτικού για χλινική χρήση είναι κριτικής σημασίας, ειδικά για στελέχη με το ίδιο όνομα που

έχουν συχνά διαφορετικά ή και αντίθετα αποτελέσματα. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι απομονώθηκαν 46 στελέχη *Lactococcus lactis* από περίπου 2600 γαλακτοβακίλους και συγκρίθηκε η ικανότητα τους να προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών⁵¹. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν σημαντικές διαφορές που υπογραμμίζουν την ανάγκη για σχολαστική επιλογή όταν πρόκειται για κλινικές εφαρμογές.

Κάποια στελέχη έχουν αποδεδειγμένα ισχυρό κλινική δράση: ο *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, ο *Lactobacillus plantarum*, και ο *Pediococcus pentosaceus*. Ειδικά, ο *Lactobacillus paracasei* έχει αποδειχθεί ότι προάγει την κυτταρική ανοσία, διεγείρει την παραγωγή κατασταλτικών κυτταροκινών, μειώνει τη δράση των Th2 και CD4 T-λεμφοκυττάρων, καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των στηλινικών κυττάρων και μειώνει την ειδική έναντι των αντιγόνων IgE και IgG1 ανοσία⁵²⁻⁵⁵. Ο *Lactobacillus paracasei* – μετά από μελέτη περισσοτέρων από 100 στελεχών του – φάνηκε επίσης ότι είναι ένας ισχυρός εκφραστής των Th1 λεμφοκυττάρων και καταστολέας των Th2 κυτταροκινών⁵⁶. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε επίμυες συγκρίθηκε η ικανότητα 4 διαφορετικών στελεχών: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* να ελέγξουν τη λοίμωξη από *Trichinella spiralis* και βρέθηκε μόνο ο *Lactobacillus paracasei* και κανένας άλλος γαλακτοβάκιλος δεν μπορούσε να μειώσει την απάντηση των Th2 στη λοίμωξη και τα επίπεδα των TGF-β, COX-2 και PGE-2, που οδηγούν σε πρόκληση μυικού σπασμού⁵⁷. Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκαν τα στελέχη *Bifidobacterium lactis* NCC362, *Lactobacillus johnsonii* NCC533, και *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού σε καταστάσεις στρες και την ευαισθησία τους κατά τη διάταση του παχέος εντέρου. Και στην περίπτωση αυτή επίσης μόνον ο *Lactobacillus paracasei* έδειξε ότι μπορεί με σημαντική διαφορά να μειώσει το κοιλιακό άλγος και την υπερευαισθησία και να αποκαταστήσει στο φυσιολογικό την εντερική διαπερατότητα⁵⁸. Παρόμοια εξαιρετικά αποτελέσματα ίδιως έδειξε και ο *Lactobacillus planetarium*: μελετήθηκαν 50 στελέχη γαλακτοβακίλων αν μπορούν να ελέγξουν 23 διαφορετικά στελέχη *Clostridium difficile*. Μόνο ο *Lactobacillus paracasei* και ο *Lactobacillus plantarum* μπόρεσαν να μειώσουν δραστικά τα στελέχη του *Clostridium difficile*, ενώ περισσότερα από τα

μισά στελέχη γαλακτοβακίλων αποδείχθηκαν ολικά ανενεργά ή λίγο ενεργά⁵⁹.

Κάποιοι γαλακτοβάκιλοι φάνηκε ότι αυξάνουν τις ικανότητές τους με τη σύγχρονη χορήγηση προβιοτικών ινών [probiotics + prebiotics = synbiotics] αλλά γενικά παρουσίαζαν μεγάλες διαφορές στην ικανότητά τους να χρησιμοποιούν ημιζυμούμενες ίνες, όπως τις ολιγοφρουκτάνες. Από τα 712 διαφορετικά στελέχη λακτοβακίλων που μελετήθηκαν, μόνο τα *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *Lactobacillus brevis* και *Pediococcus pentosaceus* μπόρεσαν να διασπάσουν την ινουλίνη και τη φλεΐνη⁶⁰.

Μετά από τη μελέτη 550 διαφορετικών στελεχών γαλακτοβακίλων ως προς την αντιφλεγμονώδη δράση τους, αναπτύχθηκε ένα συμβιοτικό σκεύασμα που περιείχε *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *Lactococcus rafinolactis* και *Pediococcus pentosaceus*. Σ' αυτή τη σύνθεση βακτήρων προστέθηκαν και 4 διαφορετικές φυτικές ίνες γνωστής ισχυρής δράσης: η β-γλυκάνη, η ινουλίνη, η πηκτίνη και το ανθεκτικό άμυλο και στην όλη σύνθεση δόθηκε το όνομα Synbiotic 2000. Η σύνθεση αυτή έχει δοκιμασθεί επιτυχώς σε πολλές οξείες καταστάσεις.

Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Ολοένα και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα προβιοτικά μόνα τους ή σε συνδυασμό με τα φυτικά αντιοξειδωτικά και τις φυτικές ίνες έχουν ισχυρή νευροενδοκρινική ρυθμιστική δράση και αντιρροπούν τα κακά αποτελέσματα του φυσικού και ψυχολογικού στρες^{61, 62}.

Υπάρχουν 2 μελέτες όπου το συμβιοτικό σκεύασμα που αναφέρθηκε προηγουμένως χορηγήθηκε σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και εγκεφαλοπάθεια.

Στην πρώτη μελέτη που έγινε στην Κίνα⁶³, 55 ασθενείς με κίρρωση και εγκεφαλοπάθεια τυχαιοπούηθηκαν να λαμβάνουν επί 30 ημέρες Synbiotic 2000 [n=20], μόνο τις φυτικές ίνες του σκευάσματος [n=20], ή placebo [n=15]. Οι κιρρωτικοί με εγκεφαλοπάθεια βρέθηκε ότι είχαν σημαντικές διαταραχές στην εντερική χλωρίδα με υπεραπτυξή του δυνητικά παθογόνου *E. coli* και *Staphylococcal species* στα κόπρανα. Η θεραπεία τους με συμβιοτικά αύξησε σημαντικά το ποσοστό των γαλακτοβακίλων που δεν παράγουν ουρεάση εις βάρος των άλλων βακτηρίων στα κόπρανα. Αυτή η

τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας συχετίσθηκε κλινικά με σημαντική μείωση των επιπέδων αιματονίας στο αίμα και ανέστρεψε την εγκεφαλοπάθεια στο 50% των ασθενών. Επίσης οδήγησε σε σημαντική μείωση της ενδοτοξιναιμίας και βελτίωσε την κατά Child-Pugh κατάταξη των ασθενών σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων. Η θεραπεία με μόνο τις φυτικές ίνες του σκευασματος – πρεβιοτικά [2^η ομάδα] είχε επίσης οφέλη σε σχέση με την ομάδα placebo. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έγιναν δεκτά με ενθουσιασμό από τους ηπατολόγους ανά τον κόσμο ως σημαντικής κλινικής σημασίας και σχολιάσθηκαν ως ένα μεγάλο βήμα στην ερμηνεία της σχέσης εντέρου-ήπατος⁶⁴.

Στη δεύτερη μελέτη που έγινε στην Αυστραλία⁶⁵ 30 κιρρωτικοί έλαβαν Synbiotic 2000 ή placebo για μόλις 7 ημέρες. Αξιολογήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία οι ζωντανές αποικίες *Lactobacillus* στα κόπρανα, το στάδιο της κίρρωσης κατά Child-Pugh, η κατακράτηση του πράσινου της ινδοκυανίνης στο πλάσμα, το mRNA του TNF-α και IL-6 σε ολικό αίμα, ο TNF-α στον ορό, ο διαλυτός υποδοχέας I και II του TNF [sTNFR-I, sTNFR-II] και τα επίπεδα IL-6 και ενδοτοξίνης στο πλάσμα. Η θεραπεία με Synbiotic 2000 έδειξε ότι αυξάνει σημαντικά τις αποικίες γαλακτοβακιλών στα κόπρανα και βελτιώνει την κάθαρση του πράσινου της ινδοκυανίνης και την κλινική κατάσταση κατά Child-Pugh. Επίσης αυξάνει σημαντικά το mRNA του TNF-α και IL-6 στο ολικό αίμα, παράλληλα με τα επίπεδα στον ορό των sTNFR-I και -II, όπως και των TNF-α και IL-6. Η βελτίωση της κάθαρσης της ινδοκυανίνης στην ομάδα των συμβιοτικών σχετίζεται σημαντικά με μεταβολές της IL-6 τόσο σε επίπεδο mRNA όσο και πρωτεΐνης, αλλά είναι άσχετη από τα επίπεδα ενδοτοξίνης στο πλάσμα. Αντίθετα, στην ομάδα placebo δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι ακόμη και η βραχύχρονη θεραπεία με συμβιοτικά τροποποιεί σημαντικά την εντερική χλωρίδα και βελτιώνει τη λειτουργικότητα του ήπατος σε ασθενείς με κίρρωση⁶⁵.

Συγχρόνως, έγιναν και άλλες 4 μελέτες. Είκοσι δύο ασθενείς με μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδες ήπαρ [NAFLD], 20 με αλκοολική κίρρωση [AC] και 36 οροθετικοί στην ηπατίτιδα C [HCV+], έλαβαν για 3 μήνες 45×10^{10} βακτήρια του σκευασματος VSL#3, το οποίο περιέχει *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus*

casei και *Lactobacillus bulgaricus*⁶⁶. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε βελτίωση στους δείκτες του πλάσματος που σχετίζονται με τη λιπιδιακή υπεροξείδωση – malondialdehyde [MDA] και 4-hydroxyonenal [4-HNE] – στις ομάδες NAFLD και AC αλλά όχι και στην HCV+. Αντίθετα, τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών [TNF-α, IL-6 και IL-10] βελτιώθηκαν μόνο στους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, ενώ τα ηπατικά ένζυμα βελτιώθηκαν σε όλες τις ομάδες, δεν υπάρχουν όμως πληροφορίες σχετικά με τη δράση του στην εγκεφαλοπάθεια ή τις λοιμώξεις.

Σημαντική βελτίωση στον αποικισμό του εντέρου [$p < 0,001$] και τάση για μικρότερο βαθμού ενδοτοξιναιμία [$p = 0,07$] και κλινική βελτίωση κατά Child-Pugh [$p = 0,06$] αναφέρθηκε σε 39 ασθενείς με κίρρωση που έλαβαν είτε *E.coli Nissle* ή placebo για 42 ημέρες. Όμως επίσης δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τα αποτελέσματα επί της εγκεφαλοπάθειας⁶⁷.

Ένα άλλο σκεύασμα με *Bifidobacterium longum* + 2,5 g φρουκτο-ολιγοσαχαρίτες [FOS] ή placebo χορηγήθηκε για 90 ημέρες σε 60 κιρρωτικούς. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση [$p = 0,003$] της αιματονίας στο αίμα, και βελτίωση στη βαθμολογία στα διαφόρα νευροψυχιατρικά τεστ [Trail Making Test-A & B, symbol digit modalities, test block design $p = ,000$] και στο Mini Mental State Examination [MMSE] στα οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς⁶⁸.

Πρόσφατα⁶⁹ εμφανίσθηκε και μια μικρή μελέτη με 12 ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Αυτοί έλαβαν 3 φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες – ως συμπλήρωμα διατροφής – 65 mL ενός προβιοτικού φρούμιατος που περιέχει *Lb casei Shirota*. Στο τέλος του χρόνου μελέτης φάνηκε ότι η φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων επανήλθε στα φυσιολογικά της όρια, ενώ αρχικά ήταν σημαντικά χαμηλότερη, σε σχέση με τους υγιείς [73% versus 98%, $p < 0,05$]. Επίσης, ομαλοποιήθηκε η έκφραση του παράγοντα TLR4, αλλά όχι και των TLR2 και 9, οι οποίοι παρουσίαζαν υπερέκφραση στην αρχή της μελέτης. Αντίθετα, ο διαλυτός υποδοχέας 1 και 2 του TNF [sTNFR-1 και -2] και η IL-10 στο πλάσμα, που ήταν αρχικά σημαντικά αυξημένοι δε μεταβλήθηκαν από τη θεραπεία. Φυσικά, όπως ήταν αναμενόμενο δεν υπήρξε καμία μεταβολή στην ομάδα των υγιών μαρτύρων.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η γήρανση και τα χρόνια νοσήματα σχετίζονται με αυξημένη αποδιοργάνωση των λειτουργιών του νευρο-ενδοκρινικού άξονα, με αποτέλεσμα την αύξηση των εκδηλώσεων φλεγμονώδους αντίδρασης^{13,14,17}.

Αυτό επιδρά στην εντερική χλωρίδα, με αποτέλεσμα τη μείωσή της, τόσο στην ποικιλομορφία της όσο και στον αριθμό της. Η εγκεφαλοπάθεια αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως ένα βασικό γνώρισμα σε πολλά χρόνια νοσήματα πέραν της κίρρωσης και φαίνεται ότι έχει άμεση ισχυρή συσχέτιση με διαφορετικής αιτιολογίας, αλλά οπως δήποτε επιμένουσας εκδήλωσης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Η συνεχής χορήγηση προβιοτικών και συμβιοτικών, αλλά επίσης φυτικών ινών και αντιοξειδωτικών, παρέχει μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση στην προσπάθεια καταστολής της φλεγμονής, στη μείωση της ανάπτυξης άλλων χρόνιων νοσημάτων ή επιπλοκών τους και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Έχει μεγάλη σημασία το γεγονός ότι η μείωση της φλεγμονής μετά τη χορήγηση Synbiotic 2000, όπως φάνηκε από τη μείωση των δεικτών φλεγμονής⁷⁰, θα μπορούσε να ελέγξει το πρόβλημα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, όπως αυτών μετά από μεταμόσχευση ήπατος⁷¹. Αυτό αποτελεί μια μεγάλη ελπίδα για το μέλλον.

Ευχαριστίες

Επιθυμώ να ευχαριστήσω τη χειρουργό κ. Κατερίνα Κοτζάμπαση για τη βοήθειά της στη μετάφραση και διασκευή του άρθρου αυτού.

ABSTRACT

Bengmark S. Bio-ecological control of chronic liver disease and encephalopathy. Hell Iatr 2009, 75: 38-46.

Chronic diseases are accompanied by an increased level of systemic inflammation, which increases the risk of development of other chronic diseases, but also the risk of development of serious complications such as infection, osteoporosis and encephalopathy. These complications are common in liver cirrhosis, but are also often seen in diabetes and in chronic lung and chronic renal disease. Probiotics have in recent years been increasingly used in liver cirrhosis, with the aim to suppress inflammation and reduce the risk of the above complica-

tions. This review summarizes and discusses the experience from such studies. Administration, for one month, of a combination of four lactic acid bacteria and four prebiotic fibres (Synbiotic 2000) significantly reduces the incidence of encephalopathy, and, most remarkably, also improves the stage of liver cirrhosis in more than 50% of treated patients.

REFERENCES

1. Bengmark S, Olsson R. Effect of vitamin B12 on liver regeneration after carbon tetrachloride injury. Lab Invest 1962, 11: 235-9.
2. Bengmark S, Olsson R. The effect of sex and of testosterone on toxic liver damage. J Endocrinol 1962, 25: 293-7.
3. Bengmark S, Olsson R. Effect of vitamin B12 on liver regeneration after partial hepatectomy. Gastroenterologia 1963, 100: 75-86.
4. Bengmark S, Olsson R. Experimental study of liver healing after partial hepatectomy. Special regard to changes in content of liver glutamic pyruvic transaminase. Acta Hepatosplenol 1963, 10: 283-93.
5. Bengmark S, Olsson R. The effect of testosterone on liver healing after partial hepatectomy. Acta Chir Scand 1964, 127: 93-100.
6. Bengmark S, Ekdahl PH, Olsson R. Effect of taurine and glycine treatment on the conjugation of bile acids in partially hepatectomized rats. Acta Chir Scand 1964, 128: 180-5.
7. Bengmark S, Olsson R, Svanborg A. Fat infiltration after partial hepatectomy. Changes in glycerides, cholesterol and phospholipids in the residual liver of the rat. Acta Hepatosplenol 1964, 11: 276-85.
8. Bengmark S, Ekman B, Olsson R, Rehnström B. Further studies on the effect of testosterone on liver healing after partial hepatectomy in male rats. Scand J Gastroenterol 1966, 1: 106-10.
9. Bengmark S, Edlund Y, Olsson R. Serum, liver and bile transaminases during extrahepatic biliary obstruction in the rat. Acta Hepatosplenol 1966, 13: 84-8.
10. Bengmark S, Ekdahl PH, Gottfries A, et al. Influence of testosterone treatment in experimental nutritional hepatic cirrhosis in the rat. Gastroenterologia 1966, 105: 301-15.
11. Almersjö O, Bengmark S, Hafström LO, Olsson R. Enzyme and function changes after extensive liver resection in man. Ann Surg 1969, 169: 111-119.
12. Bengmark S, Olsson R. The effect of castration and testosterone treatment on liver healing in male rats after carbon tetrachloride injury. Pathol Microbiol (Basel) 1964, 27: 167-74.
13. Bengmark S. Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. Nutrition 2001, 17: 489-95.
14. Bengmark S. Acute and "chronic" phase response - a mother of disease. Clin Nutr 2004, 23: 1256-66.
15. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006, 30: 45-51.
16. Bengmark S, Kotzampassi K. Advanced glycation and

- lipoxidation end products-amplifiers of inflammation: the role of food. *Surg Chron* 2007, 12: 214-25.
17. Bengmark S. Control of systemic inflammation and chronic diseases – the use of turmeric and curcuminoids. In: Mine, Miyashita, Shahidi (Ed) Nutrigenomics and Proteogenomics in Health and Disease: Impact of Food Factors-Gene Interactions. Under publication 2008.
 18. Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Crit Care Med* 2004, 32: 1460-9.
 19. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005, 94: 483-92.
 20. Kiraly MA, Kiraly SJ. The effect of exercise on hippocampal integrity: review of recent research. *Int J Psychiatry Med* 2005, 35: 75-89.
 21. Kop WJ, Weissman NJ, Zhu J, et al. Effects of acute mental stress and exercise on inflammatory markers in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Am J Cardiol* 2008, 101: 767-73.
 22. Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2007, 31: 846-54.
 23. Baptista JAB, Carvalho RCB. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration. *Food Research International* 2004, 37: 739-47.
 24. Wolford ST, Argoudelis CJ. Measurement of estrogens in cow's milk, human milk, and dairy products. *J Dairy Sci* 1979, 62: 1458-63.
 25. Malekinejad H, Scherpenisse P, Bergwerff AA. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *J Agric Food Chem* 2006, 54: 9785-91.
 26. Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Med Hypotheses* 1997, 48: 453-61.
 27. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11: 852-61.
 28. Holmes MD, Pollak MN, Hankinson SE. Lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11: 862-7.
 29. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007, 165: 998-1006.
 30. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989, 97: 1562-84.
 31. Finegold SM. Human intestinal microflora in health and disease. Academic Press 1983, London, UK, pp 3-31.
 32. Ahnér S, Nobaeck S, Jeppsson B, Adlerberth I, Wold AE, Molin G. The normal Lactobacillus flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998, 85: 88-94.
 33. van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, Welling GW. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 2005, 71: 6438-42.
 34. Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 2006, 24: 497-518.
 35. Kohut ML, Senchina DS. Reversing age-associated immunosenescence via, exercise. *Exerc Immunol Rev* 2004, 10: 6-41.
 36. Candore G, Balistreri CR, Colonna-Romano G, et al. Immunosenescence and anti-immunosenescence therapies: the case of probiotics. *Rejuvenation Res* 2008, 11: 425-32.
 37. Flaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcová T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004, 93: 97-108.
 38. Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119: 1514-21.
 39. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 2007, 102: 1178-86.
 40. Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 936-42.
 41. Jiang R, Camargo CA Jr, Varraso R, Paik DC, Willett WC, Barr RG. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Am J Clin Nutr* 2008, 87: 1002-8.
 42. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 61-4.
 43. Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol* 2007, 576: 34-42.
 44. Reddy GK. Cross-linking in collagen by nonenzymatic glycation increases the matrix stiffness in rabbit Achilles tendon. *Exp Diabesity Res* 2004, 5: 143-53.
 45. Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41: 1163-7.
 46. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22: 1112-9.
 47. Yagmur E, Tacke F, Weiss C, et al. Elevation of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006, 39: 39-45.
 48. Sebeková K, Kupcová V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis - amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002, 36: 66-71.
 49. Sebeková K, Krajciová-Kudláčková M, Schinzel R, Faist V, Kavanová J, Heidland A. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr* 2001, 40: 275-81.
 50. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwen-*

- hoek 2002, 82: 279-89.
51. Suzuki C, Kimoto-Nira H, Kobayashi M, Nomura M, Sasaki K, Mizumachi K. Immunomodulatory and cytotoxic effects of various Lactococcus strains on the murine macrophage cell line J774.1. *Int J Food Microbiol* 2008, 123: 159-65.
 52. von der Weid T, Bulliard C, Schiffriin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8: 695-701.
 53. Ibnou-Zekri N, Blum S, Schiffriin EJ, von der Weid T. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal Lactobacillus strains that display similar properties in vitro. *Infect Immun* 2003, 71: 428-36.
 54. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol* 2000, 20: 103-20.
 55. Prioult G, Fliss I, Pecquet S. Effect of probiotic bacteria on induction and maintenance of oral tolerance to beta-lactoglobulin in gnotobiotic mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003, 10: 787-92.
 56. Fujiwara D, Inoue S, Wakabayashi H, Fujii T. The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects on both Th1/Th2 cytokine expression and balance. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 135: 205-15.
 57. Verdú EF, Bercik P, Bergonzelli GE, et al. Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004, 127: 826-37.
 58. Eutamene H, Lamine F, Chabo C, Theodorou V, Rochat F, Bergonzelli GE. Synergy between Lactobacillus paracasei and its aestival products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr* 2007, 137: 1901-7.
 59. Naaber P, Smidt I, Sisepetova Brilene T, Annuk H, Mikelsaar M. Inhibition of Clostridium difficile strains by intestinal Lactobacillus species. *J Med Microbiol* 2004, 53: 551-4.
 60. Müller M, Lier D. Fermentation of fructans by epiphytic lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994, 76: 406-11.
 61. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 2007, 56: 1522-8.
 62. Eutamene H, Bueno L. Role of probiotics in correcting abnormalities of colonic flora induced by stress. *Gut* 2007, 56: 1495-7.
 63. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004, 39: 1441-9.
 64. Solga SF, Diehl AM. Gut flora-based therapy in liver disease? The liver cares about the gut. *Hepatology* 2004, 39: 1197-200.
 65. Riordan SM, Skinner NA, McIver CJ, et al. Synbiotic-associated improvement in liver function in cirrhotic patients: Relation to changes in circulating cytokine messenger RNA and protein levels. *Microb Ecol Health Dis* 2007, 19: 7-16.
 66. Loguerio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39: 540-3.
 67. Lata J, Novotný I, Príbramská V, et al. The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and Child-Pugh score in cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19: 1111-3.
 68. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007, 52: 3259-565.
 69. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008, 48: 945-51.
 70. Tok D, Ilkgul O, Bengmark S, et al. Pretreatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced acute lung injury in rats. *J Trauma* 2007, 62: 880-5.
 71. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation—a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005, 5: 125-30.

Αλληλογραφία:

Stig Bengmark

185 Barrier Point Road, Pontoon Docks

London, E16 2SE, United Kingdom

Tel. & fax +44 20 7511 6842

s.bengmark@ucl.ac.uk

Corresponding Author:

Stig Bengmark

185 Barrier Point Road, Pontoon Docks

London, E16 2SE, United Kingdom

Tel. & fax +44 20 7511 6842

s.bengmark@ucl.ac.uk

Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας

Μ. Μπουγούλιά, Η. Ευθυμίου

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού,
Νοσοκομείο «Παναγία», Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η φαρμακευτική θεραπεία για την παχυσαρκία θα μπορούσε να βοηθήσει όταν συνδυάζεται με σωστή διατροφή, άσκηση και τροποποίηση της συμπεριφοράς. Για την σωστή επιλογή του φαρμάκου χρειάζεται η γνώση για την αποτελεσματικότητα του, την ασφάλεια του δεδομένου ότι οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς επανακτούν το απολε-

σθέν βάρος μετά την διακοπή του φαρμάκου. Η απόφοιτη της ένορξης φαρμακευτικής θεραπείας για την παχυσαρκία πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των παρενεργειών της.

Ελλην. Ιατρ 2009, 75: 47 - 56.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία τα τελευταία 30 χρόνια εμφανίζει αυξημένη συχνότητα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων ανέρχεται στο 20-25% του γενικού πληθυσμού¹. Στην Ελλάδα διαπιστώνουμε αντίστοιχο ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στους ενήλικες με κατανομή ανάλογα με το φύλο, καθώς επίσης στα παιδιά και τους εφήβους².

Η αυξημένη συχνότητα των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αποδίδεται αφ' ενός στην υπερκατανάλωση τροφών πλουσίων σε υδατάνθρακες και λίπη αφ' έτερου στο σύγχρονο τρόπο ζωής, που χαρακτηρίζεται από απουσία κίνησης και συμμετοχής στις αθλητικές δραστηριότητες³.

Είναι γνωστό ότι η βασική θεραπεία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει: 1) την ολιγοθερμιδική δίαιτα 2) την αυξημένη σωματική δραστηριότητα 3) την τροποποίηση της συμπεριφοράς του ατόμου όταν υπάρχει πρόβλημα⁴ (Εικ. 1).

Αν οι παραπάνω θεραπευτικές μέθοδοι αποτύχουν τότε προστίθεται η φαρμακευτική θεραπεία για την αντιμετώπιση των υπέρβαρων ατόμων με συνυπάρχουσες παθήσεις όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακά

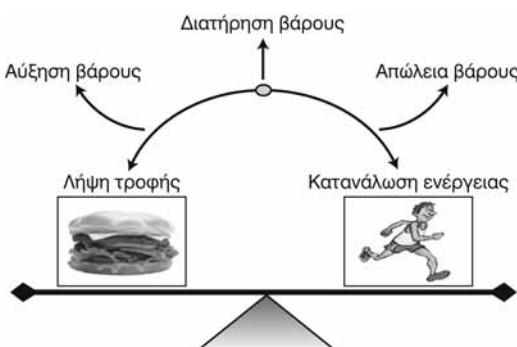
νοσήματα.

Η χρησιμοποίηση ενός φαρμάκου στη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας απαιτεί δύο προϋποθέσεις 1) να είναι αποτελεσματικό 2) να είναι ασφαλές⁵.

Η ανάγκη χρησιμοποίησης της φαρμακευτικής θεραπείας προέρχεται από τα αποτελέσματα δύο παρατηρήσεων: 1) οι ασθενείς μετά από μετριαία απώλεια βάρους εμφανίζουν "plateaux" στασιμότητας στην περαιτέρω απώλεια βάρους. Στη στασιμότητα αυτή συμβάλουν αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που συνοπτικά είναι: η μείωση της τριωδοθυρονίνης 3 (T3), της δραστηριότητας του συμπαθητικού, του βασικού μεταβολισμού και της λεπτίνης που αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και την λιπογένεση, καθώς και η αύξηση της γκρελίνης που προκαλεί αύξηση της ορεξίας⁶. Όλοι οι παραπάνω αντιρροπιστικοί μηχανισμοί διευκολύνουν την επανάκτηση του απολεσθέντος βάρους.

2) Οι περισσότεροι ασθενείς επανακτούν το απολεσθέντο βάρος με την διακοπή της θεραπείας.

Η έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας προϋποθέτει την εκτίμηση του κινδύνου και του οφέλους από τη χρήση του φαρμάκου.



Εικ. 1. Ενεργειακό ισοζύγιο.

Οι ενδείξεις της φαρμακευτικής θεραπείας αφορά υπέρβαρα ατόμα **BMI 25-29,9 kg/m²** με κεντρική κατανομή του λίπους και περιμέτρο μέσης για τους **άντρες >102 cm** και για τις γυναίκες **>88 cm**, υπέρβαρα ατόμα με **BMI 27-29,9 kg/m²** με συντάρχουσες παθήσεις όπως **ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και καρδιακά νοσήματα**^{5,7}.

Παχύσαρκα ατόμα με **BMI >30 kg/m²** με σύνδρομο υπνικής άπνοιας και ασθενείς παχύσαρκοι υποψήφιοι να υποβληθούν σε βαριατρικές επεμβάσεις - Προϋπόθεση έναρξης της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η στενή συνεργασία γιατρού και ασθενή για τον καθορισμό της εφικτής απώλειας βάρους και όχι της ιδαινικής.

Η επιτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας χαρακτηρίζεται από τον βαθμό της απώλειας βάρους και την βελτίωση των παραγόντων κινδύνου.

Ο βαθμός της απώλειας βάρους για να είναι ικανοποιητικός πρέπει να πληροί τα κριτήρια⁸:

1 ^ο μήνα	απώλεια βάρους 2 kg
Τον 3 ^ο -6 ^ο μήνα	5% του αρχικού βάρους
ή	5-10% θεωρείται καλή απάντηση
ή	10-15% » πολύ καλή απάντηση
ή	15% άριστη απάντηση

Η βελτίωση των παραγόντων κινδύνων αφορά την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπεργλυκαιμίας⁵.

Χρήσιμες επισημάνσεις που πρέπει να έχει υπόψη τον ο θεράπων γιατρός είναι:

1^{ον} Η θεραπεία δεν θεραπεύει την παχυσαρκία

2^{ον} Η ενημέρωση του ασθενή ότι η απώλεια βάρους δεν συνεχίζεται όταν επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα

3^{ον} Η επίτευξη της διατήρησης της απώλειας βάρους είναι δύσκολη υπόθεση

1. Συμπαθητικομιμητικά

Σιμπουτραμίνη

2. Φάρμακα που επηρεάζουν την απορρόφηση του λίπους

Ορλιστάτη

3. Ενδοκαναβινοειδές σύστημα

Ρομόναμπαντ

4. Σακχ. Διαβήτη

Μετφορμίνη

Μραμιντίδη

Εξενατίνη

5. Αντικαταθλιπτικά

Φλουοξετίνη

Μπουπροπιόνη

6. Αντιεπιληπτικά

Τοπιραμάτη

7. Συμπληρώματα δίαιτας

8. Πειραματικά φάρμακα

Πεπτίδια

Λεπτίνη

Πεπτίδιο YY

Οξυντομοντουλίνη

Αγωνιστής του υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4

Εικ. 2. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

4^{ον} Η διακοπή του φαρμάκου συνδυάζεται πολλές φορές με επανάκτηση του απολεσθέντος βάρους⁹.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιγράφονται στην εικόνα 2, ενώ αυτά που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική και κυριοφορούν στην χώρα μας είναι:

Η σιμπουτραμίνη, η ορλιστάτη και το ρομόναμπαντ.

Η μετφορμίνη αν και δεν ανήκει στην αμιγή κατηγορία των φαρμάκων που προκαλούν ελάττωση του βάρους του σώματος κατά 5% του αρχικού βάρους στο πρώτο εξάμηνο συμπεριλαμβάνεται στην κατηγορία αυτή, για ομάδα ατόμων που πάσχουν από παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και προδιαβητική κατάσταση - διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT).

