

# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 76 • Τεύχος 4  
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2010

---

## Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	225	<b>SNPs: ένα πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη Βιοϊατρική</b> <i>Κ. Καλινδέρη, Σ. Φιδάνη</i>
	233	<b>Ο ρόλος των βιολειτουργικών τροφίμων στην υγεία</b> <i>Θ. Βαβίλης, Α. Τζιαμούρας</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	242	<b>Η επίδραση των προγραμμάτων επαναδραστηριοποίησης στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα</b> <i>Ε. Πτση, Ν. Κουλιάνος, Ε. Κουϊδή</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	251	<b>Τα πολυμέσα στην ιατρική εκπαίδευση</b> <i>Κ. Οικονομίδης, Β. Καραμπατάκης</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	259	<b>Δωδεκαετής επιβίωση ασθενούς, χωρίς υποτροπή, μετά από γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, σταδίου IIIA (T3N1M0)</b> <i>Ι. Βαγρόπουλος, Α. Αγαπίδου, Κ. Χατζηλεοντής</i>
	267	<b>Εκσεσημασμένη οστεόλυση της λεκάνης. Νόσος Gorham σε νεαρή ασθενή 22 ετών</b> <i>Α. Τσακανίκας, Κ. Πεσιρίδου, Μ. Σχινά, Π. Πίπης, Α. Τάκου, Γ. Μουσούλης</i>
<i>Ευρετήριο θεμάτων</i>	276	
<i>Ευρετήριο συγγραφέων</i>	278	

# Helliniki Iatriki

Volume 76 • No 4  
October – December 2010

---

## Contents

<i>Brief reviews</i>	225	<b>SNPs in modern biomedical research</b> <i>Kalinderi K, Fidani S.</i>
	233	<b>The role of functional foods in health</b> <i>Vavilis T, Jamurtas A.</i>
<i>Investigative papers</i>	242	<b>The effect of cardiac rehabilitation programs on daily physical activity in patients with cardiovascular diseases</b> <i>Ptsi E, Koutlianos N, Kouidi E.</i>
<i>Special article</i>	251	<b>Multimedia in medical education</b> <i>Ekonomides K, Karabatakis V.</i>
<i>Case reports</i>	259	<b>Twelve years survival, without recurrence, after gastrectomy for gastric adenocarcinoma, stage IIIA (T3N1M0)</b> <i>Vergopoulos I, Agapidou A, Chatzileontis K.</i>
	267	<b>Gorham's disease in a female patient 22 years old</b> <i>Tsakanikas A, Pesiridou K, Schina M, Pipis, Takou A, Mousoulis G.</i>
<i>Subject index</i>	276	
<i>Author index</i>	278	

## SNPs: ένα πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη Βιοϊατρική

Καλλιρρόη Καλινδέρη, Στυλιανή Φιδάνη

Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας-Γενετικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η μελέτη της διαφορετικότητας του γενετικού υλικού κάθε ατόμου αποτελεί την αφετηρία για την κατανόηση της μοναδικότητας του. Οι πολυμορφισμοί SNPs αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της διαφορετικότητας αυτής και στις μέρες μας αποτελούν κεντρικό ερευνητικό στόχο

στην προσπάθεια κατανόησης της γενετικής των κοινών ασθενειών του ανθρώπου. Στο παρόν άρθρο γίνεται εκτενής αναφορά της χρήσης των SNPs στη σύγχρονη βιοϊατρική έρευνα.  
*Ελλην Ιατρ 2010, 76: 225 - 232.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γενετικό υπόβαθρο πολλών ασθενειών του ανθρώπου αποτελεί σήμερα μια καλά τεκμηριωμένη και αδιαμφισβήτητη γνώση. Πάνω από 1600 γονίδια έχουν συσχετισθεί με μονογονιδιακές παθήσεις του ανθρώπου<sup>1</sup>. Η αναγνώριση τέτοιων γονιδίων βοήθησε σημαντικά στην κατανόηση γενετικών ασθενειών του ανθρώπου και ενίοτε στην βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης τους<sup>2</sup>. Παρόλα αυτά, οι μονογονιδιακές ασθένειες είναι σπάνιες και αντιπροσωπεύουν ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενειών που προσβάλλουν τον ανθρώπινο πληθυσμό. Οι περισσότερες ασθένειες που αντιμετωπίζει ο σύγχρονος άνθρωπος όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία, ο καρκίνος είναι κοινές και έχουν από ένα πολυπαραγοντικό υπόβαθρο<sup>2</sup>. Περισσότερα από ένα γονίδια σε συνδυασμό με τις περιβαλλοντικές και τις καθημερινές συνθήκες ζωής ενός ανθρώπου όπως η διαίτα, η άσκηση, το κάπνισμα οδηγούν στην εκδήλωση των κοινών ασθενειών του ανθρώπου. Σημαντικό εργαλείο στη χαρτογράφηση γονιδίων και τη συσχέτιση τους με διάφορες ασθένειες αποτελούν οι γενετικοί δείκτες (genetic markers) οι οποίοι είναι αλληλουχίες DNA που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό γειτονικών αλληλουχιών (γονιδίων) με τις οποίες συκληρονομού-