- Από τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων παρά τις πολλές μελέτες παρατηρήσεων, προς το παρόν, δεν έχουν εξαχθεί αποτελέσματα που τα καθιερώνουν στην καθημερινή τους χρήση

- Στη συνέχεια παρατίθενται συνοπτικά τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων-ελεγχόμενων πολυκεντρικών μελετών για τα χρησιμοποιούμενα 3

φάρμακα

- 1) σιμπουτραμίνη
- 2) ορλιστάτη
- 3) ριμόναμπαντ

– Για κάθε φάρμακο περιγράφονται εργασίες που αφορούν στη δράση τους στην απώλεια του βάρους του σώματος (τουλάχιστον στο 5% του αρχικού βάρους), στην μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους και τα οφέλη από την χορήγηση τους σε ασθενείς με ΣΔ2 που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη ή από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά δισκία

ΣΙΜΠΟΥΤΡΑΜΙΝΗ

Ως μηχανισμός δράσης της σιμπουτραμίνης αναφέρεται η αναστολή της επαναπόσληψης (reuptake) της νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης κατά πρώτο λόγο και ντοπαμίνης σε ελάσσονα βαθμό από τα εγκεφαλικά κύτταρα, που οδηγεί σε αύξηση του αισθήματος κορεσμού. Στο σπλαχνικό λίπος (brown tissue) προώγει την θερμογένεση και μειώνει το φαινόμενο της ελάττωσης ρυθμού του βασικού μεταβολισμού, που παρατηρείται κατά την απώλεια βάρους. Οι συχνότερες παρενέργειες της σιμπουτραμίνης είναι ξηροστομία, αϋπνία, ανορεξία και δυσκοιλιότητα. Συχνές επίσης θεωρούνται η ταχυκαρδία και το αίσθημα παλμών. Στις αντενδείξεις του φαρμάκου περιλαμβάνονται μεταξύ των άλλων, η εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, καρδιακές αρρυθμίες, τιμές αρτηριακής πίεσης $>145/90$ και παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων, σε άτομα που λαμβάνουν ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη (η σιμπουτραμίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 (ισοένζυμο CYP3A4). Δεν φαίνεται πάντως να δημιουργεί βαλβιδοπάθειες ή πνευμονική υπερόταση. Είναι συνεπώς απαραίτητο πριν τη χορήγηση του φαρμάκου, να έχει προηγηθεί καρδιολογικός έλεγχος.

Είναι προφανές όμως ότι, ο αριθμός και η σοβαρότητα των συμβαμάτων επιτάσσει τη χρησιμοποίησή του με ιδιαίτερη προσοχή και αφού ληφθούν όλα τα αναγκαία μέτρα για την παρακολούθηση των ασθενών¹⁴. Όσον αφορά στη σιμπουτραμίνη έχουν δημοσιευθεί μια πολυκεντρική μελέτη για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε διάφορες δόσεις¹⁰, δυο μελέτες μακράς σχετικής διάρκειας (1 χρόνο)^{11,12}, τρεις που αφορούσαν στη διατήρηση του βάρους μετά την διακοπή του φαρμάκου¹³⁻¹⁵, δυο μελέτες που αφορούσαν διαβητικούς ασθενείς τύπου 2^{16,17}, δυο μελέτες με υπερτα-

σικούς ασθενείς^{18,19}, δυο με εφήβους^{20,21}, και δυο μετα-αναλύσεις^{22,23}. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες περιγράφονται:

Στην πολυκεντρική που είχε στόχο την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε διάφορες δόσεις, συμμετείχαν 1047 ασθενείς και είχε διάρκεια 6 μήνες¹⁰. Από τα αποτελέσματα της φαίνεται ότι τα αποτελέσματα στην απώλεια του βάρους εξαρτώνται από την δόση του φαρμάκου και ότι η καλύτερη δοσολογία για την κλινική πράξη είναι 5-15 mg.

Σε μελέτη που διήρκησε 1 χρόνο μετά την απώλεια βάρους, τα παχύσαρκα άτομα που ελάμβαναν σιμπουτραμίνη σε συνδυασμό με χαμηλών θερμίδων δίαιτα, έχασαν μετά το αρχικό βάρος κατά μέσον όρο 5,2 kg σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο που έχασαν μόνο 0,5 kg¹³. Οι ασθενείς που έλαβαν σιμπουτραμίνη η απώλεια του βάρους συνδυάσθηκε με τα ευνοϊκά αποτελέσματα στην μείωση των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης¹⁰. Οι παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς επίσης ευνοήθηκαν από την χορήγηση της σιμπουτραμίνης^{16,17}. Μετά χορήγηση της για 6 μήνες οι διαβητικοί παχύσαρκοι αφενός έχασαν βάρος αφετέρου βελτίωσαν τις τιμές της γλυκόζης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), ενώ δεν σημειώθηκε καμία αλλαγή στην αρτηριακή πίεση¹⁷. Στους παχύσαρκους εφήβους η σιμπουτραμίνη συνέβαλε επίσης στην απώλεια βάρους^{20,21}. Μετά από χορήγηση της για 6 μήνες οι έφηβοι που έλαβαν σιμπουτραμίνη έχασαν 10,3 ± 6,6 kg σε αντίθεση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο που έχασαν 2,4 ± 2,5 kg²⁰. Ο Berkowitz και συν.²¹, βρήκε τα ίδια αποτελέσματα μόνο που σε μερικούς εφήβους μειώθηκε η δόση του φαρμάκου ή και διακόπηκε λόγω αύξησης της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού ή άλλων συμπτωμάτων. Οι υπερτασικοί ασθενείς που έλαβαν σιμπουτραμίνη σημειώσαν αύξηση κυρίως της διαστολικής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού^{18,19}. Φαίνεται ότι κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο ακόμη και η χορήγηση των β-αποκλειστών δεν προλαμβάνει την αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ

Η ορλιστάτη είναι συνθετικό παραγωγο της λιποστατίνης. Η λιποστατίνη είναι μια φυσική ουσία που ανήκει στην κατηγορία των δεσμευτών λίπους που αναστέλλουν τη δράση της λιπάσης. Η λιπάση είναι ένα ένζυμο το οποίο παράγεται από το πάγκρεας και το οποίο συμβάλλει στην πέψη των λι-

πών. Η ουσία οριστάτη, το δραστικό συστατικό του φαρμάκου, αναστέλλει επιλεκτικά τη δράση της λιπάσης. Ασκεί καθαρά τοπική δράση στο κατώτερο πεπτικό χωρίς απορρόφησή του στη συστηματική κυκλοφορία. Όταν λαμβάνεται μαζί με τροφές που περιέχουν λίπος, εμποδίζει επιλεκτικά την απορρόφησή του, με επακόλουθο την αποβολή με τα κόπρανα του 30% του προσλαμβανομένου λίπους με την τροφή με συνέπεια να μην απορροφούνται οι θερμίδες που περιέχει. Θεωρείται ακίνδυνο για τον λόγο ότι απορροφάται <1%. Οι αναφερόμενες παρενέργειες είναι ο μετεωρισμός, οι διαρροϊκές λιπαρές κενώσεις σε ποσοστό 15-30%, και η μείωση των επίπεδων των βιτ. A, E και D²⁴.

Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που διήρκησε 4 χρόνια με 743 παχυσάρκους ασθενείς εκτιμήθηκε η απώλεια βάρους τόσο με την θεραπεία με οριστάτη όσο και με την διακοπή του φαρμάκου καθώς και η επίδραση της στην αρτηριακή πίεση και στο λιπιδαιμικό προφίλ²⁴. Τα αποτέλεσματα της μελέτης περιγράφονται στον πίνακα 2.

Σε άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η διατήρηση της απώλειας βάρους, η πρόληψη της επανάκτησης του ΣΒ (σωματικού βάρους) για τη βελτίωση του καρδιαγγειακών παραγόντων. Τα αποτέλεσματα της έδειξαν σημαντική βελτίωση της ολικής και LDL χοληστερίνης²⁵. Σε τυχαιοποιημένη διπλή μελέτη διάρκειας 4 ετών μελέτηθηκαν 3304 υπέρβαρα άτομα, το 21% αυτών παρουσίαζαν διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη. Η απώλεια του βάρους στον 1 χρόνο μελέτης ήταν σε 11% στην ομάδα της οριστάτης ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 6%. Μετά 3 χρόνια σημειώθηκε μικρή επανάκτηση του βάρους έτσι ώστε τον 4^ο χρόνο η απώλεια στην ομάδα της οριστάτης ανήρχετο σε 6,9% ενώ στο εικονικό φάρμακο 4,1%. Επίσης, σημειώθηκε μείωση της εμφάνισης του ΣΔ στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη κατά 37%²⁶. Σε διαβητικούς ασθενείς η οριστάτη μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος καθώς και την HBA1C, μετά χορήγηση της για 1 χρόνο^{27,28}. Άλλες ευνοϊκές δράσεις της οριστάτης: είναι η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ γεγονός που δεν εξηγείται μόνο από την απώλεια βάρους αλλά στην ελάττωση της μεταγευματικής λιπαιμίας με την χορήγηση οριστάτης²⁹⁻³¹.

ΡΙΜΟΝΑΜΠΑΝΤ

Ειδικός αναστολέας του υποδοχέα 1 των κανναβινοειδών (υποδοχείς CB1) του εγκεφάλου και των περιφερικών οργάνων που υπεισέρχονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (ή του λί-

πους), συμπεριλαμβανομένων του λιπώδους ιστού, του ήπατος, της γαστρεντερικής οδού και των μυών. Αποκλείοντας τους υποδοχείς CB1, το οιμόναμπαντ αναστέλλει την υπερλειτουργία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (EC συστήματος). Το σύστημα EC είναι ένα φυσιολογικό σύστημα που ανακαλύφθηκε πρόσφατα και απαρτίζεται από υποδοχείς, όπως οι CB1, θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και του ενεργειακού ισοζυγίου, όσο και στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων.

Αναστέλλοντας λοιπόν τους CB1, το οιμόναμπαντ, μειώνει την πρόσληψη της τροφής και διεγείρει άμεσα την έκφραση της αδιπονεκτίνης στον λευκό λιπώδη ιστό¹⁵.

Το οιμόναμπαντ μελετήθηκε καταρχάς σαν ουσία για την διακοπή του καπνίσματος και για την παχυσαρκία σε 3 μελέτες διάρκειας 1 έτους³²⁻³⁴ και σε 1 διάρκειας 2 ετών³⁵. Ενώ το οιμόναμπαντ φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στην απώλεια του βάρους, πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην χορήγηση του, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις αντενδείξεις και τις τυχόν παρενέργειες³⁶. Ο Van Gaal και συν.³² στην μελέτη RIO-Europe η οποία διήρκησε 1 έτος, σε 1507 παχύσαρκους ασθενείς με $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ (ή $>27 \text{ kg/m}^2$ με δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) χορηγήσαν οιμόναμπαντ σε δόσεις 5 ή 20 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα. Τα αποτέλεσματα της μελέτης ήταν: η μέση απώλεια βάρους σε 1 έτος ήταν $-3,4 \text{ kg} \pm 5,7, -6,6 \text{ kg} \pm 7,2$, και $-1,8 \text{ kg} \pm 6,4$ με οιμόναμπαντ 5 mg, 20 mg, και ομάδα εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Το οιμόναμπαντ σε δόση 20 mg βελτίωσε σημαντικά την περιμετρο μέσης, την HDL, τα τριγλυκερίδια, την αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη RIO-Diabetes μελέτηθηκαν 1047 παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι ελάμβαναν ως θεραπεία ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά δισκία. Με την χορήγηση του οιμόναμπαντ απαιτούμενη επίσης εκτός της απώλειας του βάρους, βελτίωση των λιπιδίων, της HBA1C και της περιμέτρου της μέσης³⁴.

Οι παρενέργειες από την χορήγηση του φαρμάκου περιλαμβάνουν διαταραχές στον ψυχισμό, ναυτία, εμέτους, διάρροια, ίλιγγο, άγχος.

Παρόμοια αποτελέσματα, δηλαδή απώλεια βάρους και βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ, αναφέρονται και στην μελέτη των Pi-Sunyer και συν.³⁵ στην μελέτη RIO-North America που συμμετείχαν 3045 παχύσαρκοι ή υπέρβαροι ασθενείς. Οι ψυ-

χιατρικές διαταραχές είναι πιο εμφανείς στην δόση των 20 mg. Η μελέτη τερματίσθηκε λόγω των διαταραχών αυτών στο 50% των συμμετεχόντων στο τέλος του 1^{ου} έτους.

Το ριμόναμπαντ κυκλοφορούσε στην χώρα μας μέχρι πρότινος αλλά αποσύρθηκε πρόσφατα. Στην Αμερική δεν έχει εγκριθεί από το FDA.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Ενεργοποιεί την AMP-πρωτεΐνική κινάση, ελαττώντας την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης (HPG). Φαίνεται ότι αναστέλλει την λιπογένεση στο λιπώδες κύτταρο και αυξάνει την ευαισθησία της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς.

Πιθανολογείται ότι ελαττώνει την όρεξη αυξάνοντας το GLP-1 (Glucagon like peptide-1)¹⁶.

Σε μια μελέτη με παχύσαρκους ασθενείς και μεταβολικό σύνδρομο, αυτοί που έλαβαν μετφορμίνη έχασαν βάρος 1-2 kg σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φαρμακό³⁷. Στην μελέτη DPP (Diabetes Prevention Program), σε ασθενείς με διαταραχμένη ανοχή στη γλυκόζη μετά από περίπου 2,8 χρόνια παρακολούθησης, αυτοί που έλαβαν μετφορμίνη έχασαν 2,5% του βάρους τους ($p <0,001$ σε σχέση με εικονικό φάρμακο)³⁸. Αν και η μετφορμίνη δεν προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους είναι κατάλληλο για ασθενείς υπέρβαρους που εμφανίζουν κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Από τα παραπάνω αναφερόμενα στην βιβλιογραφία αξίζει να τονισθούν ορισμένα δεδομένα.

1. Κατά την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής σε παχύσαρκους ασθενείς πρέπει να διαπιστώνεται έγκαιρα η αποτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας.

2. Η διάρκεια των μελετών των φαρμάκων είναι μικρή: για την σιμπουτραμίνη είναι 2 χρόνια, για την ορλιστάτη 4 χρόνια και για το ριμόναμπαντ 2 χρόνια.

3. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης σε πολλούς ασθενείς διαπιστώνεται μερική επανάκτηση του απολεσθέντος βάρους.

4. Αξίζει να τονισθούν τα υψηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας των ασθενών που κυμαίνονται από 27-44%.

5. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις αντενδείξεις χορήγησης των φαρμάκων όπως στην νεύρωση, στην αλλαγή του θυμικού για το ριμόνα-

μπαντ, στην υπέρταση στη καρδιαγγειακή νόσο για την σιμπουτραμίνη και νοσήματα του πεπτικού και διαταραχές της βιτ. Δ για την ορλιστάτη.

6. Να εκτιμάται η παραπλευρη ευνοϊκή επίδραση των χορηγουμένων φαρμάκων σε συνυπάρχουσες παθήσεις, ελάττωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, αντίσταση στην ινσουλίνη, ελάττωση της γλυκόζης και της περιμέτρου της μέσης, αυξήση της αδιπονεκτίνης.

7. Είναι χρήσιμη η φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αλλά πρέπει να γνωρίζουμε τις δυνατότητες και τους περιορισμούς της.

Με βάση τα παραπάνω, παχύσαρκα άτομα με $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ με αυξημένη περίμετρο μέσης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο και καρδιακές παθήσεις, εκτός της δίαιτας της άσκησης και της τροποποίησης της συμπεριφοράς όταν υπάρχει πρόβλημα συστήνεται φαρμακευτική θεραπεία.

Σε παχύσαρκα άτομα χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις συστήνεται το ριμόναμπαντ, η ορλιστάτη και η σιμπουτραμίνη. Σε παχύσαρκα άτομα με αυξημένη ΑΠ, δυσλιπιδαιμία καρδιαγγειακή νόσο το ριμόναμπαντ και η ορλιστάτη.

Σε ασθενείς με ΣΔ2 συστήνεται έναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη όπου επιτυγχάνεται γλυκαιμικός έλεγχος και μέτρια απώλεια βάρους αλλά το ριμόναμπαντ είναι ιδεώδες για ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Επί αντενδείξεων στη χορήγηση του συστήνεται η ορλιστάτη για περαιτέρω απώλεια βάρους ή σιμπουτραμίνη αν ο ασθενής δεν έχει υπέρταση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

Τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής θεραπείας σε παχύσαρκους ενήλικες - από την μετά-ανάλυση 4 μελετών της σιμπουτραμίνης³⁹⁻⁴², 4 της ορλιστάτης³⁹⁻⁴², 1 της μετφορμίνης³⁸ - DPP (Diabetic Prevention Program) - 1 της XENDOS-ορλιστάτη²⁶ και 3 πολυκεντρικές μελέτες του ριμόναμπαντ³², 33,35 εμφανίζονται στον πίνακα 1, 2. Οι περισσότερες μελέτες είναι μικρής διάρκειας και μόνο η DPP (metformin) και η Xendos (ορλιστάτη) διήρκεσαν 4 χρόνια. Ποικιλία ευνοϊκών αποτελεσμάτων εμφανίζονται από την χορήγηση των φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση, στην γλυκόζη, στην ινσουλίνη νηστείας και στις λιπιδαιμικές παραμέτρους των ασθενών³⁹⁻⁴² (Πίν. 1, 2).

Η απώλεια του βάρους κυμαίνεται από -2,5% έως -6,5 %.

Για την εκτίμηση των μελετών αυτών πρέπει να ληφθούν υπ' οψιν και τα υψηλά ποσοστά των ασθε-

Πίνακας 1. Επίδραση των φαρμάκων στην ΑΠ, γλυκόζη και ινσουλίνη

Θεραπεία	ΑΠ (ΔΑΠ/ΣΑΠ mmHg)	Γλυκόζη) (mg/dl)	Ινσουλίνη (μu/ml)
Ορλιστάτη	-1,8/-1,2	-1,8	-1,8
Σιμπουτραμίνη	+0,8/1,2	Ουδέν	Ουδέν
Ριμόναμπαντ	Ουδέν	-0,7	-2,2
Μετφορμίνη	Ποικίλει	-6,2	-3,6

Πίνακας 2. Επίδραση των φαρμάκων στο λιπιδαιψικό προφίλ

Θεραπεία	Χοληστ. (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	τριγλυκερίδια (mg/dl)
Ορλιστάτη	-12,7	-10,4	-0,8	-2,2
Σιμπουτραμίνη	ουδέν	ουδέν	Ποικίλει	ποικίλει
Ριμόναμπαντ	ουδέν	ουδέν	+1,5	-13,7
Μετφορμίνη	ποικίλει	-0,44	ποικίλει	ουδέν

νών που διέκοψαν την θεραπεία λόγω παρενεργειών Επίσης η απόσυρση των ασθενών από την θεραπεία λόγω παρενεργειών εμφανίζει παρόμοια ποσοτά με τους ενήλικες δηλαδή 24% έως 43%.

Συνοπτικά: η απώλεια του βάρους σε 1 χρόνο και η διακοπή της συμμετοχής των ασθενών στην μελέτη λόγω παρενεργειών εμφανίζονται στον πίνακα 3. Από τα αποτελέσματα των μελετών της Xendos και της DPP σε παχύσαρκους ενήλικες με IGT διαπιστώθηκε ελάττωση της συχνότητας της εμφάνισης του ΣΔ2 κατά 32% και 31% αντίστοιχα^{26,38}.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ- ΕΦΗΒΩΝ

Στην βιβλιογραφία αναφέρεται τα τελευταία 4 χρόνια η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους που εμφάνιζαν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η αιτία της χορήγησης της φαρμακευτικής θε-

ραπείας στην παιδική παχυσαρκία ήταν τα ανησυχητικά αποτελέσματα δύο μελετών. Οι Weiss και συν.⁴³ διαπίστωσαν ότι το 1/3 των παιδιών που εμφάνιζαν δυσανοχή στην γλυκούρη εκδήλωσαν ΣΔ2 κατά την διάρκεια των 21 μηνών της παρακολούθησης τους. Οι Pavkov και συν.⁴⁴ βρήκαν ότι οι νεαροί ασθενείς με ΣΔ2 παρουσίασαν ταχεία εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που σχετίζοταν με την διάρκεια του ΣΔ2 και όχι την δυσανοχή της γλυκούρης.

Οι μελέτες των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στην παιδική παχυσαρκία είναι 8. Είναι προοπτικές ελεγχόμενες και αφορούν: Ορλιστάτη (1)⁴⁵, σιμπουτραμίνη (4)⁴⁶⁻⁴⁸, μετφορμίνη (3)⁴⁹⁻⁵¹ και καμία με το ριμόναμπαντ.

Τα αποτελέσματα από την χορήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας σε παιδιά και εφήβους είναι ανάλογα των ενηλίκων και εμφανίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 3. Επίδραση των φαρμάκων στην απώλεια βάρους και απόσυρση από παρενέργειες

Φάρμακα	Απώλεια βάρους σε 1 χρόνο(kg)	Απόσυρση ασθενών
Ορλιστάτη	2,5-2,9	33-35%
Σιμπουτραμίνη	4,5-7,7	24-43%
Ριμόναμπαντ	5,6	40%
Μετφορμίνη	2,6	6-7%

Πίνακας 4. Επίδραση των φαρμάκων στο βάρος, BMI, γλυκόζη και λιπίδια στους εφήβους

Ορλιστάτη (N=357)	Σιμπουτραμίνη (N=464)	Μετφορμίνη (N=54)
Βάρος	-2,5	-7,7
BMI	-0,86	-2,8
Γλυκόζη	Ουδέν	Ουδέν
Λιπίδια	Ουδέν	0-25

ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΩΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

Αντικαταθλιπτικά

Φλουοξετίνη-σετραλίνη δυο εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) έχουν ένδειξη για την θεραπεία της κατάθλιψης και δύνανται να διευκολύνουν την απώλεια βάρους.

Σε μια μετά-ανάλυση, μελέτες με φλουοξετίνη σαν φάρμακο κατά της παχυσαρκίας σε δόση 60 mg/ημ. (3 φορές μεγαλύτερη δόση από την συνηθισμένη για την κατάθλιψη) προκάλεσε απώλεια βάρους της τάξης από 14,5 kg μέχρι και αύξηση 0,40 kg⁴². Σε μελέτη που συμπειτείχαν συνολικά 1441 άτομα που έλαβαν φλουοξετίνη (60 mg/ημ.), σημειώθηκε απώλεια βάρους σε 6 μήνες και 1 χρόνο 4,8 και 2,4 kg αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου που η απώλεια ήταν 2,2 και 1,8 kg. Η επανάκτηση του 50% του απολεσθέντος βάρους στο 2^o εξάμηνο της χορήγησης της φλουοξετίνης, καθιστά το φάρμακο μη ειδικό για την παχυσαρκία⁵². Εντούτοις σε άτομα παχύσαρκα με κατάθλιψη, SSRIs θα πρέπει να προτιμούνται έναντι άλλων αντικαταθλιπτικών τα οποία αυξάνουν το βάρος.

Μπουποπιόνη: φάρμακο με έγκριση για την κατάθλιψη και την διακοπή του καπνισματος. Χορηγείται για την αποφυγή αύξησης βάρους με τη διακοπή του καπνισματος⁵³. Πιθανώς, να δρα μέσω της ρύθμισης της δράσης της επινεφρίνης⁵³. Πάντως επί του παρόντος δεν συστήνεται σαν φάρμακο για την παχυσαρκία.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Τοπιφαμάτη: είναι φάρμακο κατά της επιληψίας και χορηγείται για την αντιμετώπιση της ημικρανίας. Κατά την χορήγηση της σε ασθενείς σημειώθηκε απώλεια σωματικού βάρους⁵⁴⁻⁵⁶. Έχει σημαντικές παρενέργειες όπως παρασιθήσεις, υπνηλία, αδυναμία συγκέντρωσης. Έχει σημειωθεί μεταβολική οξεώση και δεν συστήνεται για την θεραπεία της παχυσαρκίας.

Φάρμακα αντιδιαβητικά

Πραμιντίδη: αμυλίνη είναι πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μαζί με την ινσουλίνη μετά από λήψη τροφής. Η παλμιτιδίνη είναι συνθετικό παράγωγο της αμυλίνης που επιβραδύνει την κένωση του στομάχου, μειώνει την μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης

και βελτιώνει τις τιμές της HbA1C σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2. Αντίθετα με την ινσουλίνη σχετίζεται με ήπια απώλεια βάρους^{57,58}.

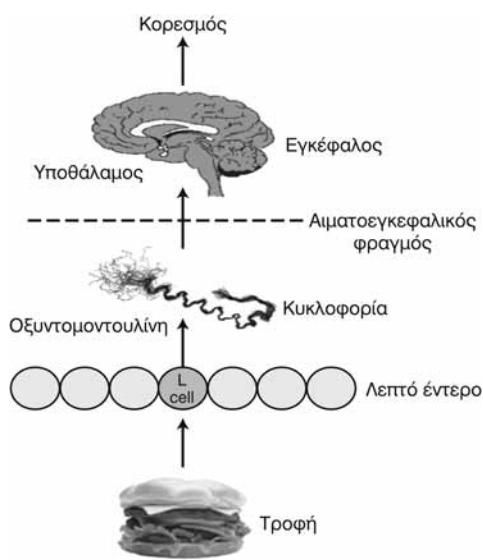
Εξενατίδη: είναι ινηρετίνη (glucagon-like polypeptide-1 [GLP-1]), γαστρεντερική ορμόνη η οποία διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης μέσω της γλυκόζης. το GLP-1 επίσης αναστέλλει την έκκριση του γλουκαγόνου και την κένωση του στομάχου. Η εξανετίδη είναι ένας πεπτιδικός αγωνιστής του υποδοχέα του γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1), ανθεκτικός στη δράση του ενζύμου διπεπτιδούλ-πεπτιδάση-4 (DPP4). Χορηγείται σε ασθενείς με ΣΔ2. Σε κλινικές δοκιμές φαίνεται ότι προκαλεί ήπια απώλεια βάρους.

Πειραματικά φάρμακα

Λεπτίνη: Πεπτίδιο που εκκρίνεται κυρίως στο λιπώδη ιστό. Απουσία της λεπτίνης φαίνεται ότι προκαλεί εκσεσημασμένη παχυσαρκία σε ποντίκια (ob/ob) και σε ανθρώπους⁵⁹. Σε ποντίκια και σπάνια σε ανθρώπους με έλλειψη λεπτίνης η χορήγηση της προκαλεί απώλεια βάρους⁶⁰. Αντίθετα, σε db/db ποντίκια τα οποία έχουν γενετικό μειονεκτημα στον υποδοχέα της λεπτίνης και είναι παχύσαρκα δεν απαντούν στην χορήγηση της.

Πεπτίδιο YY: Εντερική ορμόνη που καταστέλλει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής. Πιθανώς, μελλοντικά να χορηγιμοποιηθεί σαν φάρμακο κατά της παχυσαρκίας⁶¹.

Οξυντομοντουλίνη: Πεπτίδιο που παράγεται από τα L-κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. ενεργεί στον υποθάλαμο, μια περιοχή του εγκεφάλου που είναι σημαντική για τον έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου. Η οξυντομοντουλίνη και άλλα κυκλοφορούντα σήματα είναι ικανά να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μέσω μιας εξειδικευμένης περιοχής δίπλα στον υποθάλαμο. Ο υποθάλαμος μπορεί τότε να λάβει και να επεξεργαστεί αυτά τα σήματα. Οι νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται, οι οποίοι στέλνουν μηνύματα από τον υποθάλαμο σε πολλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, οδηγούν σε αλλαγή της συμπεριφοράς. Κατά συνέπεια, μια αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της οξυντομοντουλίνης οδηγεί σε ένα συναίσθημα πληρότητας και επιτρέπει μια αύξηση των επιτέδων δραστηριότητας. Αυτό μπορεί να είναι ένας λογικός συνδυασμός αποτελεσμάτων, δεδομένου ότι θα επέτρεπε μια περίοδο έντονης δραστηριότητας, όταν υπάρχουν αρκετά τρόφιμα για να παρέχουν την ενέργεια (Εικ. 3).



Εικ. 3. Οξυτομοντουλίνη και κορεσμός.

Όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές παχύσαρκους 3 φορές την ημέρα 30 λεπτά προ του γεύματος η ομάδα του φαρμάκου έχασε $2,3 \pm 0,4$ kg, σε σχέση με αυτούς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου $0,5 \pm 0,5$ kg.

Αγωνιστής του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης: Η υποθαλαμική μελανοκορτίνη φαίνεται να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ρύθμιση του σωματικού βαρού⁶³. Παρόλα ταύτα σε μελέτη 23 υπέρβαρων ανδρών όταν χορηγήθηκε για 12 μήνες δεν σημείωσαν αλλαγή στο σωματικό τους βάρος⁶⁴.

Συμπερασματικά η φαρμακευτική παρέμβαση έχει ως στόχο την πρόληψη ή την αναστροφή της εμφάνισης των μεταβολικών διαταραχών και των επιπλοκών της παχυσαρκίας.

Τα φάρμακα χορηγούνται πάντοτε σε συνδυασμό με την δίαιτα, άσκηση, την τροποποίηση της συμπεριφοράς και δρουν συνεργικά και αθροιστικά.

Η χορήγηση των φαρμάκων στους παχύσαρκους ασθενείς προϋποθέτει την εξασφάλιση της καλής ανοχής του φαρμάκου και την έλλειψη των παρενεργειών τους.

ABSTRACT

Bougoulia M, Efthimiou H. Pharmacotherapy for obesity. Hell Iatr 2009, 75: 47-56.

Drug therapy for overweight or obese patients may be helpful when used in combination with diet, exercise and behavioural modification. The role of drug therapy has been questioned, however, because of concerns regarding efficacy, safety, and the

observation that most patients regain their weight when their weight-loss drugs are stopped. The decision to initiate drug therapy in overweight subjects should be made only after a careful evaluation of the risks and benefits.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32: 1431-7.
2. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005, 14: 1319-65.
3. Prentice, AM, Jebb, SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth? *BMJ* 1995, 311: 437-9.
4. Bray GA. Bray Behavioral strategies in the treatment of obesity. *Uptodate* 2007.
5. *The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* NIH Publication Number 02-4084 Washington DC 2000.
6. Freemark M. pharmacotherapy of childhood obesity. *Diabetes Care* 2007, 3: 395-400.
7. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997, 65: 79-85.
8. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29: 1153-67.
9. Avenell, A, Broom, J, Brown, TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implication for health improvement. *Health Technol Assess* 2004, 8: 1-182.
10. Bray, GA, Blackburn, GL, Ferguson, JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999, 7: 189-98.
11. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286: 1331-9.
12. Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001, 50: 505-12.
13. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999, 106: 179-84.
14. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000, 356: 2119-25.
15. Mathus-Vliegen EM. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr* 2005, 59 Suppl 1: 3.

16. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003, 26: 125-31.
17. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000, 2: 175-87.
18. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000, 160: 2185-91.
19. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002, 16: 5-11.
20. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1460-5.
21. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist, JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289: 1805-12.
22. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004, 164: 1395-404.
23. Vettor R, Serra R, Fabris R, et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005, 28: 942-9.
24. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Eur Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998, 352: 167-72.
25. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 1108-16.
26. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004, 27: 155-61.
27. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002, 25: 1033-41.
28. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002, 25: 1123-8.
29. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 281: 235-42.
30. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effects of gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994, 46: 405-10.
31. Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994, 43: 293-8.
32. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005, 365: 1389-97.
33. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005, 353: 2121-34.
34. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006, 368: 1660-72.
35. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006, 295: 761-75.
36. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-fda-backgrounder.pdf (Accessed on June 18, 2007).
37. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996, 19: 920-6.
38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346: 393-403.
39. Leung WYS, Thomas N, Chan JCN, et al. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003, 25: 58-80.
40. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003, 27: 1437-46.
41. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005, 65: 1391-418.
42. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005, 142: 532-46.
43. Weiss R, Taksali S, Tamborlane W, et al. Predictors of Changes in Glucose Tolerance Status in Obese Youth. *Diabetes Care* 2005, 28: 902-9.
44. Pavkov M, Bennett P, Knowler W, et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged pima Indians. *JAMA* 2006, 296: 421-6.
45. Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, et al. Effects of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 293: 2873-83.

46. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1460-5.
47. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, et al. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. *JAMA* 2003, 289: 1805-12.
48. Garcia-Morlaes LM, Berber A, Macias-Lara CC, et al. Use of sibutramine in obese Mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2006, 28: 770-82.
49. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2002, 107: 55.
50. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001, 50: 1457-61.
51. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2074-80.
52. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001, 9: 544.
53. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002, 10: 633.
54. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003, 11: 722-33.
55. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28: 1399-410.
56. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004, 12: 1658-69.
57. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004, 21: 1204-12.
58. Maggs D, Shen L, Strobel S, et al. Effect of pramlintide on A1C and body weight in insulin-treated African Americans and Hispanics with type 2 diabetes: a pooled post hoc analysis. *Metabolism* 2003, 52: 1638-42.
59. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002, 110: 1093-103.
60. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101: 4531-6.
61. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003, 349: 941-8.
62. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005, 54: 2390-5.
63. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, et al. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin (4-10) decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1144-8.
64. Hallschmid M, Smolnik R, McGregor G, et al. Overweight humans are resistant to the weight-reducing effects of melanocortin4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 522-5.

Αλληλογραφία:

Μ. Μπουγουλιά
Πόντου 62 – Καλαμαριά
551 31 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

M. Bougoulia
Pontou 62 – Kalamaria
551 31 Thessaloniki
Greece

Η επίδραση της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα των ενηλίκων ασθενών της ΜΕΘ. Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση;

Α. Μαστροκώστας¹, Μ. Γκριζιώτη¹, Δ. Παπαδημητρίου²

¹ Νοσηλευτής ΠΕ, ΜΕΘ 424 ΓΣΝΕ, Μεταπτυχιακός φοιτητής Γ.Μ.Σ
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής ΑΠΘ,
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η διαχείριση του βαρέως πάσχοντα ασθενούς τα τελευταία χρόνια περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας ως βασική πρακτική. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η τεκμηρίωση βάσει ενδείξεων (Evidence Based Medicine- EBM) της επίδρασης της συνεχούς IV χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη της νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα των ενηλίκων ασθενών της ΜΕΘ. Συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης ιατρικής βιβλιογραφίας μέσω των μηχανών αναζήτησης MEDLINE και Cochrane. Συνεκτίμηση του δείκτη εμβέλειας δημοσίευσης, υπό το πρίσμα της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις (IBE). Η συστηματική αναζήτηση έδωσε 9 έρευνες: 1 μετα-ανάλυση, 4 προοπτικές ελεγχόμενες τυχαιοποιημέ-

νες κλινικές μελέτες, 2 προοπτικές ελεγχόμενες μη τυχαιοποιημένες μελέτες, 1 προοπτική μελέτη κοόρτης και 1 pooled analysis. Από αυτές, οι 6 έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της ευεργητικής δράσης νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα. Οι 5 έδειξαν σημαντική μείωση της θνησιμότητας των ασθενών στη ΜΕΘ μετά την εφαρμογή πρωτοκόλλων νορμογλυκαιμίας και η μία αύξηση. Λαμβάνοντας υπόψιν τα βασικά εργαλεία της IBE, δηλαδή το σχεδιασμό της έρευνας, το δείγμα και τον δείκτη εμβέλειας δημοσίευσης, φαίνεται ότι καταλήγουμε σε σύσταση τεκμηρίωσης επιπέδου A (Grade A recommendation) για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας με την IV χορήγηση ινσουλίνης στους βαρέως πάσχοντες. Ελλην Ιατρ 2009, 75: 57 - 64.

Η υπεργλυκαιμία σχετιζόμενη με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνό φαινόμενο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ακόμα και σε αυτούς που δεν έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Αυτή η κατάσταση αποδίδεται συχνά με τον όρο διαβήτης του stress ή διαβήτης του τραύματος και περιγράφεται στο 5% εώς 30% αυτών των ασθενών¹⁻³.

Πρόσφατες έρευνες αναγνωρίζουν την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου, τόσο από άποψη θνησιμότητας, όσο και

από άποψη επιπλοκών⁴. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η υπεργλυκαιμία φάνηκε ότι σχετίζεται με σημαντική αύξηση θνησιμότητας και μεγαλύτερο χρόνο αποδιασωλήνωσης^{5,6}. Η υπεργλυκαιμία διεγχειρητικά αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μετά τέτοιου είδους επεμβάσεις⁷. Επιπλέον, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια, η υπεργλυκαιμία φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου⁸. Τα

αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος (ΣΑ) σε τραυματίες ήταν επίσης προγνωστικός δείκτης αυξημένης θνησιμότητας και παρατεταμένης νοσηλεύασης στη Μ.Ε.Θ, ενώ σχετίζονται επίσης με αυξημένες λοιμώξεις και μεγαλύτερη ανάγκη σε μηχανικό αερισμό⁹⁻¹³. Εκτός από την προγνωστική αξία της υπεργλυκαιμίας στην επιβίωση των ασθενών με σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ανευρέθηκε και σημαντική σχέση μεταξύ των υψηλών τιμών ΣΑ και της επιδείνωσης της νευρολογικής εικόνας, της ενδοκράνιας υπέρτασης και της αύξησης του χρόνου νοσηλείας^{14,15}. Ομοίως, η υπεργλυκαιμία ήταν προγνωστικός δείκτης αυξημένης θνησιμότητας και ελαττωμένης λειτουργικής αποκατάστασης σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁶. Επιπλέον, όσον αφορά στους παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ, έχει αποδειχτεί ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με χειρότερη έκβαση¹⁷. Συγκεκριμένα για παιδιά με εγκαύματα, η θνησιμότητα και η βακτηριακή ήταν υψηλότερη στους υπεργλυκαιμικούς¹⁸. Μάλιστα, αναδρομική ανάλυση ενός ετερογενούς παιδιατρικού πληθυσμού στην εντατική, αποκάλυψε ότι ακόμα και μέτριου βαθμού υπεργλυκαιμία σχετίζόταν με σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα¹⁹. Εκτός αυτού, ακόμα και η διακύμανση των τιμών ΣΑ κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, φάνηκε ότι σχετίζεται με τη θνησιμότητα²⁰.

Υπό τον όγκο της βιβλιογραφίας που υποδεικνύει την υπεργλυκαιμία ως ένα σημαντικό αρνητικό προγνωστικό δείκτη, φάνηκε αναγκαία η διαχείρισή της με τη χορήγηση ινσουλίνης στους βαρέως πάσχοντες. Βασικό όμως ερώτημα παρέμενε το αποδεκτό επίπεδο τιμών ΣΑ. Μέχρι πρόσφατα, ήταν κοινή πρακτική η ανοχή επιπέδων ΣΑ μέχρι 220 mg/dl για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που σιτίζονται και μόνο όταν η υπεργλυκαιμία ξεπερνούσε αυτές τις τιμές γινόταν χορήγηση ινσουλίνης. Τα κλασικά επιχειρήματα για την ανοχή της υπεργλυκαιμίας ήταν ότι η μέτρια υπεργλυκαιμία είναι ευεργετική για όργανα που εξαρτώνται ενεργειακά από την πρόσληψη γλυκόζης (εγκέφαλος, μύες, κύτταρα του αιμοποιητικού, ανοσοποιητικό) και ο φόβος για τυχόν υπογλυκαιμία κατά τη χορήγηση ινσουλίνης³.

Η πρώτη ισχυρή ένδειξη εναντίον αυτής της πεποίθησης ήρθε με μια μεγάλη προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για τη συνεχή IV χορήγηση ινσουλίνης σε ένα πληθυσμό ΜΕΘ ενηλίκων. Αυτή η έρευνα εκτός από την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και δυσμενούς

Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της ινσουλινοθεραπείας και του ελέγχου της υπεργλυκαιμίας στους ασθενείς της ΜΕΘ²⁸⁻³⁰

- Βελτίωση της ανοσοποιητικής λειτουργίας και ελαττωμένη ευπάθεια σε λοιμώξεις
- Περιορισμένη συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση
- Βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, μέσω της διέγερσης παραγωγής ΝΟ και της προαγωγής της αγγειοκινητικής λειτουργίας
- Βελτίωση της κατάστασης του πηκτικού μηχανισμού με την ενίσχυση της ινωδογονόλυσης και της αιμοπεταλικής λειτουργίας
- Ελάτωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση των HDL
- Αναβολική δράση ινσουλίνης
- Βελτιωμένη καρδιακή λειτουργία και συσταλτικότητα
- Μείωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ελάττωση οξειδωτικού stress

πρόγνωσης, απέδειξε την ευεργετική επίδραση της εφαρμογής του στενού ελέγχου του ΣΑ στη θνησιμότητα και νοσηρότητα²¹. Μέχρι τότε, οι μόνες έρευνες που είχαν γίνει σχετικά με τη μείωση της θνησιμότητας με τη χορήγηση ινσουλίνης, αφορούσαν συγκεκριμένους πληθυσμούς (ασθενείς με OEM²², ΑΕΕ και διαβητικούς²³ και χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης, καλίου, γλυκόζης-GIK)^{24,25}. Αν και τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, ωστόσο δεν μπορούσαν προφανώς να γενικευτούν σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ³. Το σκεπτικό της αντιμετώπισης όλων των ασθενών ανεξαρτήτως ιστορικού ΣΔ και παθήσεως με χορήγηση IV ινσουλίνης για την επίτευξη και διατήρηση φυσιολογικών τιμών ΣΑ καθ' όλη τη διάρκεια νοσηλείας, με σαφή αποτελέσματα στη θνησιμότητα και τις επιπλοκές άνοιξε νέες προοπτικές στη μεταβολική διαχείριση των βαρέως πασχόντων. Έκτοτε, η διεθνής βιβλιογραφία ασχολείται συστηματικά με τη διερεύνηση αυτής της σχέσης και με την εξακρίβωση της εφαρμογής τους σε ευρεία κλίμακα²⁶. Αν και ακόμα δεν έχει γίνει ξεκάθαρο αν η διαχείριση της υπεργλυκαιμίας ή η χορήγηση ινσουλίνης περ se ευθύνεται για τα όποια θετικά αποτελέσματα²⁷, ωστόσο έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί (Πίν. 1).

Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (ΙΒΕ)

Η βασική αρχή της ΙΒΕ είναι ότι η επιστημονική, μεθοδική και χωρίς προκατάληψη σύλλογη και εκτίμηση της βιβλιογραφίας, μπορεί να προσφέρει τεκμηρίωση και στήριξη στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Βασικά εργαλεία της είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η μετα-ανάλυση.

ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ

Το πιο σημαντικό βήμα σε οποιαδήποτε συστηματική ανασκόπηση είναι η ξεκάθαδη διατύπωση ενός κλινικά σημαντικού ερωτήματος. Για τη συστηματική διαμόρφωση του ερευνητικού ερωτήματος χρησιμοποιήθηκε το πορτοφόλι PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome)³¹. Έτσι, το ερευνητικό ερώτημα της συγκεκριμένης εργασίας είναι το εξής: **Ποια είναι η επίδραση της συνεχούς IV χορήγησης κρυσταλλικής ινσουλίνης για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα των ενηλίκων ασθενών της ΜΕΘ.**

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συστηματική αναζήτηση της έγκυρης και σχετικής βιβλιογραφίας έγινε με τη βοήθεια ήλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, που επιτρέπουν πρόσβαση σε πλήρες κείμενο των άρθρων. Κυρίως χρησιμοποιήθηκε η βάση MEDLINE, μέσω του NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) που έχει πλήρη δωρεάν πρόσβαση μέσω του Α.Π.Θ. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η βάση Cochrane (www3.interscience.wiley.com) για το αρχείο κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνει. Περιλήφθηκε μόνο η βιβλιογραφία στην αγγλική γλώσσα-αν και αυτό μάλλον δεν επηρέασε σημαντικά την αναζήτηση γιατί υπήρχαν ελάχιστα άθρα στη γαλλική, γερμανική, νορβηγική και ισπανική γλώσσα. Συμπεριλήφθηκαν μόνο έρευνες που δημοσίευσαν τα τελικά τους αποτελέσματα. Δεν τέθηκε χρονικό διάστημα αναζήτησης, γιατί το θέμα είναι πρόσφατο και η πρώτη βιβλιογραφική παραπομπή που ουσιαστικά οριοθετεί την απαρχή της σχετικής έρευνας είναι το 2001. Αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες αναφέρονταν μόνο σε διεγχειρητική χορήγηση ινσουλίνης ή σε χορήγηση διαλύματος GIK. Αποκλείστηκαν μελέτες που αφορούσαν μόνο διαβητικούς πληθυσμούς και τέλος έρευνες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Τα κριτήρια επιλογής-αποκλεισμού, φαίνονται στον πίνακα 2.

Οι όροι κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: **tight glycemic control, strict glycemic control, hyperglycemia, normoglycemia, intensive insulin therapy, intensive care unit, critical care, mortality, morbidity.**

Χρησιμοποιώντας τα εργαλεία σύνθετης αναζήτησης και ιστορικού που παρέχουν οι αντίστοιχες βιβλιογραφικές βάσεις, συλλέχθηκε ο όγκος της σχετικής βιβλιογραφίας. Η

Πίνακας 2. Κριτήρια επιλογής ένταξης - αποκλεισμού ερευνών

Κριτήρια ένταξης

- Ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ
- Στάγδην IV χορήγηση ινσουλίνης
- Αγγλική γλώσσα
- Έκβαση: Θνησιμότητα κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ

Κριτήρια αποκλεισμού

- Παιδιατρικοί ασθενείς
- GIK, SC
- Μόνο διεγχειρητική χορήγηση
- Μόνο διαβητικοί πληθυσμοί

αποδελτίωση που ακολουθήσεις έγινε με κριτήριο τη σχετικότητα με το ερευνητικό ερώτημα και το σκοπό εν γένει της εργασίας, λαμβάνοντας βέβαια υπόψιν τα κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού. Κύρια βέβαια βαρύτητα δόθηκε στις πρωτογενείς τυχαιοποιημένες μελέτες και μετααναλύσεις και έπειτα στα άλλα είδη έρευνών. Επιπλέον εκτιμήθηκε ο δείκτης εμβέλειας δημοσίευσης (Impact Factor).

Από την κριτική επιτίμηση της συλλεχθείσας βιβλιογραφίας, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε 1 μετα-ανάλυση, 4 προοπτικές ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, 2 προοπτικές ελεγχόμενες μη τυχαιοποιημένες μελέτες, 1 προοπτική μελέτη κοδρτης και 1 pooled analysis ως πρωτογενείς πηγές δεδομένων. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν επιλεγμένες ανασκοπήσεις (συστηματικές και μη), κατευθυντήριες οδηγίες, απόψεις ειδικών και παρεμφερείς κλινικές μελέτες με μικρότερο βαθμό τεκμηρίωσης. Συνοπτικά φαίνονται τα τελικά αποτελέσματα αναζήτησης στον πίνακα 3.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πρώτη έρευνα των Van Den Berghe και συν (γνωστή ως έρευνα του Leuven) αφορούσε ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών ΜΕΘ (N=1548), στην πλειονότητά τους μετεγχειρητικοί ασθενείς, μετά από τραύμα ή χειρουργικές επιπλοκές (κυρίως του καρδιοχειρουργικού τομέα). Στους ασθενείς της ομάδας συντηρητικής προσέγγισης, χορηγήθηκε IV ινσουλίνη μόνο όταν οι τιμές ΣΑ ξεπερνούσαν το 215 mg/dl, με σκοπό τη διατήρηση των τιμών από 180-200 mg/dl. Στην ομάδα εντατικής χορηγήθησε συνεχώς IV ινσουλίνη για διατήρηση της νορμογλυκαιμίας (80-110 mg/dl). Αυτός ο στενός έλεγχος των τιμών του ΣΑ, ελάττωσε τη θνησιμότητα μέσα στη ΜΕΘ από 8% σε 4,6% (Absolute Risk Reduction-ARR:3,4% p<0,04) και την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από 10,9% σε 7,2% (ARR:3,7% p=0,01). Το όφελος αυξανόταν με τη διάρκεια της χορηγήσης ινσουλίνης, με ιδιαίτερα προφανές αποτέλεσμα στους ασθενείς με διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ >5 ημέρες (ARR: 9,5% p=0,01). Εκτός από τη θνησιμότητα, που είναι βέβαια το κύριο αποτέλεσμα που ενδιαφέρει την ανασκόπησή μας, πολύ ενδιαφέρον είχαν τα αποτελέσματα της εντατικής χορηγήσης ινσουλίνης σε διάφορες επιπλοκές. Έτσι, φάνηκε ότι μειώθηκαν σημαντικά οι αιματογενείς λοιμώξεις, η οξεία νεφρική ανεπάρόκεια και η ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η πολυνευροπάθεια και η αναιμία³². Επιπλέον, ελαττώθηκε η διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό και η συνολική διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο²¹. Παρά το γεγονός ότι ο σχεδιασμός της έρευνας ήταν άριστος, οι κύριες ενστάσεις συνοψίζονται στο γεγονός ότι πρόκειται για μονοκεντρική έρευνα,

Πίνακας 3. Συνοπτικά αποτελέσματα αναζήτησης

Συγγραφείς	Έτος	Είδος μελέτης	ΜΕΘ	Ν	Όρια Σ.Α	Συμπεράσματα	Περιοδικό/Ι.Φ
Van Den Berghe et al ²¹	2001	Προσπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	Χειρουργική	1548	80-110 mg/dl	Μείωση θηριουμότητας	NEJM/ 51.296
Van Den Berghe et al ³⁴	2006	Προσπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	Παθολογική	1200	80-110 mg/dl	Μείωση θηριουμότητας	NEJM/ 51.296
Van Den Berghe et al ³⁵	2006	Συγκεντρωτική ανάλυση	Χειρουργική-παθολογική	2748	80-110 mg/dl	Μείωση θηριουμότητας	Diabetes/ 7.955
Krinsley JS ³⁶	2004	Συγκριτική μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	Χειρουργική - παθολογική	600	110-140 mg/dl	Μείωση θηριουμότητας	Mayo Clin Proc/ 4.022
Collier BD et al ³⁷	2005	Προσπτική ελεγχόμενη μη τυχαιοποιημένη	Πολυτραυματών	818	>110 mg/dl	NS	Journal of Parenteral & Enteral Nutrition / 1.898
Pittas A.G et al ³⁸	2006	Μετά-ανάλυση	Χειρουργική - παθολογική	6 όρευσης	–	Μείωση θηριουμότητας	Journal of Parenteral & Enteral Nutrition/ 1.898
Farah R ³⁹	2007	Προσπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	Αναπνευστικής Ανεπάρκειας	89	110-140 mg/dl 140-200 mg/dl	NS	IMAJ/ 0.510
Tregiari M ⁴⁰	2008	Πληθυσμός ασθενών	Πολυτραυματών	10456	3 ομάδες 120-180 mg/dl 80-130 mg/dl 80-110 mg/dl	Αύξηση θηριουμότητας	Critical care /3.116
Brunkhorst F et al) (VISEP) ⁴¹	2008	Προσπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη-πολυκεντρική	Ασθενείς με σύψη	537	80-110 mg/dl	NS -πρόωρος τερματισμός	NEJM/ 51.296

IF: IMPACT FACTOR (δείκτης εμβέλειας)
 NS: NOT SIGNIFICANT (μη στατιστικά σημαντικό)

δεν ήταν τυφλή από την πλευρά του ερευνητή και ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν κυρίως χειρουργικοί και επομένως τα συμπεράσματά της δεν θα μπορούσαν να γενικευτούν σε άλλες κατηγορίες ασθενών ΜΕΘ³³.

Ακολουθώντας το ακριβώς ίδιο πρωτόκολλο μελέτης, η ίδια ομάδα ερευνητών το 2006 μελέτησε την αποτελεσματικότητα της παρόμβασης σε ένα πληθυσμό ασθενών παθολογικής ΜΕΘ, με περίπου ίδιο αριθμό δείγματος ($N=1200$). Η συνολική θνησιμότητα στη ΜΕΘ μειώθηκε αλλά όχι σημαντικά ($ARR:2,6\%$, $p=0,31$). Η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας, πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι η έρευνα δεν είχε την ικανή στατιστική ισχύ για αυτό το επίπεδο. Στους ασθενείς με διάρκεια νοσηλείας >3 ημέρες, δύμως, η χορήγηση ινσουλίνης ελάττωσε τη θνησιμότητα στη ΜΕΘ σημαντικά ($ARR: 6,8\%$, $p=0,05$). Η συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα των ασθενών της έρευνας ελαττώθηκε ($ARR:9,5\%$ $p=0,009$). Παρόμοια αποτελέσματα με την πρώτη έρευνα είχε και στον τομέα των επιπλοκών³⁴.

Σε μια προσπάθεια αύξησης της στατιστικής ισχύος και της γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε μικτό πληθυσμό ΜΕΘ (χειρουργικό-παθολογικό), η ομάδα που διεξήγαγε τις δύο παραπάνω μελέτες, έκανε μια pooled analysis των αποτελεσμάτων των δύο ερευνών, γεγονός που διευκολύνεται από τον ακριβώς ίδιο σχεδιασμό τους. Με δείγμα 2748 ασθενών η θνησιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα εντατικής χορήγησης ινσουλίνης για το intention to treat group ($OR:0,76$ 95%CI: 0,60-0,96 $p=0,02$). Ιδιαίτερα για την υποκατηγορία ασθενών με διάρκεια νοσηλείας στην εντατική >3 ημέρες, το όφελος ήταν ακόμα μεγαλύτερο ($OR:0,67$ 95%CI:0,51-0,87 $p=0,003$)³⁵.

Το 2004 μια συγκριτική μη τυχαιοποιημένη έρευνα από τις ΗΠΑ επιχείρησε να αναπαράγει την έρευνα του Leuven, σε ένα μικτό (χειρουργικό-παθολογικό) πληθυσμό 1600 ασθενών ΜΕΘ. Αυτή η έρευνα, συνέκρινε την επιβίωση μιας ομάδας 800 διαδοχικών ασθενών μετά την ενεργοποίηση ενός πρωτοκόλλου IV χορήγησης ινσουλίνης για τη διατήρηση τιμών <140 mg/dl, με μια ισάριθμη ομάδα ασθενών της ίδιας ΜΕΘ, ακριβώς πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου. Οι δύο ομάδες ήταν ίδιες στα βασικά τους δημιογραφικά χαρακτηριστικά και στην κλινική τους βαρύτητα. Μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα αυτών των ασθενών ελαττώθηκε κατά 29,3% ($ARR: 6,1\%$ $p=0,02$), καθώς πα-

ράλληλα ελαττώθηκε η διάρκεια παραμονής, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και η ανάγκη χορήγησης μονάδων αύματος³⁶.

Μια προοπτική έρευνα το 2005 των Collier και συν. σε ασθενείς μιας ΜΕΘ πολυτραυματών ($N=818$), χρησιμοποίησε ως ομάδα ελέγχου ασθενείς που νοσηλεύτηκαν ένα έτος πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου εντατικής χορήγησης ινσουλίνης, που τα περιστατικά υπεργλυκαιμίας τους ωθούσαν κατά περίπτωση μετά από ιατρική οδηγία. Η μέση τιμή ΣΑ για αυτή την ομάδα ήταν $130,6 \pm 14,3$ mg/dl, ενώ στην ομάδα που εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο ήταν $109,3 \pm 4$ mg/dl. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (12,3% vs 13,1%, $p=0,722$). Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι στους ασθενείς που το ΣΑ ήταν >150 mg/dl για περισσότερες από μία ημέρα, υπήρχε διπλασιασμός της θνησιμότητας σε σχέση με αυτούς που είχαν ΣΑ <150 mg/dl, γεγονός που έρχεται σε πλήρη ταύτιση με τη βιβλιογραφία³⁷.

Η μόνη σχετική μεταανάλυση που προέκυψε από την αναζήτηση είναι των Pittas και συν. το 2006. Σημειωτέον, ότι επειδή το θέμα είναι σχετικά πρόσφατο, δεν υπάρχουν πολλές ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και επομένως και μετααναλύσεις. Η μεταανάλυση αυτή, συμπεριέλαβε 38 μελέτες. Η πλειονότητα αυτών αφορούσε την χορήγηση διαλύματος GIK ή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης. Μόνο έξι έρευνες χρησιμοποιούσαν πρωτόκολλα IV χορήγησης ινσουλίνης για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς ΜΕΘ. Σε αυτές τις έρευνες, διαπιστώθηκε μείωση της θνησιμότητας των ασθενών του στενού ελέγχου ΣΑ κατά 27% (RR:0,73 95%CI:0,57-0,94)³⁸.

Μια μικρότερη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα από το Iσραήλ το 2007 με 89 ασθενείς μελέτησε τη θνησιμότητα μεταξύ δύο ομάδων ασθενών στις οποίες εφάρμοσε το ίδιο πρωτόκολλο χορήγησης ινσουλίνης, με διαφορετικά δύμως όρια ΣΑ. Στην πρώτη ομάδα, τα επιθυμητά όρια ήταν 110-140 mg/dl ενώ στη δεύτερη 140-200 mg/dl. Αν και δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων, παρατηρήθηκαν ωστόσο λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και θροιμβώσεις στην πρώτη ομάδα³⁹.

Πρόσφατα, οι Treggiani και συν. δημοσίευσαν μια έρευνα κοορδητης με 10456 ασθενείς ΜΕΘ πολυτραυματών. Η κοόρητη χωρίστηκε σε τρεις χρονικές περιόδους, που αντιστοιχούσαν στις αλλαγές

των πρωτοκόλλων κα των ορίων ΣΑ. Στην πρώτη περίοδο χορηγούνταν IV και SC ινσουλίνη με γενικό στόχο ΣΑ 120-180 mg/dl, στη δεύτερη και στην τρίτη περίοδο μόνο IV με όρια 80-130 mg/dl και 80-110 mg/dl αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πρώτης και τρίτης περιόδου όσον αφορά τη θνησιμότητα των ασθενών στη ΜΕΘ. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση μεταξύ της τρίτης και πρώτης περιόδου, με διόρθωση (adjustment) για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς της ΜΕΘ με στενό έλεγχο ΣΑ (80-110 mg/dl.) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εφάρμοζαν πρωτόκολλα νορμογλυκαιμίας (OR: 1,26 95%CI:1,04-1,53 p=0,019)⁴⁰.

Τέλος, η μόνη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, γνωστή ως VISEP (Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) δημοσιεύτηκε το 2008 και αφορούσε ασθενείς με σήψη. Το ένα σκέλος της συνέκρινε τη θνησιμότητα μεταξύ μιας ομάδας εντατικής χορήγησης ινσουλίνης και μιας συμβατικής σύμφωνα με το πρωτόκολλο της έρευνας της Van Den Berghe. Η έρευνα διακόπηκε πρόωρα, λόγω αυξημένης συχνότητας περιστατικών υπογλυκαιμίας, έχοντας συλλέξει αποτελέσματα από 537 ασθενείς. Από αυτά τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων(24,7% vs 26%, p=0,74)⁴¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται η αναγκαιότητα της διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ ανεξαρτήτως ιστορικού διαβήτη, με τη συνεχή IV χορήγηση ινσουλίνης. Ο πυρήνας του προβλήματος βρίσκεται στα επιθυμητά όρια τιμών ΣΑ. Η συστηματική αναζήτηση μας για την τεκμηρίωση, έδωσε 9 έρευνες. Από αυτές, οι 6 έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της ευεργητικής δράσης της νορμογλυκαιμίας στη θνησιμότητα. Οι 5 έδειξαν σημαντική μείωση της θνησιμότητας των ασθενών στη ΜΕΘ μετά την εφαρμογή πρωτοκόλλων νορμογλυκαιμίας και η μία αύξηση. Λαμβάνοντας υπόψιν τα βασικά εργαλεία της IBE, δηλαδή το σχεδιασμό της έρευνας, το δείγμα και τον δείκτη εμβέλειας δημοσίευσης, φαίνεται ότι καταλήγουμε σε σύσταση τεκμηρίωσης **επιπέδου A (Grade A recommendation)** για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας με την IV χορήγηση ινσουλίνης στους βαρέως πάσχοντες (Πίν. 3).

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες γραμμές πολλών έγκριτων εταιρειών, θέτουν τη νορμογλυκαιμία ως βασική παράμετρο της καθημερινής κλινικής πράξης στη ΜΕΘ (**standard of care**)⁴². Τέτοιες εταιρείες είναι η Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη (www.diabetes.org), η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος (www.thoracic.org), η Joint Commission on Accreditation of Healthcare (www.jcaho.org) και το Institute for Healthcare Improvement (www.ihi.org)^{28,29,43}.

Η τεκμηρίωση στην Ιατρική πράξη είναι αναμφισβήτητα μια δυναμική διαδικασία στενά συνδεδεμένη με τις εξελίξεις στην έρευνα. Σ' αυτά τα πλαίσια, αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης γνωστής ως NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation). Αυτή η έρευνα, έχει σκοπό να περιλάβει τουλάχιστον 4500 χειρουργικούς και παθολογικούς ασθενείς από διάφορες ΜΕΘ της Αυστραλίας, της Νέας Ζηλανδίας και του Καναδά, εφαρμόζοντας το πρωτόκολλο της έρευνας του Leuven. Τα αποτελέσματα μιας έρευνας τέτοιας ισχύος θα ενισχύσουν ή θα αμφισβητήσουν την παρούσα τεκμηρίωση. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι αντίστοιχη πολυκεντρική προσπάθεια στην Ευρώπη, γνωστή ως GLUControl, εγκαταλείφθηκε προτού ολοκληρωθεί, λόγω των περιστατικών υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκαν στην ομάδα εντατικής χορήγησης, χωρίς να δημοσιεύσει αποτελέσματα^{2,44}.

Πέραν της τεκμηρίωσης, το κλειδί φαίνεται να βρίσκεται στην εφαρμοσιμότητα τέτοιων πρωτοκόλλων στην κλινική πράξη, καθώς προϋποθέτουν επαρκές monitoring για την αποφυγή περιστατικών υπογλυκαιμίας. Όταν κάτι τέτοιο εξασφαλίστεί με ικανή στελέχωση και εκπαίδευση, είναι ιδιαίτερα ασφαλή και αποτελεσματικά⁴⁵⁻⁴⁷.