νται. Οι πρώτοι γενετικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι πολυμορφισμοί μήκους θραύσματος εκ περιορισμού (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP)<sup>3</sup>. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται κατάλληλα ένζυμα με σκοπό την πέψη του DNA σε συγκεκριμένες γενετικές θέσεις, ανάλογα με το εκάστοτε χρησιμοποιούμενο ένζυμο περιορισμού. Όταν κάποια γενετική αλλαγή, για παράδειγμα ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (Single nucleotide polymorphism, SNP), μια προσθήκη ή μια αφαίρεση αλλάξει μια «θέση πέψης» στο γενετικό υλικό ενός ατόμου, το μήκος των γενετικών προϊόντων πέψης που θα προκύψει είναι διαφορετικό από το αναμενόμενο και τα προϊόντα αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως γενετικοί δείκτες<sup>4</sup>. Προς τα τέλη της δεκαετίας του 80' ανακαλύφθηκαν νέοι γενετικοί δείκτες<sup>5,6</sup>, οι μεταβλητού αριθμού, τυχαίες επαναλήψεις (Variable number of tandem repeats, VNTR) οι οποίες διακρίνονται σε μινδοροφορικές επαναλήψεις μεγέθους περίπου 7-100 bp και σε μικροδοροφορικές επαναλήψεις μεγέθους περίπου 1-6 bp. Σταθμό όμως στην ιστορία γενετικής του ανθρώπου αποτέλεσε η αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος<sup>7,8</sup>, η οποία οδήγησε στην ανακάλυψη των συχνότερων πολυμορφισμών στο ανθρώπινο γονιδίωμα, των SNPs. Τα SNPs είτε ως αυτούσιες παθογενετικές αλλαγές είτε ως

γενετικοί δείκτες αποτελούν σήμερα ιδιαίτερα πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη βιοιατρική έρευνα και στη διερεύνηση της γενετικής των περισσότερων ασθενειών του ανθρώπου.

### Το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος

Στον άνθρωπο, το μόριο του DNA είναι οργανωμένο στον πυρήνα κάθε κυττάρου, σε 46 χρωμοσώματα (22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και 1 ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων). Τα μιτοχόνδρια διαθέτουν το δικό τους DNA του οποίου η συνεισφορά στο σύνολο της γενετικής πληροφορίας είναι μικρή. Οι πληροφορίες που παρέχει το DNA κάθε ανθρώπου είναι καταγεγραμμένες με το γενετικό κώδικα των τεσσάρων γραμμμάτων A, T, C, G που αποτελούν συντομογραφίες των βάσεων αδερίνη, θυμίνη, κυτοσίνη, γουανίνη, αντίστοιχα<sup>9</sup>. Το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος (human genome project, HGP) το οποίο ξεκίνησε το 1990, είχε ως σκοπό την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος η οποία δημοσιεύθηκε αρχικά το 2001 και ολοκληρώθηκε το 2003, ακριβώς 50 χρόνια μετά την περιγραφή της διπλής έλικας του DNA από τους James Watson και Francis Crick<sup>10</sup>. Από την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος προέκυψε ότι αυτό αποτελείται από ~3 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων και τα γονίδια που κωδικοποιούν για κάποια πρωτεΐνη υπολογίζονται περίπου σε 25.000<sup>7,8</sup>. Στην πραγματικότητα δηλαδή περίπου μόνο το 1,5% του ανθρώπινου γονιδιώματος κωδικοποιεί για πρωτεΐνες, ενώ το υπόλοιπο αποτελείται από μη κωδικοποιητικά γονίδια RNA, ρυθμιστικές αλληλουχίες, ιντρόνια ή «άχρηστο DNA» (junk DNA)<sup>7</sup>. Επίσης, βρέθηκε ότι το γενετικό υλικό δύο διαφορετικών ατόμων είναι κατά ~99,9% πανομοιότυπο. Διαφέρει μόνο κατά 0,1%<sup>7</sup>. Το ποσοστό όμως αυτό είναι ικανό για να διαφοροώσει την προδιάθεση ενός ατόμου να εκδηλώσει κάποια ασθένεια ή την ικανότητά του να ανταποκριθεί σε μια φαρμακευτική θεραπεία. Οι διαφορές αυτές στο γενετικό υλικό, οι γενετικοί δηλαδή πολυμορφισμοί, οφείλονται σε αλλαγές στο μήκος των επαναλαμβανόμενων νουκλεοτιδικών αλληλουχιών όπως το μικροδορυφορικό και το μινιδορυφορικό DNA, αλλά και σε μεγαλύτερες δομικές αλλαγές στο DNA μεγέθους >1 kb, γνωστές ως αλλαγές στον αριθμό των αντιγράφων (copy number variations, CNV)<sup>7,11</sup>. Στους πολυμορφισμούς περιλαμβάνονται επίσης οι αφαιρέσεις, οι προσθήκες και αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων. Περί-