ABSTRACT

Mastrokostas A, Griziotti M, Papadimitriou D. Evidence of continuous IV insulin administration for normoglycemia, in terms of mortality of adult critically ill patients. Hell Iatr 2009, 75: 57-64.

Critical care patient management recently embraced critical care patient management has recently embraced management of hyperglycemia as a standard of care. The aim of this study was to investigate, by means of evidence based medicine, the effect of continuous IV insulin administration for nor-

moglycemia, on mortality in adult, critically ill patients. A systematic review of recent medical publications, using Medline and Cochrane databases was performed. Impact factor was also considered. Systematic search provided 9 original researches; 1 meta-analysis, 4 prospective randomized controlled trials, 2 prospective non-randomized controlled trials, 1 cohort study and 1 pooled analysis. Six studies found a statistically significant effect of normoglycemia on mortality in critically ill patients. Of these, 5 demonstrated significant mortality reduction and only one a significant increase of mortality. Considering the main evidence based medicine (EBM) principles, such as research design, sample and impact factor, it appears that IV insulin administration for achieving normoglycemia is beneficial in terms of mortality, with a possible grade A recommendation, in critically ill patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khouri W, Klausner JM, Ben-Abraham R, Szold O. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma* 2004, 57: 1132-8.
2. Mebis L, Gunst J, Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Indication and practical use of intensive insulin therapy in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2007, 13: 392-8.
3. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control: What is the evidence. *Crit Care Med*. 2007, 35 No 9 (Suppl.): 496-502.
4. Nasraway S. Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006, 30: 254-6.
5. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003, 146: 351-8.
6. Suematsu Y, So H, Ohtsuka T. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2000, 15: 214-20.
7. Gandhi GY, Nutall GA, Abel MD. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005, 80, 826-66.
8. Caps SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Lancet* 2000, 355: 773-8.
9. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003, 55: 33-8.
10. Larid AM, Miller PR, Kilgo PD. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004, 56: 1058-62.
11. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome of critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005, 58: 921-4.
12. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M. Admission hyperglycemia is predictive of outcome of critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005, 59, 80-3.
13. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004, 10 (Suppl 2): 46-52.
14. Rovilas A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000, 46: 335-42.
15. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005, 58: 47-50.
16. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non diabetic patients. *Stroke* 2001, 32: 2426-32.
17. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005, 146: 30-4.
18. Gore DC, Chinkers D, Heggers J. Association of hyperglycemia and increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001, 51: 540-4.
19. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003, 78: 1471-8.
20. Egi M, Bellomo R, Stachowski E. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006, 105: 244-52.
21. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345: 1359-67.
22. Gandhi GY, Nutall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Jonson MG. *Ann Intern Med* 2007, 146: 233-43.
23. Cheung NW, Wong VW. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study. *Diabetes Care*. 2006, 29: 765-70.
24. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997, 314: 1512-5.
25. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004, 109: 1497-502.
26. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003, 290: 2041-7.
27. Ellger B, Devaveye Y, Vanhorebeek I, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. *Diabetes* 2006, 55: 1096-105.
28. Schultz MJ, Royakkers A, Levi M, Moeniralam HS, Spronk PE. Intensive insulin therapy in intensive care: An example of the struggle to implement Evidence Based Medicine. *PLoS Medicine* 2006, 3(12):2177-81.
29. Patel AH, Pittas AG. Does glycemic control with insulin therapy play a role for critically ill patients in hospital?

- CMAJ 2006, 174: 917-8.
30. *Nazer LH, Chow SL, Moghissi ES.* Insulin infusion protocols for critically ill patients: a highlight of differences and similarities. Endocr Pract 2007, 13: 137-46.
 31. *Counsell C.* Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. Ann Intern Med 1997, 127: 380-7.
 32. *Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al.* Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2007, 175: 480-9.
 33. *Padkin A.* Strict glucose control: Where are we now? Resuscitation 2007, 74: 194-6.
 34. *Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006, 345: 449-61.
 35. *Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al.* Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care unit. Diabetes 2006, 55: 3151-9.
 36. *Krinsley JS.* Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004, 79: 992-1000.
 37. *Collier B, Diaz J, Forbes R, et al.* The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005, 29: 353-9.
 38. *Pittas A, Siegel R, Lau J.* Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006, 30: 164-172.
 39. *Farah R, Samokhvalov A, Zviebel F, Makhoul N.* Insulin therapy in intensive care. IMAJ 2007, 9: 140-2.
 40. *Treggiari M, Karir V, Yanez D, Weiss N, Daniel S.* Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. Crit Care 2008, 12: 29-38.
 41. *Brunkhorst FM, Engel CH, Bloos F, Meier-Hellmann A.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008, 358: 125-39.
 42. *Gropper M.* Evidence-Based Medicine of critically ill patients: analysis and implementation. Anesth Analg 2004, 99: 566-72.
 43. *Spuhler V, Veale K.* Tighten-up glycemic control. Aggressive insulin therapy in critical care settings is the latest method for reducing mortality rates. Critical care insider 2007, 10-3.
 44. *Angus D, Abraham E.* Intensive insulin therapy in critical illness. When is the evidence enough? Am J Respir Crit Care Med 2005, 172: 1358-9.
 45. *Devos P, Preiser JC.* Is it time for implementation of tight glycaemic control by intensive intensive insulin therapy in every ICU? Crit Care 2006, 10: 130-1.
 46. *Goldberg P, Siegel M, Sherwin R, et al.* Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive unit. Diabetes Care 2004, 27: 461-7.
 47. *Μαστροκώστας Α, Γκριζιώτη Μ, Βασιλείου Β.* Εφαρμογή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού πρωτοκόλλου χορήγησης ινσουλίνης σε μικτή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Νοσηλευτική 2008, 47: 232-239.

Αλληλογραφία:

Μ. Γκριζιώτη
Βασιλικά
570 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

M. Griziotti
Vasilika
570 06 Thessaloniki
Greece

Εφαρμογή, αξιολόγηση και συσχέτιση με διάφορους παράγοντες του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (HQLQ) στη χρόνια ηπατίτιδα C

Ε. Σινάκος, Ε. Γιγή, Β. Τσάπας, Θ. Λάλλα, Α. Μπέλλου,
Α. Σούκια, Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή

Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η λοιμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι πλέον γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει μια σειρά νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, παρά το γεγονός ότι θεωρείται ασυμπτωματική νόσος στα αρχικά στάδια. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση του επιπέδου της ποιότητας ζωής των Ελλήνων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με αυτό υγιών μαρτύρων με τη χρήση ενός ειδικού ερωτηματολογίου και η συσχέτιση της ποιότητας ζωής με δημογραφικούς και εργαστηριακούς παράγοντες. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 99 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και 91 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής HQLQ σε ελληνική μετάφραση. Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας του ερωτηματολογίου HQLQ πραγματοποιήθηκε με τη σύγκριση των τεσσάρων δεικτών του ειδικού αυτού ερωτηματολογίου με τις 8 γνωστές κλίμακες του ερωτηματολογίου SF-36, που αποτελεί τμήμα του HQLQ. Οι τιμές ποιότητας ζωής των ασθενών της μελέτης ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες των υγιών σε όλες τις κλίμακες που συ-

γκρίθηκαν. Κατόπιν πραγματοποιήθηκε συσχέτιση των τιμών των ασθενών στις δώδεκα κλίμακες του ερωτηματολογίου HQLQ με διάφορους παράγοντες. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μετρίου βαθμού της κλίμακας γενικής υγείας (general health, GH) με το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών και θετική συσχέτιση της κλίμακας ψυχικής υγείας (mental health, MH) με την ηλικία. Στην πολλαπλή γραφική παλίνδρομη ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών, η ηλικία και ο βαθμός της ίνωσης στη βιοψία ήπατος επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Συμπερασματικά το ερωτηματολόγιο HQLQ έχει την απαιτούμενη αξιοπιστία για τη μελέτη της ποιότητας ζωής των Ελλήνων ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών και η ηλικία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που επιδρούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C.

Ελλην Iatpr 2009, 75: 65 - 73.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η HCV λοιμωξη είναι δυνατό να διαδράμει ασυμπτωματικά στα αρχικά στάδια. Εντούτοις, έχει διαπιστωθεί σχετικά πρόσφατα ότι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C εμφανίζουν χαμηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, όπως επίσης και ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία σχετίζεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής^{1,2}.

Επιπλέον, η εγκεκριμένη θεραπεία για τη χρόνια ηπατίτιδα C με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ωματαβιδίνη προκαλεί ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών και συχνά επηρεάζει την ψυχική σφαίρα δημιουργώντας μεταβολές στη διάθεση, μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης και του libido, κατάθλιψη, μέχρι και αυτοκαταστροφικές τάσεις^{3,4}.

Η ευρύτητα και η πολυπλοκότητα της έννοιας «ποιότητα ζωής» και η επιστημονική αναγκαιότητα αντικειμενικής καταγραφής οδήγησαν τους ερευνητές στην ανάπτυξη μεθόδων ποσοτικής μετρησης της ποιότητας ζωής και των μεταβολών της. Τα εργαλεία αυτά εξελίχθηκαν με την πάροδο των ετών από κλίμακες γενικής αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε εξειδικευμένα ερωτηματολόγια αυτοξιολόγησης.

Τα ηπατικά νοσήματα επηρεάζουν πολύπλευρα την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life, HRQoL), όπως ορίζεται ορθότερα η ποιότητα ζωής στην κλινική ιατρική. Η γενική τάση, όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, είναι ότι τα χρόνια νοσήματα του ήπατος επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών⁵. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια για τα νοσήματα αυτά είναι το Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), το Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) και το Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDOL). Από αυτά το πρώτο είναι ειδικό ερωτηματολόγιο για την ιογενή ηπατίτιδα, ενώ τα άλλα δύο αποτελούν γενικά ερωτηματολόγια για ηπατικά νοσήματα. Στην Ελλάδα δεν υπήρχε μέχρι τώρα πιστοποιημένη μετάφραση ειδικού ερωτηματολογίου για τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, γεγονός που δημιουργούσε σημαντικό κενό στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη μεταφράσθηκε με ειδικό τρόπο το ερωτηματολόγιο HQLQ από τα Αγγλικά στα Ελληνικά, αξιολογήθηκε η αξιοπιστία και πραγματοποιήθηκε με βάση τα στοιχεία του ερωτηματολογίου 1) σύγκριση της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με υγείες μάρτυρες και 2) συσχέτιση της ποιότητας ζωής με δημιογραφικούς (ηλικία, φύλο), εργαστηριακούς (ALT, HCV-RNA, γονότυπο του ιού) και άλλους παράγοντες όπως το ιστολογικό στάδιο, τον τρόπος απόκτησης της λοιμωξης και το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 99 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και 91 υγείες μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς εξετάσθηκαν στα πλαίσια του εξωτερικού ιατρείου του Ηπατολογικού Τμήματος της Β' Παθολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ. στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο και συμπλήρωσαν οικειοθελώς και μετά από ενημέρωση τους για το σκοπό της μελέτης, το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής HQLQ.

Όλοι οι ασθενείς είχαν antiHCV (+)/HBsAg (-) και HCV-RNA (+) και δεν είχαν λάβει αντική θεραπεία στο

παρελθόν, ενώ όλοι οι υγείες μάρτυρες ήταν antiHCV(-)/HBsAg (-). Για τον προσδιορισμό του HCV-RNA χρησιμοποιήθηκε η μεθόδος PCR (Combas Amplicor HCV και Amplicor HCV Monitor – ROCHE Diagnostics). Κανένας από τους ασθενείς δεν έπασχε από άλλο χρόνιο νόσημα, που ενδεχομένως θα επηρέαζε την ποιότητα ζωής του και κανένας δεν είχε κίρρωση του ήπατος.

Η εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε λεπτομερή λήψη του ιστορικού με ιδιαίτερη έμφαση στον τρόπο απόκτησης της λοιμωξης και στο πιθανό ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών στο παρελθόν. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποτελούνταν από πλήρεις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, καθώς και από έλεγχο του πρηκτικού τους μηχανισμού. Επίσης, οι ασθενείς ελέγχονταν για την παρουσία στον ορό του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας B και των αντισωμάτων έναντι του ιού της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV). Τέλος, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε προσδιορισμός του γονότυπου του HCV (INNOLIPA, Bayer Diagnostics), ενώ 61/99 ασθενείς υποβλήθηκαν, με τη σύμφωνη γνώμη τους, σε βιοψία ήπατος. Για τον προσδιορισμό της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και του σταδίου της ίνωσης χρησιμοποιήθηκε το τροποποιημένο σύστημα αξιολόγησης κατά Knodell. Το σύστημα αυτό εκτιμά την ίνωση σε μια αριθμητική κλίμακα από 0 έως 4, με το στάδιο 0 να αντιπροσωπεύει την απουσία ίνωσης και το στάδιο 4 την κίρρωση⁶.

Για τον προσδιορισμό του δείκτη μάζας σώματος χρησιμοποιήθηκε ο τύπος:

$$\text{BMI} = \text{Βάρος σώματος (kg)} / \text{Υψος}^2 (\text{m})$$

Ος πρώην χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών (Intravenous Drug Users, IVDU) χρακτηρίσθηκαν οι ασθενείς που ανέφεραν χρήση ουσιών στο παρελθόν και που είχαν αποχή από τη χρήση για τουλάχιστον 3 μήνες.

Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου γινόταν παρουσία ενός από τους θεράποντες ιατρούς, χωρίς όμως οποιαδήποτε παρέμβαση στις απαντήσεις των ασθενών.

Ερωτηματολόγιο HQLQ

Το ερωτηματολόγιο HQLQ είναι ένα ειδικό ερωτηματολόγιο σχεδιασμένο για ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα. Δημιουργήθηκε με σκοπό να αυξήσει την ευαισθησία των γενικών ερωτηματολογίων για την ανίχνευση των επιδράσεων στην ποιότητα ζωής, που σχετίζονται αποκλειστικά με τις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες. Αποτελείται από δεκαεπτά ερωτήσεις και χωρίζεται σε δύο βασικά μέρη, το κλασικό γενικό ερωτηματολόγιο SF-36 με 8 κλίμακες αξιολόγησης και ένα επιπλέον πλέγμα εξι έρωτήσεων, που αξιολογείται χωριστά με 4 επιπλέον κλίμακες αξιολόγησης. Οι ερωτήσεις αυτές ελέγχουν πυχές της γενικής υγείας, που δεν ελέγχονται με το SF-36, καθώς και πιθανές άμεσες επιπτώσεις της ηπατίτιδας στους ασθενείς.

Για τη διεξαγωγή της μελέτης εξασφαλίστηκε η άδεια χρήσης (license) της αναθεωρημένης έκδοσης του ερωτηματολογίου SF-36 (SF-36-v2™ Health Survey) στα ελληνικά από την εταιρεία QualityMetric Inc., Lincoln U.S.A., που κατέχει τα πνευματικά δικαιώματα (copyright).

Η αξιολόγηση του ερωτηματολογίου έγινε σε 12 κλίμακες με ελάχιστη βαθμολογία το 0 και μέγιστη το 100. Οι οκτώ πρώτες είναι οι γνωστές κλίμακες αξιολόγησης του ερωτη-

ματολογίου SF-36 ως εξής:

- Σωματική λειτουργικότητα (Physical Functioning, PF)
 - Σωματικός ρόλος (φυσική κατάσταση) (Role Physical, RP)
 - Σωματικός πόνος (Bodily Pain, BP)
 - Γενική υγεία (General Health, GH)
 - Ζωτικότητα (Vitality, VT)
 - Κοινωνική λειτουργικότητα (Social Functioning, SF)
 - Συναισθηματικός ρόλος (Role Emotional, RE)
 - Ψυχική υγεία (Mental Health, MH).
- Οι υπόλοιπες τέσσερις είναι οι κλίμακες, που αξιολογούν την ειδική επίδραση της ηπατίτιδας στην ποιότητα ζωής των ασθενών και είναι οι εξής:
- Αγχος για την υγεία (Health Distress, HD)
 - Ευεξία (Positive Well-Being, PWB)
 - Περιορισμοί λόγω της ηπατίτιδας (Hepatitis Limitations, HLIM)
 - Αγχος για την υγεία σχετικό με την ηπατίτιδα (Hepatitis Health Distress, HHD).

Στατιστική ανάλυση

Για τα τον έλεγχο της αξιοπιστίας των τεσσάρων δεικτών (HD, PWB, HLIM, HHD) του ειδικού ερωτηματολογίου HQLQ σε ότι αφορά στην αποτύπωση της ποιότητας ζωής των ασθενών του δεύματος της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμούς και συνολικά οι διαδικασίες εξέτασης-επανεξέτασης (test-retest), αξιοπιστίας των δύο ημίκλαστων (split-half reliability) και ο συντελεστής άλφα (coefficient alpha).

Η σύγκριση των μέσων δρών των τιμών ποιότητας ζωής στις οκτώ υποκλίμακες του ερωτηματολογίου SF-36 μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων έγινε με τη στατιστική μέθοδο Student t test. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 95% (δηλαδή θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά εκείνα τα ευρήματα για τα οποία το $p < 0,05$).

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η ύπαρξη πιθανών κατά ζεύγη συσχετίσεων των τιμών των ασθενών στις δώδεκα κλίμακες του ερωτηματολογίου HQLQ με τους παρακάτω παραγόντες: Ηλικία, φύλο, επίπεδα ALT και RNA, γονότυπος του ιού, στάδιο ίνωσης, τιμή BMI, και ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών. Χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες του Pearson και Spearman, αποκλείοντας τις ψευδοπιθανότητες με τη μέθοδο των Larzelere και Mulaik (αποκλείσθηκε η προσέγγιση κατά Bonferroni λόγω έλλειψης εναυσθησίας). Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, για να διερευνηθεί η επίδρασή τους στους δείκτες βαθμολόγησης. Στο στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε εισήχθησαν κατά βήματα και ταυτόχρονα οι παραπάνω παραγόντες σε συνδυασμούς με βάση κλινικά και στατιστικά κριτήρια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Μετάφραση του HQLQ

Οι εξής ερωτήσεις του δεύτερου τμήματος του ερωτηματολογίου HQLQ μεταφράσθηκαν στα ελληνικά με ειδική διαδικασία, που υποδείχθηκε από την ίδια εταιρεία, που είναι κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων και του HQLQ, και η οποία είναι σύμφωνη και με την προτεινόμενη διεθνώς διαδικασία μετάφρασης ερωτηματολογίων⁷.

Έτσι, αρχικά έγινε μετάφραση των εξιν αυτών ερωτήσεων στα ελληνικά από δύο Έλληνες μεταφραστές, που είχαν άνεση στη χρησιμοποίηση της αγγλικής γλώσσας. Οι δύο μεταφράσεις που προέκυψαν συγκρίθηκαν μεταξύ τους και έγινε ένας συμβιβασμός μεταξύ των τυχόν διαφορών τους. Στη συνέχεια ένας Αγγλος μεταφραστής, που δε γνώριζε το αρχικό κείμενο των εξιν ερωτήσεων στα αγγλικά, μετέφρασε «ανάποδα» το κείμενο που προέκυψε από την προηγούμενη διαδικασία από τα ελληνικά στα αγγλικά. Ένα τρίτο άτομο συνέκρινε κατόπιν κάθε ερωτήμα αυτής της, προερχόμενης από την αρχική, αντίστροφης μετάφρασης με το πρωτότυπο και ετοίμασε μια γραπτή αναφορά όλων των διαφορών τους. Η όλη διαδικασία είχε το σκοπό η αρχική και η αντίστροφη μετάφραση να ανταποκρίνονται με ακρίβεια στο περιεχόμενο και στο νόημα του πρωτότυπου. Μετά το τέλος της μετάφρασης και πριν την έναρξη της συμπλήρωσης από τους ασθενείς, μεσολάβησε ένα στάδιο δοκιμής του σε τρεις εθελοντές ασθενείς για να ελεγχθεί κατά πόσο είναι κατανοητό από αυτούς και επίσης να καθορισθεί ο απαιτούμενος χρόνος για τη συμπλήρωσή του.

Στο τέλος του άρθρου παρατίθενται οι μεταφρασμένες ερωτήσεις του ερωτηματολόγιου HQLQ στην τελική τους μορφή έτσι, όπως χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

2. Αξιολόγηση του HQLQ

Η αξιολόγηση του μεταφρασμένου ερωτηματολογίου έγινε μέσω του ελέγχου της αξιοπιστίας των τεσσάρων επιπλέον του SF-36 δεικτών (HD, PWB, HLIM, HHD) του HQLQ σε ότι αφορά στην αποτύπωση της ποιότητας ζωής των ασθενών του δεύματος της μελέτης. Για το σκοπό αυτό, συγκρίθηκαν οι τέσσερις παραπάνω δείκτες με τις 8 γνωστές κλίμακες του ερωτηματολογίου SF-36, το οποίο είναι ήδη πιστοποιημένο στη χώρα μας⁸. Χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμούς και συνολικά οι διαδικασίες εξέτασης-επανεξέτασης (test-retest), αξιοπιστίας των δύο ημίκλαστων (split-half reliability) και ο συντελεστής άλφα (coefficient alpha). Τα αποτελέσματα μας ($r=0,842$, Spearman-Brown coefficient=0,914 – Gutmann coefficient=0,914, Cronbach's alpha=0,917) αναδεικνύουν υψηλή αξιοπιστία των τεσσάρων δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν και αποδεικνύουν στατιστικά τη συνολική αξιοπιστία του μεταφρασμένου ερωτηματολογίου HQLQ.

3. Σύγκριση των τιμών της ποιότητας ζωής μεταξύ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και των υγιών

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι εργαστηριακές παραμέτροι των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Οι υγιείς εμφάνιζαν ανάλογα δημογραφικά χαρακτηριστικά με μέσο όρο ηλικίας $37,1 \pm 9,4$ έτη και αναλογία φύλου (Α/Θ) 63/28.

α) Οι υγιείς δεν συμπλήρωσαν τις ερωτήσεις που απευθύνονταν σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C και κατά συνέπεια για τη σύγκριση αυτή δεν χρησιμοποιήθηκαν οι ειδικές κλίμακες του ερωτηματολογίου HQLQ. Οι τιμές των ασθενών ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες των υγιών σε όλες τις κλίμακες του SF-36 (Πίν. 2). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις κλίμακες του σωματικού ρόλου ($p=0,025$), της γενικής υγείας ($p=0,004$), της κοινωνικής λειτουργικότητας ($p=0,027$), και του συναισθηματικού ρόλου ($p=0,001$).

β) Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε συσχέτιση κατά ζεύγη των τιμών των ασθενών στις δώδεκα κλίμακες του ερωτηματολογίου HQLQ με τους παρακάτω παράγοντες: ηλικία, φύλο, επίπεδα ALT (απόλυτη τιμή και κατά ομάδες με φυσιολογικές και μη φυσιολογικές τρανσαμινάσες), επίπεδα RNA, γονότυπος του ιού, στάδιο ίνωσης, τιμή BMI, και ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μετρόιου βαθμού της κλίμακας γενικής υγείας με το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών ($r = -0,339$, $p=0,001$) και θετική συσχέτιση της κλίμακας ψυχικής υγείας με την ηλικία ($r=0,337$, $p=0,001$). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις οι πρώην χρήστες ναρκωτικών ουσιών (IVDU) εμφάνιζαν χαμηλότερο επίπεδα

Πίνακας 1. Δημογραφικά – εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών

N	99
Ηλικία (έτη)	$35,9 \pm 11,5$
Φύλο (άρρεν / θήλυ)	64 / 35
ALT (IU/ML)	$102,1 \pm 96,6$
HCV-RNA (IU/ML)	$2.346.064 \pm 8.013.688$
Γονότυπος (1 / μη-1)	37 / 62
Στάδιο ίνωσης (<2 / ≥2)	38/61 (63,3%) / 23/61 (37,7%)
Δείκτης μάζας σώματος	$24,6 \pm 3,7$
Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών	63/99 (63,6%)

Οι τιμές αντιστοιχούν σε μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (Standard Deviation)

Πίνακας 2. Τιμές των κλίμακων του ερωτηματολογίου SF-36 υγιών και ασθενών

Κλίμακες	N	M.O.	S.D.	p-value
PF	Υγιείς	91	88,40	12,92
	Ασθενείς	99	88,03	18,760 NS
RP	Υγιείς	91	85,43	23,88
	Ασθενείς	99	76,01	33,10 0,025
BP	Υγιείς	91	75,10	22,24
	Ασθενείς	99	73,17	25,31 NS
GH	Υγιείς	91	64,92	19,27
	Ασθενείς	99	56,18	22,18 0,004
VT	Υγιείς	91	61,15	14,72
	Ασθενείς	99	59,54	22,58 NS
SF	Υγιείς	91	74,72	19,09
	Ασθενείς	99	67,36	26,08 0,027
RE	Υγιείς	91	84,61	26,90
	Ασθενείς	99	66,66	36,57 0,001
MH	Υγιείς	91	59,56	14,46
	Ασθενείς	99	55,87	22,28 NS

πεδο «γενικής υγείας» από τους μη χρήστες, ενώ όσο αύξανε η ηλικία των ασθενών βελτιωνόταν η «ψυχική υγεία» τους.

γ) Τέλος διενεργήθηκε πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, για να διερευνηθεί η επίδραση των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων στους δείκτες της βαθμολόγησής μας. Στο στατιστικό μοντέλο σημαντική επίδραση έχουν τα εξής:

1. Το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών στην υποκλίμακα του σωματικού πόνου (BP) ($p=0,003$, $R=0,351$) και στην υποκλίμακα της γενικής υγείας (GH) ($p=0,002$, $R=0,462$).

2. Η ηλικία στην υποκλίμακα της ζωτικότητας (VT) ($p=0,036$, $R=0,26$) και στην υποκλίμακα της ψυχικής υγείας (MH) ($p=0,004$, $R=0,351$).

3. Ο βαθμός της ίνωσης στη βιοψία ήπατος στην υποκλίμακα του άγχους για την υγεία (HD) ($p=0,03$, $R=0,324$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχει καταστεί τα τελευταία χρόνια, τουλάχιστον στο επίπεδο των κλινικών μελετών, απαραίτητο στοιχείο της συνολικής εκτίμησης των ασθενών, όπως άλλωστε συμβαίνει γενικότερα στην ιατρική σήμερα. Το γενικό συμπέρασμα από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας είναι ότι η χρόνια ηπατίτιδα C, όπως και οι υπόλοιπες ηπατοπάθειες, επιδρούν αρνητικά στο επίπεδο της ποιότητας ζωής των ασθενών⁵. Τα τελευταία χρό-

νια μάλιστα συλλέγονται συνεχώς νέα επιστημονικά δεδομένα για άμεση εμπλοκή του HCV στην εγκεφαλική λειτουργία, που έχει σαν συνέπεια έκπτωση των νοητικών λειτουργιών των ασθενών⁹⁻¹³.

Στην Ελλάδα, η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη για την καταγραφή της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με τη χρησιμοποίηση του ερωτηματολογίου SF-36 έδειξε ότι αυτή είναι χαμηλότερου επιπέδου συγκριτικά με αυτή του υγιούς πληθυσμού, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας¹⁴. Μέχρι τώρα υπήρξε μία μόνο πρόδρομη μελέτη με τη χοήση ειδικού ερωτηματολογίου για ιογενείς ηπατίτιδες, του HQLQ, σε μικρό αριθμό ασθενών και χωρίς αξιολόγηση της μετάφρασης του ερωτηματολογίου¹⁵.

Τα παραπάνω δεδομένα και η απουσία ανάλογων μελετών στον ελληνικό πληθυσμό αποτέλεσαν το κίνητρο για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης. Σκοπός της ήταν η μετάφραση στα ελληνικά με ειδική διαδικασία του HQLQ η αξιολόγησή του και στη συνέχεια η σύγκριση του επιπέδου της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C πριν λάβουν θεραπεία με αυτό υγιών μαρτύρων και η συσχέτιση με δημιογραφικούς, εργαστηριακούς και άλλους παράγοντες.

Η διαδικασία της μετάφρασης που ακολουθήθηκε στη μελέτη μας ήταν αυτή που διεθνώς ακολουθείται για τη μετάφραση ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής. Ο έλεγχος της αξιοπιστίας του μεταφρασμένου κειμένου πραγματοποιήθηκε με σύγκριση των τεσσάρων δεικτών (HD, PWB, HLIM, HHD) του HQLQ με τις 8 γνωστές κλίμακες του ερωτηματολογίου SF-36. Τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης κατέδειξαν τη στατιστικά υψηλή αξιοπιστία των τεσσάρων δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν και κατά συνέπεια τη συνολική αξιοπιστία της ελληνικής έκδοσης του HQLQ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ως προς τη σύγκριση της ποιότητας ζωής ασθενών και υγιών είναι σύμφωνα με το σύνολο σχεδόν της βιβλιογραφίας¹⁶⁻³¹. Ειδικότερα, οι ασθενείς της μελέτης μας εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις κλίμακες του σωματικού ρόλου ($p=0,025$), της γενικής υγείας ($p=0,004$), της κοινωνικής λειτουργικότητας ($p=0,027$), και του συναισθηματικού ρόλου ($p=0,001$). Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 15 εργασιών, η οποία είχε ως σκοπό τη συγκεντρωτική παρουσίαση των σχετικών δημοσιεύσεων, αναφέρεται ότι οι μεγαλύτερες μειώσεις στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς παρατηρούνται στους τομείς του σωματικού ρόλου, της γενικής υγείας

και του συναισθηματικού ρόλου, όπως ακριβώς και στους ασθενείς μας¹⁷.

Η επίδραση της HCV λοίμωξης στην ποιότητα ζωής έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητη από τη βαρούτητα της ηπατικής βλάβης³². Έτσι σχετικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση του επιπέδου ποιότητας ζωής των ασθενών με το επίπεδο της ALT και του HCV-RNA, το γονότυπο του ιού ή την ιστολογική εικόνα, εκτός από τους ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση, οι οποίοι εμφανίζουν σαφώς μεγαλύτερη ελάττωση της ποιότητας ζωής τους^{1,16,24,33}. Βέβαια, στη λεπτομερέστερη ίσως μελέτη αυτού του είδους καταγράφονται τέτοιες συσχετίσεις με αρκετούς παράγοντες (κυρίως με το φύλο και το BMI, αλλά ασθενέστερα και με την ALT, το HCV-RNA και την ιστολογική εικόνα), οι οποίες δύνανται λιγότερο σημαντικές, όταν συμπεριληφθεί στη στατιστική ανάλυση το ιστορικό κατάθλιψης των ασθενών που ενδεχομένως προϋπήρχε²³.