που όμως το 90% των γενετικών πολυμορφισμών στο ανθρώπινο γονιδίωμα αντιπροσωπεύονται από τα SNPs<sup>12,13</sup> οι οποίοι αποτελούν και αντικείμενο μελέτης της παρούσας ανασκόπησης.

### SNPs

Τα SNPs είναι αλλαγές ενός απλού νουκλεοτιδίου οι οποίες εμφανίζονται σε ποσοστό τουλάχιστον 1% των ατόμων ενός πληθυσμού. Τα SNPs αντιπροσωπεύουν περίπου το 90% των αλλαγών που συμβαίνουν στο ανθρώπινο γονιδίωμα και συμβαίνουν περίπου κάθε 300 βάσεις στα συνολικά τρία δισεκατομμύρια βάσεις του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η αλληλούχιση και η σύγκριση του γενετικού υλικού διαφορετικών ατόμων οδήγησε στην ανακάλυψη πάνω από 10 εκατομμυρίων διαφορετικών SNPs<sup>10</sup>.

Τα SNPs προέρχονται από μεταλλάξεις οι οποίες συνήθως πρωτοεμφανίστηκαν πριν από χιλιάδες χρόνια, αλλά εξακολουθούν και μεταβιβάζονται με ένα σταθερό τρόπο από γενιά σε γενιά<sup>14</sup>. Τα SNPs μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση τη γενετική θέση στην οποία εντοπίζονται<sup>15</sup>. Έτσι, υπάρχουν τα SNPs που εδράζονται στις κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος, δηλαδή τα εξόνια (coding SNPs) και άλλα στις μη κωδικοποιούσες περιοχές όπως τα ιντρόνια (intronic SNPs), σε ρυθμιστικές περιοχές ή και σε περιοχές μεταξύ γονιδίων. Η θέση αναγνώρισης των SNPs μπορεί να επικεντρώσει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε κάποιο συγκεκριμένο γονίδιο ή γονιδιακή περιοχή. Παρ' όλα αυτά, συνήθως τα περισσότερα SNPs είναι λειτουργικά ουδέτερα, χωρίς να επηρεάζουν τη σύνθεση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας (synonymous-silent SNPs). Μόνο ένα μικρό ποσοστό των SNPs επηρεάζει άμεσα τη γονιδιακή λειτουργία, επηρεάζοντας την κωδικοποίηση πρωτεϊνών είτε με αλλαγή/τροποποίηση της παραγόμενης πρωτεΐνης (missense SNPs) είτε με πρόωρο τερματισμό της, με αποτέλεσμα η παραγόμενη πρωτεΐνη να έχει συνήθως χάσει τη λειτουργικότητά της (nonsense SNPs). Πολυμορφισμοί SNPs που δεν εδράζονται σε κωδικές περιοχές μπορεί να επηρεάζουν άλλες ρυθμιστικές λειτουργίες όπως το φαινόμενο της εναλλακτικής συρραφής και την πρόσδεση μεταγραφικών παραγόντων.

Ανάλογα με το είδος των αλληλόμορφων τα SNPs διακρίνονται σε μεταπτώσεις (transitions) και μεταστροφές (transversions). Στην πρώτη περίπτωση, έχουμε αντικατάσταση μιας πουρίνης από

άλλη πουρίνη [αλλαγές μεταξύ αδενίνης (A) και γουανίνης (G)] ή μιας πυριμιδίνης από άλλη πυριμιδίνη [αλλαγές μεταξύ κυτοσίνης (C) και θυμίνης (T)] και στην δεύτερη, αντικατάσταση μιας πουρίνης από μία πυριμιδίνη (αλλαγές μεταξύ A και C ή T και αλλαγές μεταξύ G και C ή T) ή το αντίστροφο<sup>14</sup>. Σε κάθε λοιπόν γονιδιακή θέση-SNP μπορούν να εντοπιστούν δύο αλληλόμορφα. Το αλληλόμορφο που εμφανίζεται σε μικρότερη συχνότητα (μικρότερη από το 50% του συνολικού πληθυσμού) θεωρείται ως υπολειπόμενο (minor allele), ενώ το συχνότερα εμφανιζόμενο, ως επικρατές (major allele). Οι συχνότητες των αλληλομόρφων στα SNPs στους διάφορους πληθυσμούς μπορούν να ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό, ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη στιγμή εμφάνισης της μετάλλαξης στον πληθυσμό, καθώς και σε πληθυσμούς διαφορετικών εθνοικιοτήτων<sup>16</sup>.