Αντίθετα με τις παραπάνω μελέτες στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο βαθμός της ηπατικής ίνωσης επηρεάζει το άγχος των ασθενών για την υγεία τους, που είναι μια κλίμακα του ειδικού ερωτηματολογίου. Το εύρημα αυτό επιβάλλει την περαιτέρω ανάλυσή του σε μελέτες, που ενδεχομένως θα συμπεριλάβουν και κιρρωτικούς ασθενείς, μιλονότι η κατανομή του σταδίου ίνωσης στους ασθενείς της παρούσας μελέτης (38% με στάδιο ≥ 2 , αλλά μόνο 3 ασθενείς με στάδιο 3) περιορίζει τη σημασία του. Οι δύο παράγοντες, που καθαρά επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών της παρούσας μελέτης, είναι το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών και η ηλικία. Παρομοίως αναφέρεται σε άλλες μελέτες ότι οι ασθενείς με ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών έχουν χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής¹⁸. Το εύρημα αυτό πάντως δεν είναι σταθερό σε όλες τις μελέτες, ενδεχομένως λόγω της διακοπής της χοήσης εκ μέρους των ασθενών αρκετό διάστημα πριν από τη διεξαγωγή των μελετών¹⁹. Αντίθετα, στην παρούσα μελέτη οι πρώην χρήστες ναρκωτικών ουσιών εμφάνισαν χαμηλότερο επίπεδο γενικής υγείας και σημαντικές διαφορές στην αντίληψη του σωματικού πόνου. Τα ευρήματα αυτά αποκτούν ιδιαίτερη αξία λόγω του υψηλού ποσοστού χρηστών ναρκωτικών ουσιών (64%), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, και του μικρού χρόνου διακοπής της χοήσης ουσιών των ασθενών της παρούσας μελέτης (στους περισσότερους περίπου 10 μήνες). Ενδιαφέροντα είναι και τα ευρήματα σχετικά με την επί-

δραση της ηλικίας, καθώς δεν υπάρχουν ανάλογες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Η ηλικία των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη της αντικής αγωγής όχι μόνο λόγω πιθανών συνοδών νόσων, αλλά και γιατί έχει ανεξάρτητη επίδραση σε τομείς της σωματικής και ψυχικής υγείας των ασθενών.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χρησιμοποίηση ενός ειδικού ερωτηματολογίου για ιογενείς ηπατίτιδες αποτέλεσε μια πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης. Η χρησιμοποίηση ενός τέτοιου ερωτηματολογίου δεν αναμενόταν να αλλάξει την ουσία των αποτελεσμάτων, αλλά να ανιχνεύσει πτυχές της ποιότητας ζωής των ασθενών που δεν ανιχνεύονται με τα γενικά ερωτηματολόγια, όπως διαπιστώθηκε και σε άλλες μελέτες^{2,16,23}. Αξίζει να τονισθεί επίσης ότι οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν δεν επιλέχθηκαν βάσει ειδικών κριτηρίων, εκτός από τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη, που περιγράφηκαν πιο πάνω. Έτσι η μελέτη αντανακλά την καθημερινή κλινική πρακτική, με αποτέλεσμα τα ευρήματά της να αποκτούν δυνατότητα εφαρμογής σε άλλες ομάδες ασθενών.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η χρησιμοποίηση της σταθμισμένης μετάφρασης στα ελληνικά του ειδικού ερωτηματολογίου HQLQ μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα στη χώρα μας, ώστε να βελτιωθεί η ολιστική προσέγγιση αυτών των ασθενών. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν ειδική μέριμνα για τους χρήστες ναρκωτικών ουσιών και τους ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς διαπιστώθηκε ότι η ποιότητα ζωής αυτών των ομάδων ασθενών επηρεάζεται ανεξάρτητα από τη χρόνια ηπατίτιδα C.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο HQLQ που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη

12. Σε σύγκριση με το συνηθισμένο επίπεδο κοινωνικής σας δραστηριότητας, έχει η κοινωνική σας δραστηριότητα κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες μειωθεί, έμεινε η ίδια, ή αυξήθηκε, εξαιτίας κάποιας μεταβολής στη φυσική ή συναυσθηματική σας κατάσταση;

(κυκλώστε ένα)

Πολύ λιγότερο κοινωνικά ενεργός από πριν	1
Κάπως λιγότερο κοινωνικά ενεργός από πριν	2
Περίπου το ίδιο κοινωνικά ενεργός με πριν	3
Κάπως περισσότερο κοινωνικά ενεργός από πριν	4
Πολύ περισσότερο κοινωνικά ενεργός από πριν	5

13. Σε σύγκριση με συνομηλίκους σας, ήταν οι κοινωνικές σας δραστηριότητες περιορισμένες εξαιτίας της φυσικής σας κατάστασης ή των συναυσθηματικών σας προβλημάτων κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

(κυκλώστε ένα)

Πολύ περισσότερο περιορισμένες από άλλους	1
Κάπως περισσότερο περιορισμένες από άλλους	2
Περίπου ίδιες από άλλους	3
Κάπως λιγότερο περιορισμένες από άλλους	4
Πολύ λιγότερο περιορισμένες από άλλους	5

14. Πόσες φορές κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες (κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

Συνέχεια	Τις περισσότερες φορές	Αρκετές φορές	Κάποιες φορές	Λίγες φορές	Καθόλου
A. Νιώσατε να χάνετε το θάρρος σας λόγω των προβλημάτων της υγείας σας;	1	2	3	4	5
B. Νιώσατε να σας καταβάλουν τα προβλήματα της υγείας σας;	1	2	3	4	5
Γ. Ήταν η υγεία σας μια ανησυχία στη ζωή σας;	1	2	3	4	5
Δ. Απελπιστήκατε από την υγεία σας;	1	2	3	4	5

15. Πόσες φορές κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες (κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

Συνέχεια	Τις περισσότερες φορές	Αρκετές φορές	Κάποιες φορές	Λίγες φορές	Καθόλου
A. Γενικά απολαύσατε τα πράγματα που κάνατε;	1	2	3	4	5
B. Ήταν η καθημερινή σας ζωή γεμάτη από πράγματα που σας ενδιέφεραν;	1	2	3	4	5
Γ. Νιώσατε κεφάτος, ξένοιαστος;	1	2	3	4	5
Δ. Ήταν η ζωή μια υπέροχη εμπειρία για σας;	1	2	3	4	5

ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ**16. Πόσες φορές κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες... η ηπατίτιδα περιόρισε;**

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

Συνέχεια	Τις περισσότερες φορές	Αρκετές φορές	Κάποιες φορές	Λίγες φορές	Καθόλου
A. Τις καθημερινές σας φυσικές δραστηριότητες, όπως το περπάτημα ή το ανέβασμα σκάλας, το κουβάλημα των ψώνιων ή τη συμμετοχή σας σε σπορ;	1	2	3	4	5
B. Την καθημερινή σας εργασία έξω από το σπίτι και τη δουλειά στο σπίτι;	1	2	3	4	5
Γ. Τις συνηθισμένες κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονες ή άλλες ομάδες;	1	2	3	4	5

17. Πόσες φορές κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

Συνέχεια	Τις περισσότερες φορές	Αρκετές φορές	Κάποιες φορές	Λίγες φορές	Καθόλου
A. Χάσατε το κουράγιο σας εξαιτίας της ηπατίτιδας;	1	2	3	4	5
B. Νιώσατε να σας καταβάλει η ηπατίτιδα;	1	2	3	4	5
Γ. Ήταν η ιδέα ότι πάσχετε από ηπατίτιδα μια ανησυχία στη ζωή σας	1	2	3	4	5
Δ. Νιώσατε απελπισμένος εξαιτίας της ηπατίτιδας;	1	2	3	4	5

ABSTRACT

Sinakos E, Gigi E, Tsapas V, Lalla T, Bellou A, Soukja A, Raptopoulou-Gigi M. Translation, validation and application of the disease specific for viral hepatitis quality of life questionnaire HQLQ. *Hell Iatr 2009, 75:* 65-73.

Hepatitis C viral (HCV) infection can cause a series of neuropsychiatric symptoms, prior to liver cirrhosis. The aim of this study was to compare health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic HCV and in healthy controls, using a disease-specific questionnaire, and to identify possible interactions of demographic characteristics and laboratory findings. Ninety-nine patients with chronic HCV and 91 healthy controls were enrolled in this study. All patients completed the HQLQ questionnaire, which was translated into Greek. The reliability of the translated HQLQ questionnaire was examined, by comparing the four translated HQLQ scales with the well-known 8 scales of the SF-36 questionnaire, which is a part of the HQLQ. Patients' quality of life was found to be inferior to healthy controls in all the SF-36 scales. Furthermore, we found a significant negative correlation between a history of drug abuse and patients' scores in general health (GH), and a positive correlation between age and mental health (MH). Multiple linear regression analysis showed that a history of drug abuse, age and hepatic fibrosis have a negative impact on patient HRQoL. In conclusion, the translated HQLQ questionnaire shows adequate reliability for the study of quality of life in Greek patients with chronic hepatitis C. A history of drug abuse and age, independently affect quality of life in these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bonkovsky H, Wooley JM and the Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999, 29: 264-70.
2. Ware Jr J, Bayliss M, Mannocchia M, Davis G, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology* 1999, 30: 550-5.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon α2b plus ribavirin compared with interferon α2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001, 358: 958-65.
4. Fried MW, Shiffmann ML, Reddy R, et al. Peginterferon α2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347: 975-82.
5. Martin L, Sheridan M, Younossi ZM. The impact of liver disease on Health-related Quality of Life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Reports* 2002, 4: 79-83.
6. Brunt E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and beyond. *Hepatol* 2000, 31: 241-6.
7. Fayers P, Machin D. Ποιότητα Ζωής: αξιολόγηση, ανάλυση και ερμηνεία. (μετάφρ.: Άλτα Πανέρα). University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006.
8. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res* 2005, 14: 1433-8.
9. Forton D, Allsop J, Cox J, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005, 19: 53-63.
10. Forton D, Thomas H, Murphy C, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatol* 2001, 35: 433-9.
11. Hilsabeck R, Perry W, Hassanein T. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol* 2002, 35(2): 440-6.
12. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004, 41: 845-51.
13. Laskus T, Radkowski M, Adair D, Wilkinson J, Scheck A, Rakela J. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS* 2005, 19: 140-4.
14. Υφαντόπουλος Γ, Πιεροάκος Γ, Ζανάκης Β. Ποιότητα ζωής ασθενών με ηπατίτιδα C. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001, 18: 288-96.
15. Κιτσάνου Μ, Χριστοδούλου Δ, Κατσάνος Κ, Ζερβού Ε, Μπαλταγιάννης Γ, Τσιάνος Ε. Ποιότητα ζωής και χρόνια ηπατίτιδα C: Μια πρόδοση μελέτη. Τόμος εισηγήσεων 7ης Ημερίδας για την Ηπατίτιδα C, Αθήνα 2000. Εκδ.: Σ.Ι. Χατζηγιάννης: 157-68.
16. McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001, 34: 140-7.
17. Spiegel B, Younossi Z, Hays R, Revicki D, Robbins S, Kanwall F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005, 41: 790-800.
18. Foster G, Goldin R, Thomas H. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatol* 1998, 27: 209-12.
19. Hussain K, Fontana R, Moyer C, Su G, Sneed-Pee N, Lok A. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 2737-44.
20. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003, 39: 231-8.
21. Bini EJ, Baskies MA, Achkar JM, Maslow MJ. Impact of HIV infection on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C: an unexpected finding [Abstract]. *Hepatol* 2000, 32(Pt 2): 486.

22. Fleming CA, Christiansen D, Nuñes D, et al. Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 572-8.
23. Dan A, Martin L, Crone C, Ong J, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006, 44: 491-8.
24. Miller ER, Hiller JE, Shaw DR. Quality of life in HCV-infection: lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Health* 2001, 25(4): 355-61.
25. Paterson DL, Gayowski T, Wannstedt CF, et al. Quality of life in long-term survivors after liver transplantation: impact of recurrent viral hepatitis C virus hepatitis. *Clin Transplantation* 2000, 14: 48-54.
26. Dalgard O, Egeland A, Skaug K, Vilimas K, Steen T. Health-related quality of life in active injecting drug users with and without chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol* 2004, 39: 74-80.
27. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Argueta JG, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res* 2003, 34: 124-9.
28. Gifford SM, O'Brien ML, Bammer G, Banwell C, Stoove M. Australian women's experiences of living with hepatitis C virus: results from a cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2003, 18: 841-50.
29. Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997, 42: 2482-6.
30. Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002, 37: 349-54.
31. Pojoga C, Dumitrescu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16: 27-31.
32. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi M, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: The impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterology* 2001, 96: 2199-205.
33. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001, 120: 170-8.

Αλληλογραφία:

Εμμ. Κ. Σινάκος
Περδίκα 11Α, Πυλαία
555 35 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Emm. K. Sinakos
Perdika 11A, Pilea
555 35 Thessaloniki
Greece

Η επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής ατόμων με σχιζοφρένεια

Δ. Μαμελετζή¹, Β. Θεοχάρη¹, Ε. Κουϊδή¹, Δ. Κανδύλης², Χ. Σίπκα¹, Α. Καλτσάτου¹, Γ. Καπρίνης², Α. Δεληγιάννης¹

¹ Εργαστήριο Αθλητιατρικής, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού, ΑΠΘ

² Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της μακροχρόνιας γύμνασης στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με σχιζοφρένεια. Τριάντα ασθενείς ηλικίας $59,6 \pm 14,9$ ετών, διαιρέθηκαν τυχαία σε δύο ισάριθμες ομάδες, στην ομάδα Α, η οποία συμμετείχε σε ένα 18-μηνο πρόγραμμα γύμνασης, και στην ομάδα Β (ελέγχου). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο της λειτουργικής ικανότητας με την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος (6MWT) και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής για την ευχαρίστηση και την ικανοποίηση (Q-LES-Q), στην έναρξη, στο μέσο και στη λήξη της 18-μηνης μελέτης. Κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Στο τέλος της μελέτης μειώθηκε το σωματικό βάρος των ασθενών της ομάδας Α κατά 4,1% ($p < 0,05$). Αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα, μετά από

18 μήνες γύμνασης στην ομάδα Α, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απόστασης που διανύθηκε κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος κατά 44% ($p < 0,05$). Όσον αφορά στους επιμέρους τομείς της ποιότητας ζωής, οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν βελτίωση κατά 20% ($p < 0,05$) στον τομέα της δραστηριότητας, κατά 19% ($p < 0,05$) στα συναισθήματα, κατά 20% ($p < 0,05$) στην εργασία, κατά 51% ($p < 0,05$) στην αναψυχή, κατά 23% ($p < 0,05$) στις κοινωνικές σχέσεις και κατά 15% ($p < 0,05$) στις γενικές δραστηριότητες, από την αρχική στην τελική μέτρηση. Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορούν να συμμετέχουν σε μακροχρόνια προγράμματα γύμνασης, τα οποία συμβάλλουν στην αύξηση της λειτουργικής ικανότητας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Ελλην. Ιατρ. 2009, 75: 74 - 83.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από έντονη αλλοιώση της εξωτερικής και της εσωτερικής πραγματικότητας, η οποία εκδηλώνεται με διαταραχές στην ομιλία, στη σκέψη, στην αντίληψη και στην ψυχοκινητικότητα¹. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν αυξημένη θνητικότητα^{2,3}, η οποία αποδίδεται σε συνοδά νοσήματα όπως η παχυσαρ-

κία⁴, ο σακχαρώδης διαβήτης⁵ και οι αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις^{6,7}.

Τα άτομα με σχιζοφρένεια ζουν κατά μέσο όρο εννέα με δώδεκα έτη λιγότερα από τον υπόλοιπο πληθυσμό, εξαιτίας αρνητικών περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η κακή διατροφή, το υπερβολικό κάπνισμα, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας⁸.

¹¹. Σημαντικά προβλήματα των σχιζοφρενών αποτελούν ή μειωμένη λειτουργική ικανότητα και φυσική επάρκεια, η έλλειψη ισορροπίας και προσανατολισμού στο χώρο, καθώς και η μειωμένη νευροιμική συναρμογή, συγκροτικά με υγιή άτομα και με ασθενείς που πάσχουν από άλλα ψυχιατρικά νοσήματα, με συνέπεια την αδυναμία αυτοεξυπέρτησης και την ανικανότητα να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές δραστηριότητες¹²⁻¹⁴. Η ποιότητα ζωής των ατόμων με χρόνια σχιζοφρενία είναι σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με την ποιότητα ζωής του γενικού πληθυσμού και των ασθενών που πάσχουν από χρόνιες παθήσεις¹⁵⁻¹⁹. Η αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής αφορά την υποκειμενική αντίληψη της συνολικής κατάστασης του ατόμου και της ευημερίας του²⁰⁻²² και στους ασθενείς με χρόνια σχιζοφρενία συνδέεται με τα αρνητικά συμπτώματα της νόσου²³, τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής^{16,18,24}, τη συνολική διάρκεια της ασθένειας²⁵, το χρόνο της διαμονής σε ιδρύματα²⁶, την ηλικία εμφάνισης της νόσου και το λειτουργικό επίπεδο κάθε ασθενούς¹⁶.

Τα τελευταία χρόνια, η ψυχιατρική περίθαλψη των ατόμων με σχιζοφρένεια περιλαμβάνει την ένταξή τους σε ψυχιατρικά προγράμματα αποκατάστασης σε συνδυασμό με τη λήψη εξελιγμένων αντιψυχωτικών φαρμάκων, γεγονός που βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Η συστηματική συμμετοχή των ασθενών με ψυχιατρικά νοσήματα σε προγράμματα άσκησης συμβάλλει στη βελτίωση τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής τους υγείας²⁷⁻³⁰. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι επιφέρει μείωση του άγχους, της κατάθλιψης και της αρνητικής διάθεσης, καθώς και βελτίωση της αυτοεκτίμησής τους^{31,32}. Τα θετικά αυτά αποτελέσματα της άσκησης αποδίδονται κυρίως στην άμεση δράση της στα επίπεδα των νευροπεπτιδίων, όπως των ενδοοφρινών και της σεροτονίνης³³. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η εφαρμογή προγραμμάτων, αερόβιας κυρίως άσκησης, βελτιώνει τη φυσική κατάσταση³⁴ και επιφέρει μείωση του σωματικού βάρους των σχιζοφρενών ασθενών³⁵.

Ωστόσο, δεν έχει εξεταστεί αν οι σχιζοφρενείς μπορούν να συμμετέχουν σε μακροχρόνια προγράμματα άσκησης και ποια είναι η επίδρασή τους στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής τους. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η δυνατότητα εφαρμογής μακροχρόνιου προγράμματος γύμνασης σε υπολειμματικού

τύπου σχιζοφρενείς, καθώς και η επίδρασή του στη λειτουργική ικανότητα και στην αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγμα

Στη μελέτη δέχθηκαν να συμμετάσχουν 48 ασθενείς ηλικίας 23 ως 82 ετών, που έπασχαν από υπολειμματική σχιζοφρενία και διέμεναν στο οικοτροφείο της ΕΨΥΚΑ στο Ν. Ρύσιο Θεσσαλονίκης. Κατά την έναρξη της μελέτης, δύοι υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, εκτίμηση της νοητικής κατάστασης σύμφωνα με την κλίμακα Mini Mental State Examination^{36,37} και ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Από τους παραπάνω ασθενείς αποκλείσθηκαν 6, καθώς παρουσίαζαν κάποια από τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού: πολύ χαμηλή νοητική κατάσταση (σκορ ≤22), ασταθή στηθάγχη, σοβαρή μυοσκελετική πάθηση, αρρώστιμο σακχαρώδη διαβήτη, ενεργό λοιμώξη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση.

Οι 42 ασθενείς, που συμμετείχαν στο πρόγραμμα άσκησης, χωρίστηκαν τυχαία μετά από αλήρωση σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στην ομάδα Α (πειραματική ομάδα) εντάχθηκαν 21 ασθενείς, που ακολούθησαν πρόγραμμα άσκησης συνολικής διάρκειας 18 μηνών, και στην ομάδα Β εντάχθηκαν οι υπόλοιποι 21 ασθενείς, που συνέχισαν τις καθημερινές τους δραστηριότητες και χρησιμεύσαν ως ομάδα ελέγχου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 6 ασθενείς από την ομάδα Α, διέκοψαν το πρόγραμμα άσκησης. Οι τέσσερις από αυτούς δε συμπλήρωσαν ικανοποιητικό αριθμό παρουσιών στη γύμναση και οι δύο διέκοψαν για ιατρικούς λόγους. Από την ομάδα Β, επίσης 6 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τις τελικές μετρήσεις, επειδή 5 από αυτούς μεταφέρθηκαν σε άλλες ψυχιατρικές δομές και 1 δεν προσήλθε στις τελικές μετρήσεις, λόγω σοβαρών ορθοπεδικών προβλημάτων. Τελικά, 30 ασθενείς, 15 από κάθε ομάδα, ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας, η φαρμακευτική αγωγή ήταν σταθερή με άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (90% των ασθενών λάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα).

Μετρήσεις

Στην έναρξη, στο μέσο (9 μήνες) και στο τέλος της μελέτης (18 μήνες), όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος (6-minutes walking test, 6MWT).

Για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας, το 6MWT αποτελεί μια έγκυρη και αξιόπιστη δοκιμασία πεδίου, η οποία δείχνει την ικανότητα του ατόμου να αντεπεξέρχεται στις καθημερινές του δραστηριότητες. Είναι ιδιαίτερα καπάλληλη για ασθενείς, που δεν μπορούν να εκτελέσουν δοκιμασία κόπωσης σε κυκλοεργόμετρο ή δαπεδοεργόμετρο, γιατί παρέχει τη δυνατότητα στον εξεταζόμενο να χρησιμοποιήσει το δικό του ρυθμό³⁸. Οι ασθενείς κλήθηκαν να βαδίσουν, όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση, κινούμενοι πάνω σε ένα διάδρομο μήκους 15 μέτρων για 6 λεπτά³⁹. Το βάδισμά τους έπρεπε να είναι συνεχόμενο και όσο το δυνατό ταχύτερο. Οι οδηγίες που δίνονταν ήταν απλές και κα-

τανοητές και γίνονταν εύκολα αντιληπτές από τους ασθενείς. Η συνεχής ενθάρρυνση των ασθενών και η προφροική ανατροφοδότησή τους κρίθηκε απαραίτητη. Σημειώνεται ότι όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

Παράλληλα κατά την έναρξη, μέση και λήξη της μελέτης έγινε η εκτίμηση των δεικτών της ποιότητας ζωής των ασθενών με το ερωτηματολόγιο εκτίμησης ποιότητας ζωής για την ευχαρίστηση και την ικανοποίηση (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: Q-LES-Q), το οποίο συμπλήρωσαν οι ίδιοι, μετά από οδηγίες και απαραίτητες διευκρινήσεις. Χρησιμοποιήθηκε η ελληνική έκδοση του Q-LES-Q (Jean Endicott, Department of Research Assessment and Training, Unit 123, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10032), που είναι ένα ερωτηματολόγιο που αξιολογεί το βαθμό απόλαυσης και ικανοποίησης που βιώνουν τα άτομα σε διάφορους τομείς της καθημερινής τους ζωής. Αποτελείται από ερωτήσεις που περιλαμβάνουν τους τομείς των δραστηριοτήτων ελεύθερου χρόνου, των ατομικών συνασθημάτων, της εργασίας, της αναψυχής, των κοινωνικών σχέσεων και των γενικών δραστηριοτήτων. Κάθε ερώτηση βαθμολογείται σε κλίμακα 0 έως 5 και δείχνει το βαθμό ικανοποίησης που βίωσε ο ασθενής την προηγούμενη εβδομάδα, αισκάντας τη δραστηριότητα που περιγράφεται στην ερώτηση⁴⁰.

Πρόγραμμα γύμνασης

Η άσκηση της ομάδας Α πραγματοποιούνταν τρεις φορές την εβδομάδα στα ψυχικά κέντρα που διέμεναν οι ασθενείς, σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους, διότι η μεταφορά τους δεν ήταν εφικτή σε ειδικά κέντρα γύμνασης. Οι ασθενείς για πρώτη φορά συμμετείχαν σε τέτοιου είδους πρόγραμμα. Η διάρκεια κάθε συνεδρίας ήταν προοδευτικά αυξανόμενη, αρχίζοντας από τα 30 λεπτά στους πρώτους μήνες της γύμνασης και φτάνοντας στα 60 λεπτά μέχρι το τέλος της μελέτης. Στην έναρξη του προγράμματος, η ένταση των ασκήσεων κυμανόταν στο 60% της μέγιστης προβλεπόμενης για την ηλικία καρδιακής συχνότητας και κατά τη λήξη της μελέτης έφτασε στο 75% αυτής.

Η γύμναση των ασθενών σε κάθε συνεδρία ξεκινούσε με 10 λεπτά προθέρμανση σε κυκλοεργόμετρο με χαμηλή ένταση, που αποσκοπούσε στην καλύτερη προετοιμασία του μυοσκελετικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Αρχικά οι ασθενείς συμμετείχαν σε απλό πρόγραμμα αερόβιου τύπου, χαμηλής και μέτριας έντασης ασκήσεων, κυρίως μέσω μουσικοκινητικής αγωγής διάρκειας 20 λεπτών, εκτελούσαν απλό βάδισμα, άσκηση σε κυκλοεργόμετρο και παιχνίδια με μπάλα. Όλες οι ασκήσεις ήταν απλές και κατανοητές για να μπορούν να συμμετέχουν όλοι οι ασθενείς. Υπήρχαν εναλλαγές και ποικιλία στις ασκήσεις και έτσι υπήρχε ενδιαφέρον από τους ασθενείς. Αργότερα, εντάχθηκαν και παιχνίδια με μπάλα, αθλοπαιδιές και παραδοσιακοί χοροί. Στην αρχή και στο τέλος του προγράμματος γίνονταν διατατικές ασκήσεις, οι οποίες ολοκληρώνονταν με ορθοσωμική γυμναστική για τη σταδιακή επαναφορά όλων των συστημάτων σε συνθήκες ηρεμίας,

Στατιστική ανάλυση

Προσδιορίστηκαν οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των παραμέτρων (μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση) με τις κλασικές μεθόδους της περιγραφικής στατιστικής. Η συγκριτική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση διακύμανσης δύο παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two-way ANOVA). Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS, version 12. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε το $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα φυσικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ηλικία, το βάρος, το ύψος και τα ρεόντα νοσηλείας.

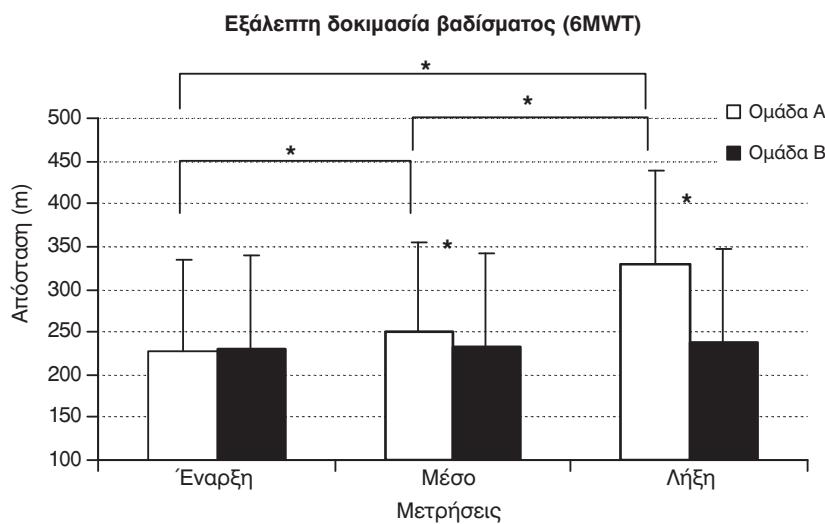
Τα άτομα της ομάδας Α παρουσίασαν μείωση του σωματικού βάρους κατά 4,1% ($p < 0,05$) ανάμεσα στην αρχική και την τελική μέτρηση. Συγκεκριμένα, κατά τη μέση και την τελική μέτρηση είχαν σωματικό βάρος $68,8 \pm 15,5$ kg και $67,7 \pm 14,2$ kg, αντίστοιχα. Αντίθετα, τα άτομα της ομάδας Β εμφάνισαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά 4,9% ($p < 0,05$) ανάμεσα στην αρχική και την τελική μέτρηση. Συγκεκριμένα, κατά τη μέση και την τελική μέτρηση είχαν σωματικό βάρος $70,8 \pm 12,8$ kg και $72,4 \pm 11,6$ kg, αντίστοιχα.

Αναφορικά με την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος (6MWT), κατά την αρχική μέτρηση, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τη διανυόμενη απόσταση. Αντίθετα, κατά τη μέση και την τελική μέτρηση του 6MWT, τα άτομα της ομάδας Α είχαν κατά 11% ($p < 0,05$) και κατά 28% ($p < 0,05$), αντίστοιχα, μεγαλύτερες τιμές από τους ασθενείς της ομάδας Β. Οι ασθενείς της ομάδας Α αύξησαν την απόσταση που διήνυσαν από την αρχική στη μέση μέτρηση κατά 14% ($p < 0,05$), κατά 27% ($p < 0,05$) από τη μέση στην

Πίνακας 1. Φυσικά και κλινικά χαρακτηριστικά των σχιζοφρενών ασθενών κατά την έναρξη του προγράμματος άσκησης

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Ασθενείς (n)	15	15
Άνδρες/ Γυναίκες	12/3	11/4
Ηλικία (έτη)	$59,5 \pm 19,6$	$60,4 \pm 8,6$
Ύψος (cm)	171 ± 20	173 ± 12
Βάρος (kg)	$70,6 \pm 17,6$	$69,0 \pm 13,0$
Νοσηλεία (έτη)	$36,2 \pm 19,1$	$31,5 \pm 19,3$

Ομάδα Α: Πειραματική ομάδα. Ομάδα Β: Ομάδα ελέγχου



Εικ. 1. Απόσταση που διανύθηκε κατά την 6-λεπτη δοκιμασία βαδίσματος (6MWT) για τις δύο ομάδες των σχιζοφρενών, κατά την έναρξη, το μέσο (9 μήνες) και τη λήξη του 18-μηνου προγράμματος άσκησης.

τελική μέτρηση και κατά 44% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου δεν παρουσίασαν ουσιαστικά καμία μεταβολή στην απόσταση, κατά τη δοκιμασία βαδίσματος μεταξύ της αρχικής και τελικής μέτρησης (Εικ. 1).

Από το ερωτηματολόγιο Q-LES-Q για την παράμετρο «δραστηριότητα» των ασθενών, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αρχικές μετρήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες, ενώ κατά τη μέση μέτρηση τα άτομα της ομάδας Α εμφάνισαν κατά 21% ($p<0,05$) μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας Β και κατά την τελική μέτρηση κατά 23% ($p<0,05$). Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν αύξηση κατά 11% ($p<0,05$) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 8% ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 20% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη «δραστηριότητα» και στις τρεις μετρήσεις (Πίν. 2).

Στην παράμετρο «συναισθήματα» του ερωτηματολογίου Q-LES-Q, δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αρχικές μετρήσεις των συναισθημάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες. Κατά τη μέση και την τελική μέτρηση τα άτομα της ομάδας Α εμφάνισαν κατά 8% ($p<0,05$) και κατά 10% ($p<0,05$) αντίστοιχα μεγαλύτερες τιμές από τους ασθενείς της ομάδας Β. Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν αύξηση κατά 13% ($p<0,05$) από την

αρχική στη μέση μέτρηση και κατά 5% ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 19% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β παρουσίασαν αύξηση κατά 5% ($p<0,05$) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 2% ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 8% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση (Πίν. 2).

Σχετικά με την παράμετρο «εργασία», τα άτομα της ομάδας Α, κατά την αρχική μέτρηση είχαν μεγαλύτερες τιμές κατά 19% σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας Β ($p<0,05$), κατά τη μέση μέτρηση κατά 27% ($p<0,05$), ενώ κατά την τελική μέτρηση κατά 14% ($p<0,05$). Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν αύξηση κατά 7% ($p<0,05$) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 12% ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 20% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από την αρχική στη μέση μέτρηση, ενώ διαπιστώθηκε αύξηση κατά 31% περίπου ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 26% ($p<0,05$) από την αρχική στην τελική μέτρηση (Πίν. 2).

Ως προς την παράμετρο «αναψυχή» του ερωτηματολογίου Q-LES-Q, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αρχικές μετρήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν αύξηση κατά 38% ($p<0,05$) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 10% ($p<0,05$) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 51%

Πίνακας 2. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου Q-LES-Q των δύο ομάδων των σχιζοφρενών, κατά την έναρξη, το μέσο (9 μήνες) και τη λήξη του 18-μηνου προγράμματος άσκησης.

Δείκτες ποιότητας ζωής	Έναρξη		Μέσο		Λήξη	
	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Δραστηριότητα	37,5 ± 2,9	36,9 ± 4,9	41,8 ± 7,3	33,1 ± 4,0	45,3 ± 7,1	34,9 ± 6,4
Συναίσθηματα	37,3 ± 11,3	36,9 ± 5,3	42,1 ± 10,6	38,9 ± 5,5	44,3 ± 11,2	39,7 ± 6,1
Εργασία	17,2 ± 6,3	14,0 ± 4,6	18,5 ± 7,1	13,5 ± 4,6	20,7 ± 7,3	17,7 ± 6,9
Αναψυχή	15,0 ± 4,0	15,7 ± 3,3	20,7 ± 5,3	16,9 ± 3,7	22,7 ± 5,4	21,1 ± 2,8
Κοινωνικές σχέσεις	24,5 ± 5,1	24,9 ± 6,2	28,5 ± 4,8	25,3 ± 6,6	30,1 ± 5,6	28,5 ± 6,6
Γενικές δραστηριότητες	43,5 ± 6,5	40,2 ± 6,2	46,1 ± 6,1	40,4 ± 6,3	49,9 ± 6,0	47,5 ± 8,8

Q-LES-Q: Ερωτηματολόγιο για την εκπίμηση της ποιότητας ζωής
 Ομάδα Α: Πειραιαστική ομάδα
 Ομάδα Β: Ομάδα ελέγχου

(p<0,05) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β εμφάνισαν αύξηση κατά 7% (p<0,05) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 26% (p<0,05) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 34% (p<0,05) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Κατά τη μέση και την τελική μέτρηση, τα άτομα της ομάδας Α είχαν κατά 19% (p<0,05) και κατά 7% (p<0,05) αντίστοιχα μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με την ομάδα Β (Πίν. 2).

Σχετικά με την παραδόμετρο «κοινωνικές σχέσεις», δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά διαφορές στις αρχικές μετρήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν αύξηση κατά 16% (p<0,05) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 6% (p<0,05) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 23% (p<0,05) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από την αρχική στη μέση μέτρηση, ενώ διαπιστώθηκε αύξηση κατά 13% (p<0,05) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 14% (p<0,05) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Κατά τη μέση και την τελική μέτρηση τα άτομα της ομάδας Α είχαν κατά 11% (p<0,05) και κατά 5% (p<0,05) αντίστοιχα μεγαλύτερες τιμές από την ομάδα Β (Πίν. 2).

Ως προς την παραδόμετρο του ερωτηματολογίου Q-LES-Q «γενικές δραστηριότητες», τα άτομα της ομάδας Α κατά την αρχική μέτρηση είχαν κατά 8% (p<0,05) μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας Β, κατά τη μέση μέτρηση κατά 12% (p<0,05) και κατά την τελική μέτρηση κατά 5% (p<0,05). Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν αύξηση κατά 6% (p<0,05) από την αρχική στη μέση μέτρηση, κατά 8% (p<0,05) από τη μέση στην τελική μέτρηση και κατά 15% (p<0,05) από την αρχική στην τελική μέτρηση. Τα άτομα της ομάδας Β δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από την αρχική στη μέση μέτρηση, ενώ διαπιστώθηκε αύξηση κατά 18% (p<0,05) από τη μέση στην τελική μέτρηση, όπως και από την αρχική στην τελική μέτρηση (p<0,05) (Πίν. 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά την πρόοδο στην αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, οι ψυχοκοινωνικοί περιορισμοί της λειτουργικότητας και η μειωμένη ποιότητα ζωής παραμένουν σημαντικά εμπόδια στη σχιζοφρογένεια⁴¹. Από την παρούσα μελέτη φάνηκε ότι είναι

εφικτό, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια να συμμετέχουν σε μακροχρόνια προγράμματα άσκησης. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η μακροχρόνια άσκηση συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας και στην αύξηση της συμμετοχής τους σε καθημερινές δραστηριότητες, γεγονός που συντελεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, οι περισσότεροι ψυχιατρικοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, κυρίως λόγω της χοήσης των αντιψυχωτικών φαρμάκων⁴²⁻⁴⁴. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συστηματική γύμναση των ασθενών επέδρασε θετικά στην απώλεια βάρους. Σε όλη τη διάρκεια του μακροχρόνιου προγράμματος άσκησης παρατηρήθηκε σταδιακή απώλεια βάρους. Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν ασκήθηκαν εμφάνισαν αύξηση του σωματικού βάρους με το πέρας του χρόνου. Παρόμοια, στη μελέτη των Centorrino και συν.⁴⁵, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους στους ασθενείς που συμμετείχαν σε εξάμηνο πρόγραμμα άσκησης και αύξηση βάρους σε ασθενείς που δεν ασκούνταν. Σε άλλη έρευνα, η εφαρμογή συστηματικής γύμνασης 12 εβδομάδων σε συνδυασμό με κατάλληλο πρόγραμμα διατροφικής αγωγής, οδήγησε σε σημαντική μείωση του βάρους κατά 2,7 kg³⁵. Η μείωση του σωματικού βάρους των σχιζοφρενών ασθενών αποδίδεται στην αύξηση των καταναλωμένων θερμιδών, λόγω της συμμετοχής τους σε φυσικές δραστηριότητες³⁵. Επίσης, σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση της φυσικής κατάστασης επισημάνθηκε σε σχιζοφρενείς ασθενείς, που συμμετείχαν σε αερόβια προγράμματα άσκησης^{46,47}. Άλλοι ερευνητές βρήκαν σημαντική μείωση του σωματικού λίπους και άμβλυνση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων των σχιζοφρενών, μετά από ένα πρόγραμμα γύμνασης με περιπάτημα διάρκειας 16 εβδομάδων⁴⁸.

Όσον αφορά στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών, η οποία εκτιμήθηκε μέσω της δοκιμασίας βαδίσματος των 6 λεπτών, φάνηκε ότι ήταν χαμηλή στην αρχή της μελέτης. Συγκεκριμένα, η απόσταση που διανύθηκε κατά την παραπάνω δοκιμασία ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με αυτή των ασθενών που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις^{34,49}. Η ελαττωμένη φυσική επάρκεια των ασθενών και η εύκολη κόπωση, αποδίδονται κατά κύριο λόγο στη φύση της ασθένειάς τους, αλλά και στην κοινωνική απομόνωση που

χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς, γεγονός που επιδρά αρνητικά στον καθημερινό τρόπο ζωής τους, οδηγώντας τους σε περιορισμένη φυσική δραστηριότητα και καθιστικό τρόπο ζωής⁴⁹. Ωστόσο, στο τέλος της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της φυσικής επάρκειας των ασθενών που ακολούθησαν το πρόγραμμα γύμνασης, σε αντίθεση με αυτούς που συνέχισαν καθιστικό τρόπο διαβίωσης. Με αυτό το αποτέλεσμα συμφωνούν άλλες μελέτες που, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία βαδίσματος των 6 λεπτών, βρήκαν ότι οι σχιζοφρενείς βελτίωσαν τη φυσική τους επάρκεια μετά από πρόγραμμα αερόβιας άσκησης^{34,48}. Η σημαντική βελτίωση που παρατηρήθηκε στην απόσταση που διήνυσαν οι ασθενείς κατά την παραπάνω δοκιμασία, αποδίδεται σε λειτουργικές και μιορφολογικές προσαρμογές των μυών μετά από συστηματική άσκηση⁵⁰⁻⁵².

Ως προς την αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής, οι σχιζοφρενείς και των δύο ομάδων ανέφεραν μειωμένες καθημερινές δραστηριότητες και εργασία, κατά την έναρξη της παρούσας μελέτης. Πολλοί είναι οι λόγοι που ευθύνονται για τα χαμηλά επίπεδα των επιμέρους αυτών παραμέτρων. Διάφοροι οι κλινικοί παράγοντες, όπως η σοβαρή ψυχοπαθολογία των ασθενών, η διάρκεια της ασθένειας, τα αντιψυχωτικά φάρμακα και η σοβαρότητα της ασθένειας, επηρεάζουν σημαντικά την εκτιμώμενη ικανοποίησή τους σε όλους σχεδόν τους τομείς της ζωής και την άρνησή τους για συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες και εκτέλεση οποιασδήποτε εργασίας^{25,53}. Ωστόσο, ένα δομημένο και υποστηρικτικό περιβάλλον, προσαρμοσμένο στις ικανότητες και τις βασικές ανάγκες των ασθενών, συμβάλλει στη συμμετοχή τους στις καθημερινές δραστηριότητες περισσότερο από το επίπεδο της συμπτωματολογίας τους⁵⁴. Επιπλέον, οι σχιζοφρενείς που εργάζονται παρουσιάζουν καλύτερη ποιότητα ζωής στον εργασιακό τομέα και έχουν περισσότερες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και κοινωνικές επαφές, σε σχέση με εκείνους που δεν εργάζονται⁵⁵.

Αξιοσημείωτη ήταν η αύξηση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της ομάδας γύμνασης στο δείκτη των καθημερινών δραστηριοτήτων μετά τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα άσκησης, σε σύγκριση με τους μη ασκούμενους. Παρόμοια, σε άλλες έρευνες βρέθηκε ότι, σε σχιζοφρενείς ασθενείς που ασκούνταν αυξήθηκε η ενασχόληση με καθημερινές δραστηριότητες, γεγονός το οποίο

επέδρασε ευνοϊκά στην ποιότητα ζωής τους^{56,57}. Αυτή η βελτίωση αποδίδεται κυρίως στην αύξηση της ενεργητικότητας, της ικανοποίησης και της ευχαρίστησης, που αποκομίζουν από τη συμμετοχή τους στη γύμναστη.

Στον τομέα των κοινωνικών σχέσεων, οι ασθενείς εμφανισαν πολύ μειωμένα επίπεδα στην αρχή της παρούσας μελέτης, ενώ στη συνέχεια, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον τομέα των κοινωνικών σχέσεων στους ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα γύμνασης. Παρόμοια, σε άλλες έρευνες, ασθενείς με σχιζοφρένεια που συμμετείχαν σε προγράμματα γύμνασης, παρουσίασαν άμεση και καλύτερη επαφή με τις οικογένειες και τους φίλους τους και ήταν κοινωνικά πιο ενεργοί κατά τη διάρκεια της μελέτης^{58,59}.

Στον τομέα των συναισθημάτων και της αναψυχής, οι ασθενείς παρουσίασαν πολύ μειωμένες τιμές στην αρχή της μελέτης. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι ήταν συναισθηματικά αποκομμένοι από τους άλλους, παρουσίαζαν άρνηση για συμμετοχή σε δραστηριότητες αναψυχής και δεν είχαν χόμπι. Ελάχιστοι ήταν οι ασθενείς που λειτουργούσαν σε ομάδες. Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα και άλλων ερευνών, όπου διαπιστώνεται ότι οι περισσότεροι σχιζοφρένεις είναι συναισθηματικά απομονωμένοι, δεν συζητούν τα προβλήματά τους και δεν έχουν ενδιαφέροντα⁶⁰. Αυτό αποδίδεται κυρίως στα συμπτώματα της ίδιας της πάθησης, αλλά και στις επιπτώσεις των φαρμάκων, που οδηγούν τους ασθενείς σε μη ευχέρεια λόγου, απομόνωση και έλλειψη ενδιαφέροντων.

Η συμμετοχή των ασθενών στο μακροχρόνιο πρόγραμμα άσκησης συνετέλεσε στην αύξηση των δεικτών που σχετίζονται με τα συναισθήματα και την αναψυχή. Μετά τη γύμναση, οι ασθενείς της παρούσας μελέτης παρουσίασαν την εικόνα πιο κοινωνικών ατόμων, συναισθηματικά εξαρτώμενων από την ομάδα, στοιχείο που φάνηκε κατά τη διάρκεια του προγράμματος από την ανάγκη να ενεργούν σαν ομάδα, ιδιαίτερα μέσα από τις αθλοπαιδιές. Επιπλέον, τα ενδιαφέροντά τους αυξήθηκαν και πρόσθεσαν στην καθημερινή τους ζωή το στοιχείο της άσκησης, ως μέσο ψυχαγωγίας και αναψυχής. Μελέτες που έγιναν σε άλλες ομάδες ψυχιατρικών ασθενών βρήκαν ότι η γύμναση σε ομάδες επηρεάζει άμεσα τον τομέα των συναισθημάτων και της ψυχαγωγίας⁴⁷. Επίσης, σε σχιζοφρε-

νείς ασθενείς, βρέθηκε ότι η δυναμική της ομάδας, κατά τη διάρκεια της γύμνασης, ενισχύει τον ενθουσιασμό, το ενδιαφέρον για άσκηση και τη διασκέδαση⁶¹.

Γενικά, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης διαπιστώθηκε μια συνεχής βελτίωση των επιμέρους παραμέτρων της ποιότητας ζωής, αλλά και της λειτουργικής ικανότητας των σχιζοφρενών μέσω της άσκησης, γεγονός που επιβεβαιώνει την ανάγκη ένταξης προγραμμάτων άσκησης στο καθημερινό τους πρόγραμμα. Οι Bobes και Gonzalez⁶² και οι Meltzer και συν.⁶³ υποστηρίζουν ότι η καλύτερη ποιότητα ζωής των σχιζοφρενών ασθενών και η υποκειμενική τους ευημερία εξαρτάται περισσότερο από τις δραστηριότητες με τις οποίες ασχολούνται, τις καλές σχέσεις και επαφές με το οικογενειακό και κοινωνικό τους περιβάλλον, παρά από το επίπεδο των συμπτωμάτων τους, στοιχεία που ενισχύονται θετικά με τη συμμετοχή τους σε προγράμματα γύμνασης.

Στόχος λοιπόν των προγραμμάτων άσκησης ασθενών με σχιζοφρένεια είναι η κινητοποίηση του ασθενή, η βελτίωση της φυσικής και ψυχικής του κατάστασης και η κοινωνικοποίησή του. Τα προγράμματα άσκησης μπορούν να ενταχθούν με σχετική ευκολία στην καθημερινότητα των ασθενών με ψυχιατρικά νοσήματα, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις⁶⁴. Συγκεκριμένα, συνιστάται άσκηση κυρίως αερόβια και ασκήσεις ενδυνάμωσης, μέτριας έντασης, διάρκειας τουλάχιστον τριάντα λεπτών με συχνότητα τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα^{42,64,65}.

Γενικά, τα άτομα με σχιζοφρένεια αποτελούν μία σημαντική πληθυσμιακή ομάδα με αρκετά συνοδά προβλήματα υγείας, που χρήζει όχι μόνο φαρμακευτικής περίθαλψης, αλλά και πιο ήπιων παρεμβάσεων με στόχο τη θετική αλλαγή του τρόπου ζωής. Η μακροχρόνια γύμναση των ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια αποτελεί μια αποτελεσματική, προσιτή, ασφαλή και ευχάριστη θεραπευτική συμπληρωματική παρέμβαση για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής ικανότητάς τους.

ABSTRACT

Mameletzi D, Theochari V, Kouidi E, Kandilis D, Sipka Ch, Kaltsatou A, Kaprinis G, Deligiannis A. Effect of long-term exercise training on functional capacity and quality of life in schizophrenics. Hell Iatr 2009, 75: 74-83.

The aim of this study was to evaluate the effects of long-term exercise training on the functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia. Thirty patients (n=30), aged 59.6 ± 14.9 years, were randomly assigned into two equal numbered groups. Group A participated in an 18-month exercise training program, while group B served as controls. At the onset, the middle and the end of the study, all patients underwent estimation of their functional capacity with the 6-minute walking test (6MWT) and they filled-out a quality of life evaluation questionnaire for pleasure and satisfaction (Q-LES-Q). At baseline, there was no significant difference between the two groups in all demographic and clinical measurements. At the end of the study, body weight in group A was reduced by 4.1% ($p < 0.05$). After 18 months of exercise training, group A showed a significant increase by 44% ($p < 0.05$) in the distance covered during the 6-MWT. Regarding perceived quality of life, at the end of the study, group A showed an improvement of 20% ($p < 0.05$) in the activity field, 19% ($p < 0.05$) in emotions, 20% ($p < 0.05$) in work, 51% ($p < 0.05$) in recreation, 23% ($p < 0.05$) in social relationships and 15% ($p < 0.05$) in general activities. These results indicate that systematic long-term exercise training is feasible and effective in increasing the functional capacity of schizophrenic patients and greatly contributes to improvement of their quality of life.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μάνος N. Βασικά στοιχεία κλινικής ψυχιατρικής. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, Αναθεωρημένη έκδοση, 1997.
2. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007, 16(12): 1308-12.
3. Brown S, Barraclough B, Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Brit J Psychiat* 2000, 177: 212-7.
4. Taylor D, McAskill R. Atypical antipsychotics & weight gain - a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101: 416-32.
5. Sernyak M, Leslie D, Alarcon R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiat* 2002, 159: 561-6.
6. Davidson M. Risk of cardiovascular disease & sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiat* 2002, 63: 5-11.
7. Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism & schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1998, 173: 11-53.
8. Chuang HT, Mansell C, Patten SB. Lifestyle characteristics of psychiatric outpatients. *Can J Psychiat* 2008, 53(4): 260-6.
9. Osborn DP, Nazareth I, King MB. Physical activity, dietary habits and Coronary Heart Disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007, 42(10): 787-93.
10. Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias & smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 2004, 110: 299-305.
11. Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, et al. Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007, 42(4): 268-76.
12. Chamove AS. Positive short-term effects of activity on behavior in chronic schizophrenic patients. *Brit J Clin Psychol* 1986, 25: 125-33.
13. Joslyn D, Hutzell RR. Temporal disorientation in schizophrenic & brain damaged patients. *Am J Psychiat* 1979, 136: 1220-2.
14. Smith NA, Oswald WT. Subjective age in chronic schizophrenia. *Brit J Psychol* 1976, 128: 100-3.
15. Bengtsson-Tops A, Hansson L. Subjective quality of life in schizophrenic patients living in the community: relationship to clinical & social characteristics. *Eur Psychiat* 1999, 14: 256-63.
16. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology & tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 94: 118-24.
17. Hermann H, Hawthorne G, Thomas R. Quality of life assessment in people living with psychosis. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2002, 37: 510-8.
18. Heslegrave RJ, Awad AG, Voruganti LN. The influence of neurocognitive deficits & symptoms on quality of life in schizophrenia. *J Psychiat Neurosci* 1997, 22: 235-43.
19. Koivumaa-Honkanen HT, Honkanen R, Antikainen R, Hintikka J, Viinamaki H. Self-reported life satisfaction & treatment factors in patients with schizophrenia, major depression & anxiety disorder. *Acta Psychiat Scand* 1999, 99: 377-84.
20. Lehman AF. The well-being of chronic mental patients: assessing their quality of life. *Arch Gen Psychiat* 1983, 40: 369-73.
21. Gaite L, Vázquez-Barquero JL, Arriaga A, et al. Quality of life in schizophrenia: development, reliability & internal consistency of the Lancashire Quality of Life Profile-European version. *Br J Psychiat* 2000, 177(Suppl 39): 49-54.
22. Oliver J, Huxley P, Bridges K. Quality of life & mental health services. London: Routledge, 1996.
23. Addington J, Addington D. Neurocognitive & social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, 25: 173-82.
24. Awad AG, Lapierre YD, Angus C, Rylander A. Quality of life & response to negative symptoms in schizophrenia to haloperidol & the atypical antipsychotic remoxipride. *J Psychiat Neurosci* 1997, 22(4): 244-8.
25. Browne S, Garavan J, Gervin M, Roe M, Larkin C, O'Challaghan E. Quality of life in schizophrenia:

- insight & subjective response to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1998, 186: 74-8.
26. Russo J, Roy-Byrne P, Reeder D, Alexander M, Dwyer-O' Connor E, Dagadakis C. Longitudinal assessment of quality of life in acute psychiatric inpatients: reliability & validity. *J Nerv Ment Dis* 1997, 185: 166-75.
 27. Biddle S. Exercise and psychosocial health. *Research Q Exerc Sport* 1995, 13: 99-126.
 28. Hays KF. Working it out: using exercise in psychotherapy. Washington: American Psychological Association, 1999.
 29. Martinsen EW, Strand J, Paulsson G. Physical fitness level in patients with anxiety & depressive disorders. *Int J Sports Med* 1989, 10: 58-61.
 30. Morgan WP, O'Connor PJ. Exercise & mental health. In: Dishman RK, ed. Exercise adherence: its impact on public health. Champaign, IL: Human Kinetic Books, 1988: 91-121.
 31. Callaghan P. Exercise: a neglected intervention in mental health care? *J Psychiatr Mental Health Nurs* 2004, 11: 476-83.
 32. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review & meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Brit Med J* 2001, 322: 763-6.
 33. Ransford CP. A role for amines in the antidepressant effect of exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1982, 14: 1-10.
 34. Fogarty M, Happell B, Pinikahana J. The benefits of an exercise program for people with schizophrenia: a pilot study. *Psychiatr Rehabil J* 2004, 28(2): 173-6.
 35. Vreeland B, Minsky S, Menza M, Rigussio-Radler D, Roemer-Hamm B, Stern R. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv* 2003, 54: 1155-7.
 36. Φουντούλακης Κ, Τσολάκη Μ, Χατζής Ε, Κάζης Α. Mini mental state examination: Στάθμιση του στον ελληνικό πληθυσμό σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. *Εγκέφαλος* 1994, 31: 93-102.
 37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12: 189-98.
 38. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985, 132: 919-23.
 39. Enright PL. The six minute walk test. *Respir Care* 2003, 48: 783-5.
 40. Endicott J, Nee J, Harrison W. Quality of Life Enjoyment & Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharm Bull* 1993, 29: 321-6.
 41. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004, 363 (June 19): 2063-72.
 42. Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: Need for action. *Gen Hosp Psychiat* 2000, 22: 224-35.
 43. Masand PS, Blackburn GL, Ganguli R, Goldmann LS, Gorman J. Weight gain associated with the use of anti-psychotic medication. *J Clin Psychiatr Audio-graphs Ser* 1999, 2: 3-4.
 44. Tadger S, Melamed Y. Weight gain due to long term antipsychotic treatment of persistent mental disorders. *Psychiatr Danub* 2008, 20(1): 37-41.
 45. Centorrino F, Wurtman JJ, Duca K. Weight loss program for overweight subjects on atypical antipsychotics. Abstracts of the American Psychiatric Association 155th Annual Meeting, May 18-23, 2002.
 46. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effect of exercise training on older patients with major depression. *Arch Gen Med* 1999, 159: 2349-65.
 47. Conroy R, Smith K, Felthous AR. The value of exercise on a psychiatric hospital unit. *Hosp Commun Psychiatr* 1982, 33: 641-5.
 48. Beebe LH, Tian L, Morris N, Goodwin A, Allen SS, Kuldau J. Effects of exercise on mental & physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Ment Health Nurs* 2005, 26, 661-76.
 49. Patterson TL, Kaplan RM, Jeste D. Measuring the effect of treatment on quality of life in patients with schizophrenia: focus on utility based measures. *CNS Drugs* 1999, 12(1): 49-64.
 50. Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, et al. Cardiovascular & behavioral effects of aerobic exercise training in healthy older men & women. *J Gerontol* 1989, 44: 147-57.
 51. Jansnoski M, Holmes D, Solomon S, Aquiar C. Exercise, changes in aerobic capacity & changes in self-perception: an experimental investigation. *J Res Pers* 1981, 15: 460-6.
 52. McCann IL, Holmes DS. Influence of aerobic exercise on depression. *J Pers Soc Psychol* 1984, 46: 1142-7.
 53. Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrove RJ. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1997, 11(1): 32-47.
 54. Bow-Thomas CC, Velligan DJ, Miller AL, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation & stabilization. *Psychiatr Res* 1999, 86: 131-42.
 55. Caron J, Tempier R, Mercier C, Leouffe P. Components of social support & quality of life in long-term psychiatric patients, low-income individuals & the general population. *Commun Mental Health J* 1998, 34: 459-75.
 56. Eklund M, Hansson J, Bejerholm U. Relationships between satisfaction with occupational factors & health-related variables in schizophrenia outpatients. *Soc Psychiat Epidemiol* 2001, 36: 79-85.
 57. Kelly S, McKenna H, Parahoo K. The relationship between involvement in activities & quality of life for people with severe & enduring mental illness. *J Psychiatr Mental Health Nurs* 2001, 8: 139-46.
 58. Borge L, Martinsen EW, Ruud T, Watne O, Friis S. Quality of life, loneliness & social contact among long-term psychiatric patients. *Psychiatr Serv* 1999, 50: 81-4.
 59. Faulkner G, Biddle S. Exercise as an adjunct treatment for schizophrenia: A review of literature. *J Mental Health* 1999, 8: 441-57.
 60. Revheim N, Medalia A. Verbal memory, problem-solving skills and community status in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004, 68(3): 149-58.
 61. Fogarty M, Happell B. Exploring the Benefits of an Exercise Program for People with Schizophrenia: a qualitative study. *Issues Mental Health Nurs* 2005, 26: 341-51.
 62. Bobes J, Gonzalez MP. Quality of life in schizophrenia.

- In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. Quality of life in Mental Disorders. John Wiley & Sons, 1997: 165-78.
63. Meltzer HY, Burnett S, Bastain B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. Hosp Commun Psychiatr 1990, 41: 892-7.
64. Meyer T, Broocks A. Therapeutic Impact of Exercise on Psychiatry Diseases. Sports Med 2000, 30(4): 269-79.
65. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute & chronic exercise. Sports Med 1991, 11: 143-82.

Αλληλογραφία:

Δ. Μαμελετζή
Β. Όλγας 29-β'
546 41, Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

D. Mameletzi
29-β' V. Olgas Str.
546 41 Thessaloniki
Greece

Οι διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας του ελληνικού πληθυσμού από τους κυριότερους τύπους καρκίνου (1980 – 2005)

Ν. Παπαδάκης, Π. Γεωργιανός, Ε. Γρηγοράκη, Δ. Χαραλαμπίδης,
Ο. Τσαχουρίδου, Γ. Παπαδάκης, Α. Μπένος

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου και ως εκ τούτου αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των διαχρονικών τάσεων των δεικτών θνησιμότητας από τα κυριότερα κακοήθη νεοπλάσματα στον ελληνικό πληθυσμό σε συνάρτηση με την ηλικία και το φύλο. Αξιοποιήθηκαν στοιχεία της Ε.Σ.Υ.Ε., που αφορούν στην καταγραφή των θανάτων από κακοήθη νεοπλάσματα στην Ελλάδα την περίοδο (1980-2005). Υπολογίσθηκαν οι ειδικοί συντελεστές θνησιμότητας

ανά αιτία, ηλικία και φύλο. Αξιολογήθηκαν ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη, του στομάχου και του παχέος εντέρου στις ηλικιακές ομάδες 25-54, 55-74, 75+. Από την μελέτη προκύπτει ότι διαχρονικά πτωτική τάση εμφανίζει η θνησιμότητα από καρκίνο του στομάχου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα και ο καρκίνος του μαστού στις ηλικίες (25-54). Αυξητικές τάσεις εμφανίζονται στα υπόλοιπα νεοπλάσματα κυρίως στις ηλικιακές άνω των 75 ετών. Εμφανής είναι η ανάγκη της επέκτασης των μέτρων πρόληψης στον ελληνικό πληθυσμό.
Ελλην Ιατρ 2009, 75: 84 - 90.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν σήμερα τη δεύτερη αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το 2006 υπολογίσθηκε ότι στην Ευρώπη διαγνώσθηκαν 3.196.000 νέα ακρούσματα καρκίνου ενώ οι θάνατοι από καρκίνο έφθασαν τους 1.703.000¹. Κατά συνέπεια τα κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε διεθνές επίπεδο.

Παρά την τεράστια έρευνα η οποία διεξάγεται, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει κατορθώσει να αποσαφηνίσει την ακριβή αιτιολογία του καρκίνου και τους περίπλοκους μηχανισμούς της καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Πολλές, όμως, επιδημιολογικές έρευνες τα τελευταία χρόνια συγκλίνουν στο σημαντικό ρόλο που φαίνεται να

διαδραματίζουν περιβαλλοντικοί καρκινογόνοι παράγοντες. Το κάπνισμα και η διατροφή αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του καρκίνου. Επιπλέον, παράγοντες που αφορούν το φυσικό περιβάλλον, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση, η ρύπανση εσωτερικών χώρων, το ζαδόνιο, η περιβαλλοντική έκθεση στον αιμάντο, οι χημικές ενώσεις και τα βαρέα μέταλλα που περιέχονται στο νερό και στα τρόφιμα, τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία αποτελούν σήμερα αντικείμενο επιδημιολογικής έρευνας για να αποσαφηνισθεί ο ακριβής ρόλος τους στην αιτιοπαθογένεια των διάφορων εντοπίσεων του καρκίνου²⁻⁴.

Ο καρκίνος είναι νόσος η οποία σε μεγάλο βαθμό μπορεί να προληφθεί. Από έρευνες προκύ-

πτει ότι πάνω από το 50% των νέων κρουσμάτων καρκίνου στις αναπτυγμένες χώρες θα μπορούσαν να προληφθούν, εάν εφαρμόζονταν σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες στοχευμένα προγράμματα πρόληψης, που να προάγουν τη διακοπή του καπνίσματος, τη φυσική άσκηση, τον έλεγχο του βάρους και της παχυσαρκίας, τη βελτίωση της διατροφής, την αποφυγή των οινοπνευματώδων ποτών και τον προληπτικό ιατρικό έλεγχο (screening)^{5,6}.

Στην Ευρώπη, στα μέσα της δεκαετίας του 1980 αποφασίσθηκε η εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου προγράμματος πρόληψης κατά του καρκίνου με στόχο τη μείωση των θανάτων από καρκίνο στις 15 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά 15% στην χρονική περίοδο 1985-2000. Οι δράσεις αυτού του προγράμματος αφορούσαν στον έλεγχο του καπνίσματος, την εφαρμογή προγραμμάτων ασυμπτωματικού προληπτικού πληθυσμιακού έλεγχου και την ενημέρωση-ευαισθητοποίηση. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του προγράμματος έδειξε ότι ο στόχος του 15% δεν επιτεύχθηκε, όμως σημειώθηκε μια μείωση των αναμενόμενων θανάτων από καρκίνο κατά 92573, ενώ πτωτική τάση εμφανίζουν οι δείκτες θνησιμότητας από καρκίνο στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες⁷.

Δεδομένης της έλλειψης ενός ενιαίου δικτύου καταγραφής του καρκίνου στην Ελλάδα, μια ικανοποιητική προσέγγιση που μπορεί να δώσει θεμετά συγκριτικά αποτελέσματα είναι η εκτίμηση της θνησιμότητας από τους πέντε συχνότερα εμφανιζόμενους καρκίνους στη χώρα μας από το 1980 μέχρι σήμερα. Η ανάλυση της διαχρονικής εξέλιξης της θνησιμότητας στην Ελλάδα και η συγκριτική μελέτη, λαμβάνοντας υπόψη τα αντίστοιχα διεθνή δεδομένα, μπορεί να δώσει μια αντιπροσωπευτική εικόνα για την πληθυσμιακή έκφραση του καρκίνου, οδηγώντας σε συμπτεράσματα ιδιαίτερα χορήσιμα για το σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας και την οριοθέτηση προτεραιοτήτων στον τομέα της πρόληψης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα έρευνα εξετάζονται οι διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας των κακοήθων νεοπλασμάτων:

1. Καρκίνος του πνεύμονα (ICD9: 101)
2. Καρκίνος του προστάτη (ICD9: 124)
3. Καρκίνος του στομάχου (ICD9: 091)
4. Καρκίνος του παχέος εντέρου - ορθού (ICD9: 093)
5. Καρκίνος του γυναικείου μαστού (ICD9: 113).

Υπολογίσθηκαν για κάθε χρονολογικό έτος οι ειδικοί συντελεστές θνησιμότητας για κάθε νόσημα στα δύο φύλα χωριστά και μελετήθηκαν τρεις ηλικιακές ομάδες 25-54, 55-

74 και άνω των 75 ετών.

Τα δεδομένα τόσο του αριθμού των θανάτων (αριθμητικής), δύση και του αντίστοιχου μέσου ετήσιου πληθυσμού για την κάθε ηλικιακή ομάδα και φύλο (παρανομαστής), προέρχονται από τα αρχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδος (ΕΣΥΕ) για όλα τα έτη από το 1980-2005.

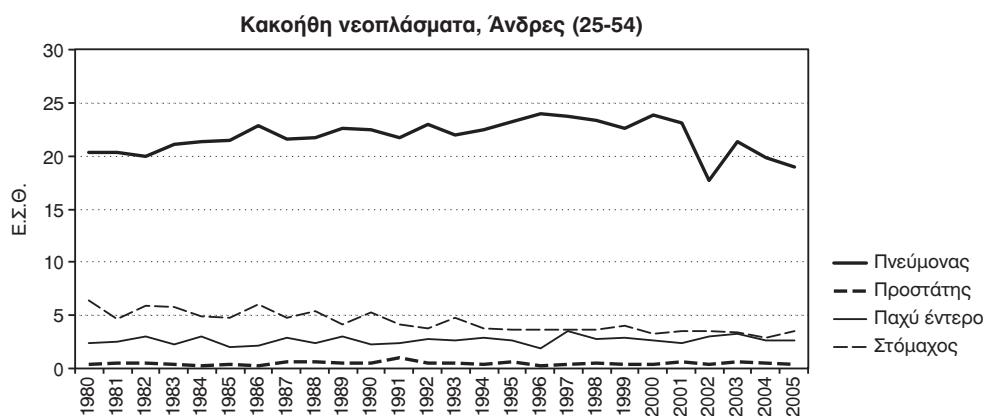
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους άνδρες ηλικίας 25-54 ο καρκίνος του πνεύμονα παρουσιάζει μια αυξητική τάση του συντελεστή θνησιμότητας από το 1980 έως και το 2000 η οποία ανακόπτεται τα τελευταία πέντε χρόνια έτσι ώστε το 2005 ο Ε.Σ.Θ. να φθάσει τους 19 θανάτους ανά 100.000 άνδρες ηλικίας 25-54. Τα νεοπλάσματα του προστάτη, του παχέος εντέρου και του στομάχου είναι σχετικά σπάνια στις ηλικίες κάτω των 50 ετών και η θνησιμότητα κυμαίνεται σε επίπεδα χαμηλότερα από 5 θανάτους ανά 100.000 με εμφανή πτώση της θνησιμότητας του καρκίνου του στομάχου (Εικ. 1).

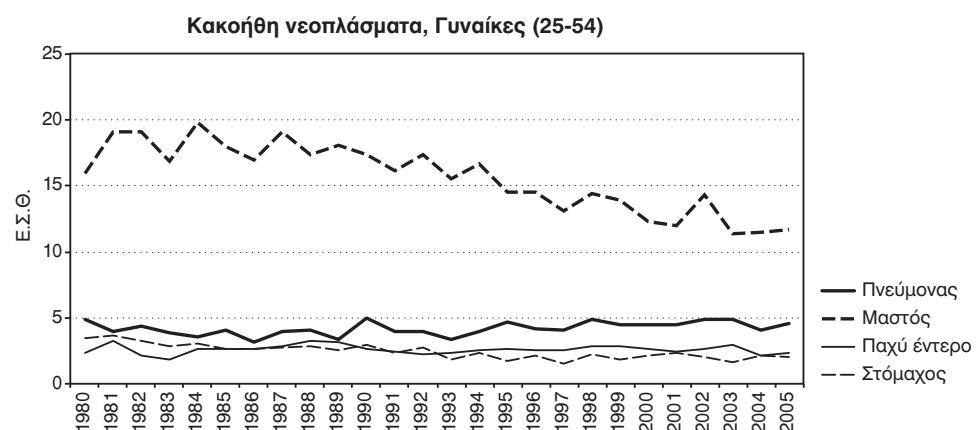
Στις γυναίκες ηλικίας 25-54 η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού εμφανίζει από το 1987 έως σήμερα μια σημαντική πτωτική πορεία και ο Ε.Σ.Θ. παρουσιάζει μια πτώση κατά 38,9%. Τα νεοπλάσματα του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του στομάχου εμφανίζουν θνησιμότητα που κυμαίνεται, όπως και στους άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας, σε πολύ χαμηλά επίπεδα κάτω των πέντε θανάτων ανά 100.000 γυναίκες ηλικίας 25-54 (Εικ. 2).

Στους άνδρες ηλικίας 55-74, η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζει διαχρονικά την περίοδο 1980-2005 μια σταθερή πορεία με μικρές διακυμάνσεις του Ε.Σ.Θ. γύρω από τους 250 θανάτους ανά 100.000 άνδρες. Η θνησιμότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου παρουσιάζει σημαντική αύξηση κατά 72,9% κατά τη διάρκεια της 25ετίας, ενώ ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει μικρές διακυμάνσεις στις τιμές του Ε.Σ.Θ. γύρω από τους 30 θανάτους ανά 100.000 άνδρες αυτής της ηλικιακής ομάδας. Ο καρκίνος του στομάχου εμφανίζει μια σημαντική και σταθερή πτωτική πορεία στους ετήσιους Ε.Σ.Θ. Το 1980 ο Ε.Σ.Θ. υπολογίσθηκε σε 54,7 θανάτους ανά 100.000 άτομα ενώ το 2005 σε 31,7 θανάτους, μια πτώση κατά 42% (Εικ. 3).

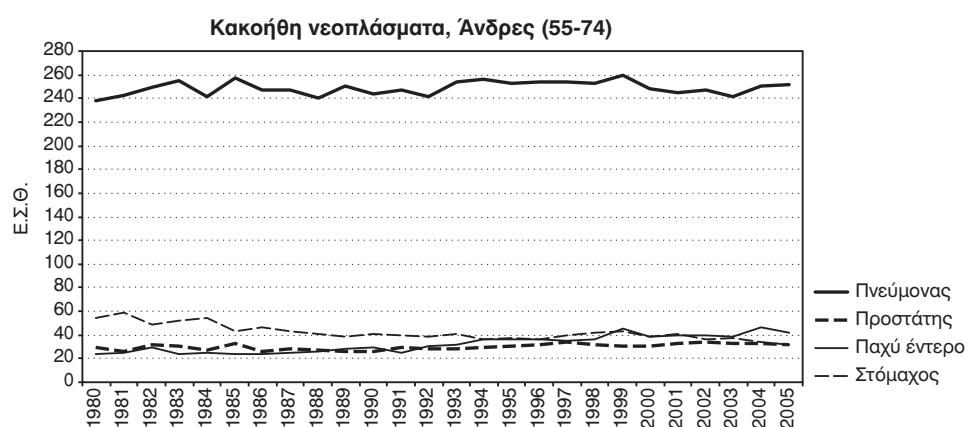
Στις γυναίκες ηλικίας 55-74, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού δεν εμφανίζει πτώση σε αντίθεση με την προηγούμενη ηλικιακή ομάδα των γυναικών ηλικίας 25-54. Ο Ε.Σ.Θ. από καρκίνο του μαστού εμφανίζει διαχρονικά μικρές διακυμάνσεις γύρω από τους 60 θανάτους ανά 100.000 άτο-



Εικ. 1. Διαχρονικές τάσεις της θνητιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του προστάτη, του στομάχου και του παχέος εντέρου στους άνδρες ηλικίας 25-54.



Εικ. 2. Διαχρονικές τάσεις της θνητιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του μαστού, του στομάχου και του παχέος εντέρου στις γυναίκες ηλικίας 25-54.



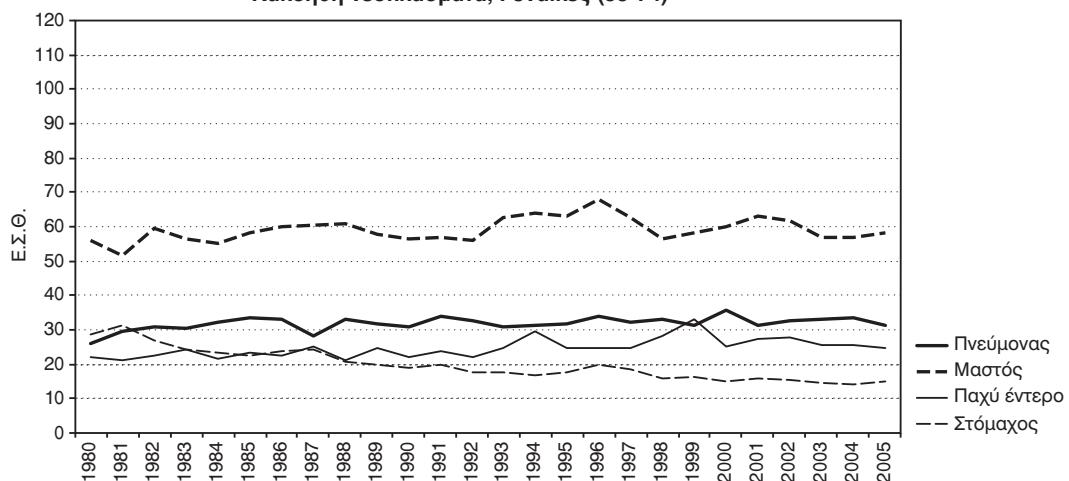
Εικ. 3. Διαχρονικές τάσεις της θνητιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του προστάτη, του στομάχου και του παχέος εντέρου στους άνδρες ηλικίας 55-74.

μα. Η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζει τα έτη 1980-1988 μια αυξητική τάση από 26/100.000 σε 32/100.000 θανάτους ενώ μετέπειτα ο Ε.Σ.Θ. παρουσιάζει σταθερή πορεία, χωρίς τάσεις κάμψης. Η θνησιμότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου παρουσιάζει μια σταθερά ανοδική πορεία κυρίως έως το 2000, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε μια ανακοπή αυτή της ανόδου. Ο καρκίνος του στομάχου και στο γυναικείο πληθυσμό αυτής της ηλικιακής ομάδας εμφανίζει πτωτική πορεία ανάλογη αυτής που παρατηρήθηκε στον ανδρικό πληθυσμό με πτώση του Ε.Σ.Θ. στην 25ετία κατά 48,5% (Εικ. 4).

Στους άνδρες ηλικίας άνω των 75 ετών παρατηρείται σημαντική αυξητική τάση του ειδικού συ-

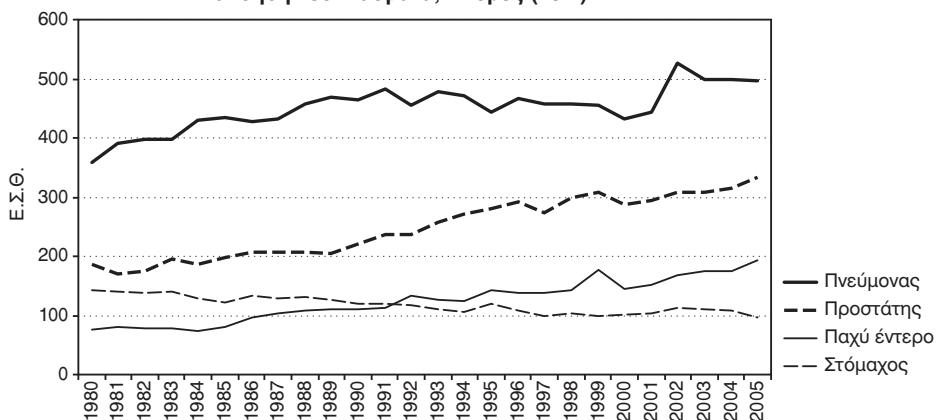
ντελεστή θνησιμότητας για τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και του παχέος εντέρου. Ο καρκίνος του στομάχου εμφανίζει και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα σαφή πτώση στη θνησιμότητα. Ειδικότερα κατά την χρονική περίοδο 1980-2005 ο Ε.Σ.Θ. για τον καρκίνο του πνεύμονα αυξήθηκε κατά 38%, για τον καρκίνο του προστάτη κατά 78% από 187 θανάτους ανά 100.000 άνδρες ηλικίας άνω των 75 ετών το 1980 σε 334 θανάτους το 2005. Ανάλογη αυξητική τάση ακολούθησε και ο Ε.Σ.Θ. για τον καρκίνο του παχέος εντέρου με ποσοστιαία αύξηση κατά 116%. Ο καρκίνος του στομάχου παρουσιάζει εμφανή πτώση στους ετήσιους δείκτες θνησιμότητας και κατά την περίοδο 1980-2005 παρουσιάζει ποσοστιαία πτώση 32,3% (Εικ. 5).

Κακοήθη νεοπλάσματα, Γυναίκες (55-74)

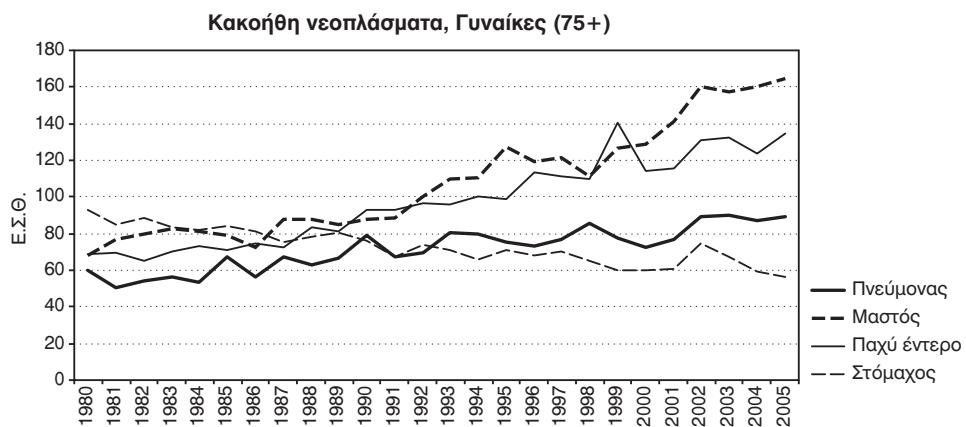


Εικ. 4. Διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του μαστού, του στομάχου και του παχέος εντέρου στις γυναίκες ηλικίας 55-74.

Κακοήθη νεοπλάσματα, Άνδρες (75+)



Εικ. 5. Διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του προστάτη, του στομάχου και του παχέος εντέρου στους άνδρες ηλικίας άνω των 75 ετών.



Εικ. 6. Διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας από τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα, του μαστού, του στομάχου και του παχέος εντέρου στις γυναικες ηλικίας άνω των 75 ετών.

Στις γυναικες ηλικίας άνω των 75 ετών τα νεοπλάσματα του μαστού, του παχέος εντέρου και του στομάχου παρουσιάζουν μια αξιοσημείωτη αύξηση των Ε.Σ.Θ. κατά τη διάρκεια της περιόδου 1980-2005. Αντίθετα σταθερή είναι η πτωτική πορεία της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα στο γυναικείο πληθυσμό και αυτής της ηλικιακής ομάδας. Ο Ε.Σ.Θ. για τον καρκίνο του μαστού σημείωσε αύξηση της τάξης του 142%, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου 94% και του πνεύμονα 47,9%, ενώ αντίθετα η πτώση του Ε.Σ.Θ. για τον καρκίνο του στομάχου φτάνει το 61% (Εικ. 6).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θνησιμότητα από κακοήθη νεοπλάσματα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.) τη δεκαετία 1988-1997 σημείωσε μια πτώση της τάξεως του 9% στο σύνολο του πληθυσμού. Η πτωτική αυτή τάση συνεχίσθηκε και την επόμενη πενταετία. Στον ανδρικό πληθυσμό η συνολική θνησιμότητα από κακοήθη νεοπλάσματα μετά από ένα μέγιστο το 1987 με 191,1 θανάτους ανά 100.000 άτομα μειώθηκε στους 177,8/100.000 το 1997 (-7%) και στους 166,5/100.000 το 2002. Αντίστοιχα οι τιμές της θνησιμότητας για τον γυναικείο πληθυσμό ήταν 107,9 θάνατοι/100.000 γυναικες το 1987 και παρατηρήθηκε πτώση του Ε.Σ.Θ. στους 100,5/100.000 το 1997 και στους 95,2/100.000 το 2002, πτώση κατά 7% τη δεκαετία 1988-1997 και 5% την πενταετία 1997-2002. Αυτή η πτωτική τάση των δεικτών θνησιμότητας τα τελευταία χρόνια στις χώρες της Ε.Ε. είναι πολύ ενθαρρυντική και έτσι υπολογίζεται ότι ο στόχος της περαιτέρω μείωσης της θνησιμότητας από κακοήθη νεοπλάσματα στην

Ευρώπη κατά 11% την περίοδο 2000-2015 είναι ιεραιστικός⁸.

Την περίοδο 1985-2000 παρατηρήθηκε μια πτωτική πορεία της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα στον ανδρικό πληθυσμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο αριθμός των θανάτων την παραπάνω περίοδο μειώθηκε κατά 15% σε σχέση με τους αναμενόμενους, ενώ ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα στους άνδρες μειώθηκε συνολικά κατά 17%. Μεγαλύτερη πτώση παρατηρήθηκε στην Αγγλία και την Φιλανδία, ενώ αύξηση παρατηρήθηκε κυρίως στην Πορτογαλία και την Ισπανία και ακολουθούν η Γαλλία και η Ελλάδα. Αντίθετα στις γυναικες ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίζει σημαντική αύξηση στους δείκτες θνησιμότητας σε όλες της χώρες της Ε.Ε. με την μεγαλύτερη αύξηση στην Ολλανδία. Ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα στον γυναικείο πληθυσμό της Ε.Ε. την περίοδο 1985-2000 αυξήθηκε κατά 29%^{9,10}.

Ο καρκίνος του προστάτη στην Ε.Ε. των 15 παρουσίασε μια μικρή αύξηση της θνησιμότητας. Το 2000 οι θάνατοι από καρκίνο του προστάτη ήταν 7,5% περισσότεροι από τους αναμενόμενους και ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του προστάτη αυξήθηκε στην Ε.Ε. κατά 5% την περίοδο 1985-2000. Αύξηση παρατηρήθηκε στις περισσότερες χώρες της Ε.Ε. με εξαρίστη την Γαλλία, την Ιταλία, το Λουξεμβούργο και την Γερμανία^{7,10}.

Ο καρκίνος του μαστού στην Ε.Ε. των 15 παρουσίασε μια μικρή πτώση της θνησιμότητας. Το 2000 οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού ήταν κατά 3% χαμηλότεροι από τους αναμενόμενους και ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του μαστού στο γυ-

ναικείο πληθυσμό της Ε.Ε. μειώθηκε κατά 5% την περίοδο 1985-2000. Σημαντικότερες μειώσεις παρατηρήθηκαν στο Λουξεμβούργο, στην Αγγλία και την Σουηδία, ενώ άνοδος παρατηρήθηκε στην Ισπανία, την Πορτογαλία και την Ελλάδα^{7,11}.

Ο ορθοκολικός καρκίνος παρουσιάζει μια μικρή πτώση της θνησιμότητας στον ανδρικό πληθυσμό της Ε.Ε. των 15. Το 2000 οι θάνατοι από ορθοκολικό καρκίνο ήταν κατά 5,2% χαμηλότεροι σε σχέση με τους αναμενόμενους, ενώ υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των χωρών. Την περίοδο 1985 – 2000 σημαντικότερες αυξήσεις του κινδύνου θανάτου από ορθοκολικό καρκίνο παρουσιάσαν η Ισπανία, η Πορτογαλία και η Ελλάδα. Στον γυναικείο πληθυσμό η θνησιμότητα από ορθοκολικό καρκίνο σημείωσε μεγαλύτερη πτώση. Οι αντίστοιχοι θάνατοι το 2000 ήταν μειωμένοι κατά 16,45% σε σχέση με τους αναμενόμενους, ενώ ο κίνδυνος θανάτου για τις γυναίκες την περίοδο 1985-2000 παρουσιάσει σημαντική πτώση σε όλες της Ευρωπαϊκές χώρες με εξαίρεση την Ελλάδα, την Πορτογαλία και την Ισπανία⁷.

Ο καρκίνος του στομάχου παρουσιάζει μια σημαντική πτώση της θνησιμότητας τόσο στον ανδρικό όσο και στον γυναικείο πληθυσμό σε όλες τις χώρες της Ε.Ε. την περίοδο 1985-2000. Στους άνδρες οι θάνατοι από καρκίνο του στομάχου το 2000 ήταν κατά 42% χαμηλότεροι από τους αναμενόμενους και το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες ήταν 45%⁷.

Στην Ελλάδα τα κακοήθη νεοπλάσματα αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η απουσία ενός ολοκληρωμένου συστήματος καταγραφής της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από κακοήθη νεοπλάσματα δυσχεραίνει την επιδημιολογική παρακολούθηση των νοσημάτων, την εκτίμηση της βαρούτητάς τους στον πληθυσμό και την αξιολόγηση των μέτρων πρόληψης και γενικότερα της πολιτικής υγείας που ασκείται με στόχο την επιτήρηση και τον έλεγχο του καρκίνου στην Ελλάδα.

Από την μελέτη διαχρονικά την περίοδο 1980 – 2005 προκύπτει ότι:

1. Η θνησιμότητα από καρκίνο του στομάχου εμφανίζει μια σημαντική πτώση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα.

2. Η θνησιμότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζει σημαντική αύξηση και στα δύο φύλα στις ηλικιακές ομάδες 55-74 και άνω των 75 ετών και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας.

3. Ο καρκίνος του προστάτη, ως νόσος των μεγάλων ηλικιών, εμφανίζει μεγαλύτερη θνησιμότητα στην ηλικιακή ομάδα άνω των 75 ετών ενώ διαχρονικά σημειώνεται μια σημαντική αύξηση του Ε.Σ.Θ. σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

4. Ο καρκίνος του γυναικείου μαστού στην ηλικιακή ομάδα 25-54 παρουσιάζει μια σημαντική πτώση του Ε.Σ.Θ. μετά το 1988, στην ηλικιακή ομάδα 55-74 η θνησιμότητα εμφανίζει διαχρονικά διακυμάνσεις χωρίς εμφανή τάση μείωσης, ενώ στις μεγάλες γυναικές άνω των 75 ετών παρατηρείται μια αξιόλογη αυξητική τάση του Ε.Σ.Θ.

5. Η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα στον ανδρικό πληθυσμό παρουσιάζει σταθερή εξέλιξη με μικρές διακυμάνσεις χωρίς τάσεις κάμψης, ενώ στις ηλικίες άνω των 75 ετών παρατηρείται σημαντική αύξηση του Ε.Σ.Θ. Στον γυναικείο πληθυσμό η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζει μικρή αυξητική τάση στις ηλικίες 55-74 και σημαντική αυξητική τάση στις ηλικίες άνω των 75 και φαίνεται η θνησιμότητα στον γυναικείο ελληνικό πληθυσμό να ακολουθεί τις αντίστοιχες τάσεις που παρατηρούνται στις περισσότερες δυτικοευρωπαϊκές χώρες.

Είναι εμφανής η ανάγκη για την χάραξη μιας νέας στρατηγικής πρόληψης του καρκίνου στον ελληνικό πληθυσμό. Είναι αναγκαία η δημιουργία ενός δικτύου καταγραφής της νοσηρότητας του ελληνικού πληθυσμού από κακοήθη νεοπλάσματα. Στοχευμένα μέτρα προγράμματα πρόληψης με στόχο την ενημέρωση και την ευαισθητοποίηση του πληθυσμού, ολοκληρωμένος και όχι αποσπασματικός προσυμπτωματικός έλεγχος και έμφαση στην πρωτογενή πρόληψη είναι κάποιες από τις πολιτικές που εφαρμόζονται με επιτυχία σε ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο και οδήγησαν σε σημαντική πτώση της θνησιμότητας από καρκίνο τα τελευταία χρόνια¹². Η εναρμόνιση της Ελλάδας με αυτές τις πολιτικές και η χρηματοδότηση της πρόληψης θα συμβάλουν ουσιαστικά στην επιτήρηση και τον έλεγχο του καρκίνου στην Ελλάδα.

ABSTRACT

Papadakis NG, Georgianos PI, Grigoraki E, Charalambidis D, Tsachouridou O, Papadakis G, Benos A. Temporal evaluation (1980-2005) of specific mortality rates of main malignant tumors in the Greek population. Hell Iatr 2009, 75: 84-90.

Malignant tumors remain the second leading cause of death, after cardiovascular diseases, in de-

veloped countries and are an important public health problem. The aim of this study was the temporal evaluation of specific mortality rates for five common malignant tumors in the Greek population, in relation to age and sex. Data from the Greek National Statistical Service regarding the recordings of deaths caused by malignant tumors in Greece, during the period 1980-2005, were analyzed. The specific mortality rates according to etiology, age and sex were estimated. The number of deaths caused by lung cancer, breast cancer, prostate cancer, stomach cancer and colon cancer in the age groups 25-54 yrs., 55-74yrs., 75+ yrs, were estimated. Results revealed that deaths from stomach cancer showed a decreasing trend over time, in all age groups and in both sexes. Breast cancer mortality rates also demonstrated a decreasing trend in the age group 25-54 yrs. Death rates for the remaining types of cancer showed an increase, especially in ages over 75 yrs. There is clearly a need for widespread efficient cancer prevention programs and early detection methods that apply to the entire Greek population.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 2007, 18: 581-92.
2. Τσιχόπουλος Δ, Καλαποθάκη Β, Πετρίδον Ε. Προληπτική ιατρική και δημόσια υγεία. Αθήνα: Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις 2000: 127-58.
3. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer* 2001, 37: S67-S87.
4. Paolo Boffetta. Human cancer from environmental pollutants: The epidemiological evidence. *Mutation Research* 2006, 608: 157-62.
5. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004, 26: 299-303.
6. Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer* 2001, 37: 118-27.
7. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol* 2003, 14: 1312-25.
8. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol* 2007, 18: 593-5.
9. Borràs JM, Fernandez E, Gonzalez JR, et al. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997). *Ann Oncol*, 2003, 14: 159-61.
10. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Leveling of prostate cancer mortality in western europe. *The Prostate*, 2004, 60: 46-52.
11. Botha JL, Bray E, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*, 2003, 39: 1718-29.
12. WHO (Regional office for Europe). Strategies to improve and strengthen cancer control programmes in Europe. Geneva 13-15 Nonember 2003.

Αλληλογραφία:

Ν. Παπαδάκης
Β. Βύζαντος 24
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

N. Papadakis
24, V. Vizandos, str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Ευθανασία*

I. Μανωλεδάκης

Ομότιμος Καθηγητής Νομικής Σχολής ΑΠΘ

Τον Φεβρουάριο αυτού του έτους η υπόθεση της Ιταλίδας Ελουάνα, 38 ετών, που νοσηλευόταν σε κωματώδη κατάσταση σε κλινική του Μιλάνου από τον Ιανουάριο του 1992, μετά από τροχαίο ατύχημα, δηλαδή για 17 ολόκληρα χρόνια, συγκλόνισε την Ιταλία και έφερε (πάλι) στο προσκήνιο της αδηφάγου «μιντιακής» επικαιρότητας το θέμα της λεγόμενης «ευθανασίας». Η οικογένειά της είχε ζητήσει να μεταφερθεί από την καθολική κλινική όπου νοσηλευόταν σε ιδιωτική κλινική που δέχτηκε να διακόψει τη μηχανική υποστήριξη που την κρατούσε στη ζωή. Προηγουμένως, το Νοέμβριο του 2008 με απόφαση του Ανώτατου Δικαστηρίου της Ιταλίας είχε επιτραπεί αυτή η αποσύνδεση από τα μηχανήματα, αλλά το Υπουργείο Υγείας προειδοποίησε τα κρατικά νοσηλευτικά ιδρύματα να μη προβούν στη διακοπή. Η Ιταλική κοινωνία διχάστηκε. Διαδηλωτές που διαφωνούσαν με την ευθανασία προσπαθούσαν να εμποδίσουν το ασθενοφόρο που θα μετέφερε την Ελουάνα στην ιδιωτική κλινική, φωνάζοντας “μη τη σκοτώνετε”, “η Ελουάνα ζει”. Ο πρωθυπουργός της Ιταλίας αναμείχθηκε δυναμικά στην υπόθεση φέροντας νομοσχέδιο του Βουλή για τη σαφή και οριστική απαγόρευση κάθε μορφής “ευθανασίας” και βέβαια, την ακύρωση της απόφασης του Ανώτερου Δικαστηρίου της Ιταλίας, που επέτρεψε την αποσύνδεση από τα μηχανήματα υποστήριξης στη συγκεκριμένη περίπτωση. Τελικά ανακοινώθηκε “φυσιολογικός” θάνατος της γυναίκας στην ιδιωτική κλινική και η “θεατρική παράσταση” των μέσων ενημέρωσης τελείωσε. Ωστούν να ξανανοίξει η αυλαία για κάπιοια παρόμοια περίπτωση στο μέλλον και να ξεσπάσει η γνωστή διαμάχη με τις

ατέρμονες συζητήσεις και τα προφανή αδιέξοδα.

Στο πρόσφατο παρελθόν είχαμε σχετικές περιπτώσεις που είδαν το φως της δημοσιότητας, όπως το 2003 του Γάλλου Βενσάν Ιμπέρ, του νεαρού τετραπληγικού (έπειτα από σοβαρό τροχαίο ατύχημα) που είχε προβεί στην τραγική έκκληση: “Σας ζητώ το δικαίωμα να πεθάνω”. Ο γιατρός με το επιτελείο του σταμάτησαν την τεχνητή διατήρηση στη ζωή του τετραπληγικού ο οποίος είχε πέσει προηγουμένως σε κώμα έπειτα από ισχυρή δόση βαρβιτουρικών, που του έδωσε η μητέρα του για να τον βιοθήσει να πεθάνει μετά την τραγική έκκλησή του.

Οι δύο περιπτώσεις, της Ιταλίδας αφενός και του Γάλλου αφετέρου είναι, βέβαια, σχετικές αλλά δεν είναι ίδιες. Και οι δύο αναφέρονται σε πολύχρονες οδυνηρές καταστάσεις: κωματώδης κατάσταση η πρώτη, κατάσταση τετραπληγίας (παραλυσία, τύφλωση, αλαλία) αλλά με κώμα μηκός χρονικής διάρκειας, η δεύτερη περίπτωση. Ωστόσο, στην περίπτωση της Ιταλίδας η ίδια δεν ζήτησε να πεθάνει καθώς βρισκόταν σε πολύχρονο κώμα, ενώ το ζητούμενο ήταν να επιτραπεί η αποσύνδεση του μηχανήματος που την κρατούσε στη ζωή, κάτι που επιθυμούσαν οι οικείοι της έπειτα από 17 χρόνια απελπισμένου αγώνα με το θάνατο. Προφανώς είχαν χάσει τις ελπίδες τους, ενώ το ερώτημα που τίθεται αντικειμενικά (και ερήμην του ίδιου του ασθενούς) είναι: Αξίζει μία τέτοια ζωή, τόσα χρόνια σε κώμα, με μηχανική απλώς υποστήριξη; Εδώ, βέβαια, πρόκειται για ζήτημα “ευθανασίας” με την ευρεία έννοια του όρου, καθώς δεν επίκειτο ο θάνατος. Η κωματώδης κατάσταση της Ιταλίδας θα μπορούσε να διαρκέσει

* Ομιλία κατά την εναρκτήρια τελετή του 24ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου, 26-28/3/2009 Θεσσαλονίκη.

ακόμη μήνες ή και χρόνια. Η απόφαση να διακοπεί η μηχανική υποστήριξη, που απαιτεί ενέργεια των γιατρών, σημαίνει απόφαση **θανάτωσης** ενός ανθρώπου. Δικαιολογείται κάτι τέτοιο; Και γιατί τώρα, ύστερα από 17 χρόνια. Αν, βέβαια, η διακοπή της μηχανικής υποστήριξης εμφανίζεται μοιραίως αναγκαία για να διατεθεί το μοναδικό (ας πούμε) μηχάνημα σε άλλη περίπτωση που μόλις είχε εμφανιστεί, θα υπήρχε θέμα κατάστασης ανάγκης, το οποίο μπορεί να αντιμετωπιστεί από το δίκαιο αν και είναι δυσχερέστερο. Εδώ όμως δεν πρόκειται για κάτι τέτοιο. Η υπόθεσή μας συμβαίνει στο Μιλάνο, υπάρχουν πολλές κλινικές και νοσοκομεία, δημόσια και ιδιωτικά, δεν δηλώνεται οποιαδήποτε ανεπάρκεια μηχανημάτων υποστήριξης της ζωής. Μήπως τα έξοδα είναι δυσβάστακτα για τους οικείους ή το ασφαλιστικό ταμείο που καλύπτει τη μηχανική υποστήριξη; αλλά αυτή η αδυναμία θα έπρεπε να είχε προκύψει από την αρχή ή έστω, σε ένα εύλογο χρονικό διάστημα από την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης και όχι ύστερα από τόσα χρόνια. Προφανώς, λοιπόν, στην περίπτωσή μας ισχύει η γνωστή έκφραση: “**Δεν πάει άλλο!**” Το ψυχικό κόστος, το οποίο μεγεθύνεται με την πάροδο του χρόνου για τους οικείους, η ζωή που δεν τη ζει η άρρωστη στην κατάσταση που βρίσκεται, η έλλειψη προοπτικής, η οποία και αυτή γίνεται σαφέστερη με την πάροδο του χρόνου, καθώς απομακρυνόμαστε μαζί του από το ενδεχόμενο του ιατρικού θραύματος, όλα αυτά συνηγορούν υπέρ της αποδοχής του αιτήματος να δοθεί τέλος σ' αυτή την κατάσταση. Ποιος θα το αποφασίσει; Οι οικείοι προσέφυγαν στο Δικαστήριο κι αυτό έδωσε την άδεια σαν να επρόκειτο για νομικό ξήτημα. Ο ίδιος ο πρωθυπουργός έσπευσε να πάρει θέση – αντίθετη με το δικαστήριο – σαν να επρόκειτο για **πολιτικό ξήτημα**.

Πριν υποστηρίξω τη δική μου άποψη για το θέμα αυτό, ας συγκρατήσουμε τούτο από την υπόθεση: Στις περιπτώσεις της **αντικειμενικής** κρίσης για την ευθανασία, όπως η προκείμενη, το ξητούμενο είναι αν βρισκόμαστε μπροστά σε μία περίπτωση ζωής “**που δεν αξίζει να τη ζει κανείς**”. Ποιος όμως θα το **κρίνει**; Οι οικείοι που βιώνουν την τραγωδία και αποφαίνονται για λογαριασμό τους, αλλά και για λογαριασμό του συγγενή τους κατά την εικαζόμενη προφανώς θέλησή του; Η δικαιοσύνη που κρίνει κατά περίπτωση, σταθμίζοντας τα έννομα συμφέροντα; Η πολιτεία που νομοθετεί, εκφραζόμενη κατ' ανάγκη γενικά, **υποκείμενη** σε ιδεολογικές και πολιτικές σκοπιμότητες;

Θα επανέλθω στα ερωτήματα αυτά για να διατυπώσω και τη θέση μου.

Στην περίπτωση του Γάλλου, ο **ίδιος** είχε ξητήσει να πεθάνει πριν πέσει σε κώμα από την ενέργεια της μητέρας του να του παράσχει ευθανασία για να τον λυτρώσει από την κατάσταση τετραπληγίας. Το είχε δηλωσει ρητά: “Σας ξητώ το δικαίωμα να πεθάνω”. Η κρίση εδώ για τη ζωή “που δεν αξίζει να τη ζει κανείς” είναι **υποκειμενική**, του ίδιου του αρρώστου, και όχι αντικειμενική, και συνάπτεται με το λεγόμενο (από νομικούς και μη) “δικαίωμα στο θάνατο”. Συνεπώς το δικαστήριο, που θα κληθεί ενδεχομένως να αποφανθεί για την περίπτωση δεν είχε να κρίνει αν η συγκεκριμένη ζωή “άξιζε ή όχι”, αλλά **αν υπάρχει δικαίωμα στο θάνατο γι'** αυτόν που το επικαλείται (κρίση που επηρεάζεται, βέβαια, από τις συνθήκες που δικαιολογούν την επίκληση τέτοιου δικαιώματος), όπως συμβαίνει σε κάθε περίπτωση δικαστικής κρίσης για την παροχή έννομης προστασίας του πολίτη, ο οποίος προσφεύγει σ' αυτήν σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 1 του Συντάγματος. Για να αποφανθεί όμως σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση το δικαστήριο, θα πρέπει να υπάρχει **νόμος** που να αναγωρίζει **γενικά** και **απρόσωπα** “δικαίωμα του ατόμου στο θάνατο” καθορίζοντας και τις προϋποθέσεις που μπορούν να το θεμελιώσουν. Πάντα **γενικά** και **απρόσωπα**.

Τέτοιος νόμος που να αναγνωρίζει στο «**δικαίωμα στο θάνατο**» δεν υπάρχει. Πρώτα-πρώτα, η έννοια του δικαιώματος –σύμφωνα με πάγιο ορισμό της νομικής επιστήμης— αναφέρεται στην ικανοποίηση βιοτικού συμφέροντος. “**Δικαίωμα είναι η παρεχόμενη από την έννομη τάξη στο πρόσωπο εξουσία για πραγμάτωση βιοτικού συμφέροντος**”. Το δικαίωμα νοείται εδώ υπό τη νομική έννοια του όρου και όχι ως θητικό, φυσικό ή μεταφυσικό αίτημα. Πέρα από το ότι ένα τέτοιο αίτημα έχει ακαθόριστο και όχι το ίδιο αντιληπτό από όλους περιεχόμενο, και συνεπώς δεν μπορεί να αποτελεί σταθερό σημείο αναφοράς (όπως το δικαίωμα που αναγνωρίζεται σε συγκεκριμένες διατάξεις του θετικού δικαίου), εφόσον αυτοί που υποστηρίζουν την ύπαρξη του **ξητούν από το δίκαιο** την αναγνώριση και ικανοποίησή του, θα πρέπει να χρησιμοποιούν τον όρο “δικαίωμα” υπό τη νομική του αποκλειστικά έννοια. Υπό αυτή την έννοια, πηγή δικαιώματος αποτελεί η **έννομη τάξη**. Όσοι μιλούν για “δικαίωμα του ατόμου στο θάνατο” συγχέουν προφανώς το δικαίωμα υπό τη νομική έννοια του όρου με τον όρο **“δικαίωμα”** ως

ηθικό, φυσικό ή μεταφυσικό αίτημα. Δεν μπορεί όμως να ξητούν από την έννομη τάξη την προστασία “αιτήματος” που δεν πηγάζει από αυτήν. Δεν μπορεί δηλαδή άλλη να είναι η πηγή αφετηρίας και άλλη η πηγή προστασίας του δικαιώματος.

Κατά το θετικό δίκαιο, λοιπόν, νομική διάταξη που να αναγνωρίζει στο άτομο “δικαιώμα στο θάνατο” δεν υπάρχει. Μια τέτοια διάταξη θα ήταν **παράλογη**, αφού θα έρχονταν σε αντίθεση με το εννοιολογικό περιεχόμενο του δικαιώματος όπως πάγια γίνεται δεκτό από τη νομική επιστήμη.

Ορισμένοι νομικοί, εντελώς εσφαλμένα κατά τη γνώμη μου, υποστηρίζουν ότι το λεγόμενο (κατ’ αυτούς) “δικαιώμα στο θάνατο” στηρίζεται στο άρθρο 5 παράγραφος 1 του Συντάγματος, που ορίζει ότι “καθένας έχει δικαιώμα να αναπτύσσει ελεύθερα την προσωπικότητά του... εφόσον δεν προσβάλλει τα δικαιώματα των άλλων και δεν παραβιάζει το Σύνταγμα ή τα χρηστά ήθη”. Επίσης επικαλούνται το άρθρο 2 παράγραφος 1 του Συντάγματος που ορίζει ότι “ο σεβασμός και η προστασία της αξίας του ανθρώπου αποτελούν την πρωταρχική υποχρέωση της Πολιτείας”. Η Πολιτεία θα πρέπει δηλαδή, να μεριμνά και να εξασφαλίζει έναν **αξιοπρεπή** θάνατο για όλους.

Οι θέσεις αυτές, πέρα από την εσφαλμένη εννοιολογικά χρήση του νομικού όρου “δικαιώμα”, για την οποία μόλις έγινε λόγος, παραβλέπουν τη βασική διάταξη του άρθρου 5 παράγραφος 2 του Συντάγματος για την απόλυτη προστασία της ζωής. Η ζωή αποτελεί προϋπόθεση για την ύπαρξη οιουδήποτε, δηλαδή **όλων** των ατομικών δικαιωμάτων. Συνεπώς, κανενός δικαιώματος η χρήση δεν μπορεί να οδηγεί στην κατάλυση της. Το δικαιώμα της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας – πέραν του ότι αναφέρεται σε **ανάπτυξη** και όχι εξαφάνιση του προσώπου – μπορεί να φθάσει μέχρι την ελευθερία αυτοδιακινδύνευσης του φορέα του, για την ικανοποίηση ενός άλλου αναπτυξιακού στόχου του, όχι όμως και ως την αυτοκαταστροφή του. Αν υπήρχε, καθ’ υπόθεση, “δικαιώμα στο θάνατο”, θα έπρεπε η παρεμπόδιση κάποιου να αυτοκτονήσει – που αποτελεί σήμερα στοιχειώδη υποχρέωση όχι μόνο των κρατικών οργάνων, αλλά κάθε παρευρισκόμενου στην απόπειρα αυτοκτονίας συν-ανθρώπου να αποτελεί άδικη πράξη, ως παρακάλυψη άσκησης δικαιώματος του υποψήφιου αυτόχειρα! Κανείς, όμως, σοβαρός υποστηρικτής του λεγόμενου “δικαιώματος στο θάνατο” δεν θα τολμούσε να υποστηρίξει κάτι τέτοιο.

Όσο για το θέμα του “αξιοπρεπούς θανάτου”,

που παραπέμπει και αυτό στην επικίνδυνη, όπως θα δούμε, κρίση για τη “ζωή που αξίζει ή δεν αξίζει να ζει κανείς”, πέρα από την αδυναμία προσδιορισμού του, δεν έχει καμία σχέση με το άρθρο 2 παράγραφος 1 του Συντάγματος για το σεβασμό της αξίας του ανθρώπου. Αυτό αναφέρεται στις επεμβάσεις της πολιτείας στο χώρο των δικαιωμάτων του ανθρώπου κατά την άσκηση της εξουσίας ή (και) στις επεμβάσεις των άλλων συμπολιτών κατά την άσκηση των δικών τους δικαιωμάτων, και όχι, βέβαια στις επιλογές του ίδιου του ατόμου για τον τρόπο της ζωής ή του θανάτου του.

Αλλά ούτε και παραίτηση από το δικαιώμα στη ζωή που κατοχυρώνει το άρθρο 5 παράγ. 2 του Συντάγματος είναι νομικά επιτρεπτή. Παραπέμπεις από ατομικά, πολιτικά και κοινωνικά δικαιώματα είναι, βέβαια, δυνατές για τον φορέα τους, αλλά μόνο εφόσον δεν θίγουν **θεμελιώδεις** αρχές του δικαίου, κατοχυρωμένες στο Σύνταγμα ή δικαιώματα άλλων. Δεν είναι **νομικά** επιτρεπτή η **παραίτηση** από το δικαιώμα στη ζωή, αφού θίγει την απόλυτη αξία της ζωής (κατοχυρωμένη στο άρθρο 5 παρ. 2 Συντ.) στην οποία θεμελιώνεται η ίδια η ύπαρξη της κοινωνίας. Όπως δεν είναι **νομικά** επιτρεπτή η καθολική παραίτηση από το δικαιώμα της ελευθερίας με την οικειοθελή υποβολή του φορέα του σε κατάσταση δουλείας, καθώς αυτή έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τη θεμελιώδη αρχή της προσωπικής ελευθερίας (άρθρο 5 παρ. 1 Συντ.) στην οποία οικοδομείται η ελεύθερη πολιτεία. Επίσης, μπορεί μία γυναίκα να παραίτησε από το δικαιώμα στην μητρότητα μην κάνοντας παιδιά. Αν όμως γεννήσει παιδί, δεν μπορεί να το εγκαταλείψει παραπομβενή από το δικαιώμα της μητρότητας, αφού αυτή η παραίτηση προσβάλλει το δικαιώμα στη ζωή του νεογέννητου παιδιού.

Βλέπουμε, λοιπόν, από την προηγούμενη ανάλυση ότι “δικαιώμα στο θάνατο” από νομική άποψη δεν υπάρχει ούτε μπορεί να υπάρξει με νομοθετική ρύθμιση.

Οι αντίθετες θέσεις στηρίζονται φιλοσοφικά σε μία άκρως ατομικευτρική φιλελευθερίστικη αντιληφή, που προβλήθηκε έντονα στη δύση μετά το διαφωτισμό και οδήγησε στην παραδοχή του μοντέρνου εγκεντρισμού. Ωστόσο και στη φιλελεύθερη κοινωνία η συνύπαρξη των (πολλών) ανθρώπων δεν αποτελεί απλώς **παραλληλή** ύπαρξη πολλών. Ο άνθρωπος ως κοινωνικό “είναι” δεν είναι μόνος του ανάμεσα στους άλλους. Είναι συνδεδεμένος με τους άλλους, είναι ως – προς – αυτούς και μαζί – με αυτούς. Είναι άνθρωπος – γονέ-

ας, αδελφός, σύντροφος, δάσκαλος, συν-άνθρωπος. Αυτό το **πρόσωπο** αποτελεί το φορέα του δικαιώματος στη ζωή, που παρέχεται και κατοχυρώνεται από την έννομη τάξη. Στο πλαίσιο, λοιπόν, των αξιολογήσεών της ασκείται επιτρεπτά ή όχι και το κάθε δικαίωμα. Παραδοχή “δικαιώματος στο θάνατο” θα σήμαινε πως η έννομη τάξη παρέχει σε κάθε άνθρωπο την εξουσία – ενεργώντας ως αποκομμένο από την κοινωνία και μοναχικό άτομο – να καταλύσει και όλους τους προσωπικούς του δεσμούς, που σε αμοιβαία διαπλοκή συγκροτούν αυτό που λέγεται κοινωνία. Θα ερχόταν έτοι η έννομη τάξη σε αντίθεση με τον προορισμό της, που είναι η προώθηση της ζωής “εν κοινωνίᾳ δικαίου”. Παράδοξο σχήμα και από νομική και από κοινωνιολογική άποψη.

Ας έρθουμε, τώρα, στην πρώτη περιπτώση της Ιταλίδας, την περιπτώση της ευθανασίας για την κατάλυση μιας ζωής “που δεν αξίζει να ζει κανείς”. Από φιλοσοφικής άποψης μπορεί, βέβαια, να υποστηριχθούν διάφορες θέσεις από τη θρησκευτική, ότι η ζωή ως δημιούργημα Θεού είναι άξια να τη ζει κανείς υπό **οποιαδήποτε** μορφή της, μέχρι την ευγονική, που συναρτά την αξία της ζωής καθεαυτήν από την ποιότητά της, αρνούμενη σε κάποιες ακραίες περιπτώσεις την ίδια την ύπαρξη της ζωής αν έχασε τη στοιχειώδη ποιότητά της. Δεν πρόκειται όμως γι' αυτές τις φιλοσοφικές απόψεις όταν γίνεται λόγος για **ευθανασία** ως πρόβλημα στα μέσα ενημέρωσης. Διότι είναι **αυτονόητο** ότι ανάλογα με τις φιλοσοφικές του πεποιθήσεις θα προβεί ή δεν θα προβεί κάποιος σε ευθανασία (για τον εαυτό του, ή και για άλλον που δεν μπορεί να ενεργήσει μόνος του) αν βρεθεί στην τραγική υπαρξιακή κατάσταση να κάνει μια τέτοια επιλογή. Άλλα πρόκειται για την ευθανασία ως **νομική επιλογή**.

Και στην περιπτώση της Ιταλίδας και στην περιπτώση του Γάλλου θα μπορούσε να έχει γίνει αυτό που τελικά έγινε χωρίς τυμανοκρουσίες και δημοσιότητα. Το ίδιο ισχύει για όλες τις “περιπτώσεις ευθανασίας” που προβλήθηκαν από τα μέσα ενημέρωσης και προκάλεσαν τη σχετική συζήτηση και αντιδικία. Διότι σε όλες τις περιπτώσεις ζητήθηκε η **νομική κάλυψη** της ευθανασίας. Η άδεια του δικαστηρίου ή η θέσπιση νόμου που να την επιτρέπει.

Όπως, όμως, το δίκαιο δεν μπορεί να αναγνωρίσει “δικαίωμα στο θάνατο”, αφού κάτι τέτοιο θα ερχόταν – όπως είπαμε – σε αντίθεση με το εννοιολογικό περιεχόμενο του δικαιώματος, αλ-

λά και τον προορισμό του δικαίου και τις συνταγματικές κατοχυρωμένες θεμελιώδεις αρχές του στη δημοκρατική πολιτεία – όπως είναι η **απόλυτη προστασία της ζωής** –, έτσι και δεν μπορεί το δίκαιο **αυθεντικά** να προσδιορίσει ποια ζωή αξίζει να συνεχίζεται και ποιά όχι. Το δίκαιο προσδιορίζει μόνο την αρχή και το τέλος της ανθρωπίνης ζωής οριθετώντας και διακρίνοντας τον γεννημένο άνθρωπο από το έμβρυο αφενός και δίνοντας τον ορισμό του θανάτου αφετέρου. Όχι πολύ εύκολα και στις δύο περιπτώσεις.

Στην πρώτη περιπτώση, μάλιστα, της αρχής της ζωής του ανθρώπου, δεν υπάρχει θετική διάταξη του θετικού δικαίου, αλλά ο νομοθέτης άφησε το θέμα στην επιστήμη και τη νομολογία των δικαστηρίων.

Έτσι τα δικαστήρια δέχονται ότι ο άνθρωπος αρχίζει να υπάρχει από τη στιγμή που εξέρχεται έστω και ένα τμήμα του από το μητρικό χώμα. Στη νομική θεωρία υποστηρίχθηκαν και οι απόψεις ότι ο άνθρωπος αρχίζει να υπάρχει όταν εμφανίζεται στον εξωτερικό κόσμο ως μια αυτοτελής οντότητα με τα βασικά μορφικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου γένους, ενώ άλλη αντίθετη άποψη τοποθετεί την αρχή αυτή στην έναρξη του τοκετού.

Στην περιπτώση του θανάτου, ο νομοθέτης επέλεξε ως κριτήριο τη νέκρωση του εγκεφάλου (εγκεφαλικός θάνατος) στο νόμο 2737/1990 για τις μεταμοσχεύσεις ανθρώπινων ιστών και οργάνων, ενώ ως τα μέσα της δεκαετίας του '60 γινόταν δεκτό ότι ο άνθρωπος παύει να υπάρχει όταν σταματά οριστικά η κυκλοφορία του αίματος και η αναπνοή. Άλλα και ο νέος ορισμός έγινε δεκτός στη νομική επιστήμη με πολλές επιφυλάξεις.

Ως **εδώ** λοιπόν τα όρια του δικαίου. Μετ' εμποδίων!

Φανταστείτε, τώρα, να ζητήσουμε από το δίκαιο να προσδιορίσει τα **χαρακτηριστικά** της ζωής που “δεν αξίζει να υπάρχει”! Να αξιολογήσει, δηλαδή, γενικά περιπτώσεις όπως η φυσική κατάσταση, η άννοια, οι όγκοι εγκεφάλου, η κωματώδης κατάσταση, που μπορεί, όμως, να οφείλεται σε διάφορους λόγους, αναφερόμενους σε απόλυτα διακριτές μεταξύ τους κλινικές οντότητες. Και να αποφανθεί με θρητή διάταξη, ή έστω με παραπομπή του θέματος στη νομολογία των δικαστηρίων, πότε μπορεί και πότε όχι να διακοπεί η πορεία της “ανάξιας ζωής” προς το θάνατο...”. Και η μεν νομολογία θα δημιουργούσε στην περιπτώση αυτή αφάνταστη ανασφάλεια δικαίου, αφού τα δικαστήρια κρίνουν κατά περιπτώση και δεν υπάρχει στο

ελληνικό δίκαιο νομικά **δεσμευτικό** νομιλογιακό προηγούμενο. Ο δε νομοθέτης, αξιολογώντας τη ζωή και το θάνατο με γενική διάταξη, θα άνοιγε την όρεξη για επέκταση της κρίσης του “ευ ζειν” και “ευθνήσκειν” που θα μας οδηγούσε σε πολιτικές, όχι άγνωστες, δυστυχώς, στην “πολιτισμένη” Ευρώπη λίγο πριν από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα.

Πρέπει, λοιπόν, να σταματήσει αυτή η ιστορία με την **επίκληση του δικαίου** για τη ρύθμιση του θέματος της ευθανασίας. Και να αντιληφθούν τόσο οι μη-νομικοί που πιστεύουν στην παντοδυναμία του δικαίου, όσο και οι νομικοί που έχουν μεγάλη ιδέα για την επάρκεια του δικαίου και της νομικής επιστήμης, ότι το δίκαιο (ως έλλογο κατασκεύασμα του ανθρώπου) έχει **σχετική αξία** και **δεν** μπορεί να λύσει όλα τα προβλήματα της ανθρωπινής ύπαρξης. Η ευθανασία αποτελεί ένα τέτοιο θέμα **υπαρξιακό, πέραν του κειμένου δικαίου**. Είναι μια κατάσταση όπου ο γιατρός σε μια βαθιά ανθρωπινή σχέση με τον πάσχοντα ασθενή θα αποφασίσει (ή θα αποφασίσουν από κοινού), ενώπιον αποκλειστικά της συνείδησής του την επίσπευση ενός ανώδυνου θανάτου. Ο γιατρός ζει δραματικά τις “μεταιχμιακές στιγμές του ασθενή ανάμεσα στη ζωή και στο θάνατο”, όπως χαρακτηριστικά γράφει συνάδελφος της Ιατρικής, ο Νικόλαος Τάσκος. “Είναι δική του ευθύνη, υπό αυστηρές ιατρικές προϋποθέσεις να διαφυλάξει την αξιοπρέπεια του ασθενή του στην πορεία του προς το θάνατο”. Δεν μπορεί όμως να ζητήσει την άδεια του δικαίου γι' αυτό. Το δίκαιο, όπως είδαμε, δεν μπορεί, αλλά και δεν πρέπει να δώσει τέτοια κάλυψη. Συμβαίνει εδώ όπως και με την περίπτωση μιας άλλης οριακής υπαρξιακής κατάστασης (κοινωνικής και όχι ατομικής): την επανάσταση.

Την επανάσταση μπορεί να την αποφασίσει ένας καταπιεζόμενος λαός, όταν δεν αντέχει άλλο την καταπίεση μιας συγκεκριμένης εξουσίας, που εξαθλιώνει τη ζωή του. Άλλα δεν ζητά, βέβαια, την άδεια του εισαγγελέα για να κάνει την επανάσταση. Κανένα θετικό δίκαιο στον κόσμο δεν προβλέπει πότε επιτρέπεται η επανάσταση.

Οι κατά καιρούς και από ορισμένους προτεινόμενες “επιτροπές” (από δικαστές, γιατρούς και άλλους λειτουργούς), που να αποφαίνονται σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση για την τέλεση ή όχι ευθανασίας δεν αποτελούν, βέβαια, σοβαρή αντιμετώπιση του θέματος. Αφού το δίκαιο και η τακτική δικαιοισύνη δεν μπορούν, όπως αναλυτικά είπαμε, να δώσουν λύση στο πρόβλημα, κατά μείζονα λόγο

δεν μπορούν οι μεικτές επιτροπές. Θα επεκτείναμε, απλώς, τη γραφειοκρατία ακόμη και στη διαδικασία του θανάτου, με ενδεχόμενη συνέπεια, κοντά στα άλλα, και την αύξηση της διαφθοράς.

Θα τελειώσω με το άρθρο 29 του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (ν. 3418/2005), που δεν αποτελεί, βέβαια, διάταξη περί ευθανασίας, αλλά αποτυπώνει αυτό που πράγματι γίνεται και αποτελεί τη μόνη, κατά τη γνώμη μου, σοβαρή αντιμετώπιση του θέματος:

“1. Ο ιατρός, σε περίπτωση ανίατης ασθενείας που βρίσκεται στο τελικό της στάδιο, ακόμη και αν εξαντληθούν όλα τα ιατρικά θεραπευτικά περιθώρια, οφείλει να φροντίζει για την ανακούφιση των ψυχοσωματικών πόνων του ασθενή. Του προσφέρει παραγγορητική αγωγή και συνεργάζεται με τους οικείους του ασθενή προς αυτήν την κατεύθυνση. Σε κάθε περίπτωση, συμπαρίσταται στον ασθενή μέχρι το τέλος της ζωής του και φροντίζει ώστε να διατηρεί την αξιοπρέπειά του μέχρι το σημείο αυτό.

2. Ο ιατρός λαμβάνει υπόψη τις επιθυμίες που είχε εκφράσει ο ασθενής ακόμη και αν, κατά το χρόνο της επέμβασης, ο ασθενής δεν είναι σε θέση να τις επαναλάβει.

3. Ο ιατρός οφείλει να γνωρίζει ότι η επιθυμία ενός ασθενή να πεθάνει, όταν βρίσκεται στο τελευταίο στάδιο, **δεν** συνιστά νομική δικαιολόγηση για τη διενέργεια πράξεων οι οποίες στοχεύουν στην επίσκευση του θανάτου”.

Στην τελευταία αυτή παραγραφή γίνεται σαφές ότι **δεν** αναγνωρίζεται “δικαίωμα” του αρρώστου στο θάνατο. Η ανακούφιση του πόνου, η παραγγορητική αγωγή, η συμπαράσταση μέχρι το τέλος της ζωής και η φροντίδα του γιατρού για τη διατήρηση της αξιοπρέπειας του ασθενούς αποτελούν τα βασικά σημεία της ρύθμισης του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας αναφορικά με τις ιατρικές αποφάσεις και πράξεις στο τέλος της ζωής του αρρώστου. Καθώς επίσης και η υπόμνηση στην παραγραφή 2 ότι ο γιατρός **“λαμβάνει υπόψη”** τις επιθυμίες που είχε εκφράσει ο ασθενής ακόμη και αν κατά το χρόνο της επέμβασης δεν είναι σε θέση να τις επαναλάβει. Στο σημείο αυτό χρειάζεται προσοχή. Ο νόμος αναφέρει **“επιθυμίες”**, όπως βασικά είναι οι επιλογές για ποιότητα ζωής και το τέλος της (η εξάλειψη ή ελαχιστοποίηση του πόνου, η νοσηλεία στο σπίτι για τις τελευταίες στιγμές αλπ.) και όχι, βέβαια η επιθυμία θανάτου. Αυτό αποκλείεται να χρησιμοποιηθεί ως νομική δικαιολόγηση για τη διενέργεια πράξεων που στο-

χεύουν στην επίσπευση του θανάτου, σύμφωνα με τη ρητή επιταγή της τελευταίας παραγράφου του άρθρου, όπως είδαμε αμέσως προηγουμένως. Επίσης πρέπει να προσεχθεί η διατύπωση του νόμου ότι ο γιατρός “**λαμβάνει υπόψη**” τις επιθυμίες του αρρώστου, αντί για τη διατύπωση “συμμιօρφώνεται” ή “εκπληρώνει” επιθυμίες. Αυτή η επιλογή του νομοθέτη δεν είναι τυχαία. Τονίζει εύστοχα την αυτονομία του υψηλού ιατρικού λειτουργήματος και αφήνει περιθώρια στο γιατρό να συζητήσει αυτές τις επιθυμίες με τον άρρωστο και ενδεχομένως να τον μεταπείσει. Διότι πολλές φορές οι επιθυμίες του αρρώστου οφείλονται σε εσφαλμένη ενημέρωσή του, σε προκαταλήψεις ή σε αδικαιολόγητες φοβίες. Ο γιατρός θα πρέπει να υποστηρίξει την επιστημο-

νική ιατρική άποψη, αλλά με κατανόηση, ανθρωπισμό και προπαντώς με συμπόνια για τον πάσχοντα. Εδώ βρίσκεται η ουσία του θέματος.

Συμπερασματικά, η νομοθεσία μας αναφορικά με το πρόβλημα της ιατρικής αντιμετώπισης του τέλους της ζωής είναι επαρκής και εξαντλεί τις δυνατότητες του δικαίου. Συζητήσεις, βέβαια, θα εξακολουθούν να γίνονται σε φιλοσοφικό και ηθικό επίπεδο για το υπαρξιακό πρόβλημα του θανάτου και της ποιότητάς του. Ας περιοριστούμε σ' αυτές και ας αφήσουμε το θετικό δίκαιο με την τυπικότητα και τη σχετικότητά του να αντιμετωπίζει εκείνα τα θέματα για τα οποία μπορεί να δίνει λύσεις.

Manoledakis J. Enthanasia. Hell Iatr 2009, 75: 91-96.