Η σταθερότητα των SNPs σε σύγκριση με άλλες γενετικές αλλαγές, το γεγονός δηλαδή ότι εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα μιας δεύτερης πρόσφατης μετάλλαξης, καθώς και η αφθονία τους που αυξάνει την πιθανότητα ότι τουλάχιστον κάποιες από αυτές τις αλλαγές θα είναι λειτουργικές, αποτέλεσαν μερικά από τα βασικά στοιχεία που οδήγησαν στην ανάδειξη των SNPs ως ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας.

## Γενετικές μελέτες

Η ανεύρεση γονιδίων που συνιστούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μιας ασθένειας βασίζεται όπως έχει προαναφερθεί στη χρησιμοποίηση γενετικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένου των SNPs, σε διάφορες γενετικές μελέτες. Οι δύο κυριότερες γενετικές μελέτες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι μελέτες γενετικής σύνδεσης και οι μελέτες συσχέτισης.

### i) Μελέτες γενετικής σύνδεσης

Οι μελέτες γενετικής σύνδεσης (genetic linkage studies) στοχεύουν στην αναγνώριση συγκεκριμένων χρωμοσωμικών περιοχών οι οποίες συσχετίζονται με μια ασθένεια εξετάζοντας τον τρόπο κληρονομής συγκεκριμένων γενετικών δεικτών με ένα συγκεκριμένο φαινότυπο μέσα στην υπό μελέτη οικογένεια<sup>17</sup>. Οι μελέτες αυτές βασίζονται στη λογική ότι γενετικοί δείκτες οι οποίοι βρίσκονται κοντά στη μετάλλαξη που προκαλεί μια ασθένεια θα κληρονομούνται στα μέλη της οικογένειας που πάσχουν από την ασθένεια πιο συχνά από ότι

θα αναμενόταν βάση τύχης. Ένας μικρός αριθμός πολυμορφικών γενετικών δεικτών, περίπου 300-500, καταναμημένος σε ολόκληρο το γονιδίωμα αρκεί για να διαπιστωθεί μια τέτοια γενετική συσχέτιση<sup>18</sup>. Οι κυριότεροι περιορισμοί που χαρακτηρίζουν τέτοιες μελέτες είναι η δυσκολία εύρεσης και μελέτης γενετικού υλικού από μεγάλες οικογένειες με πλήρη γενεαλογικά δέντρα, καθώς και το φαινόμενο της γενετικής ετερογένειας όπου όχι μόνο ένα αλλά πολλά γονίδια μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση μιας ασθένειας με την επίδραση ή όχι και άλλων μη γενετικών παραγόντων όπως διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες<sup>19</sup>. Επιπρόσθετα, οι μελέτες αυτές συνήθως δεν αποκαλύπτουν τη συσχέτιση ενός γονιδίου ή μιας μετάλλαξης με μια ασθένεια, αλλά μιας χρωμοσωμικής περιοχής πολλές φορές αρκετά μεγάλης σε μέγεθος. Η κλωνοποίηση θέσεως (positional cloning) χρησιμοποιείται με σκοπό την σμίκρυνση της περιοχής αυτής και τελικά την συσχέτιση ενός μόνο γονιδίου με την υπό μελέτη ασθένεια, με μόνη προηγούμενη γνώση τη χρωμοσωμική του θέση. Επίσης, οι πιο ισχυρές συσχέτισης σε τέτοιες μελέτες αφορούν συνήθως σπάνιες ασθένειες με υπολειπόμενη κληρονομικότητα και υψηλή διεισδυτικότητα<sup>17</sup>. Έτσι, αν και οι μελέτες γενετικής σύνδεσης έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες στις μονογονιδιακές ασθένειες, παρ' όλα αυτά ένα άλλο είδος γενετικών μελετών, οι μελέτες συσχέτισης (association studies), θεωρούνται καταλληλότερες για την μελέτη των περισσότερων ασθενειών του ανθρώπου οι οποίες δεν εμφανίζουν μεντελικό τρόπο κληρονομής, αλλά συχνά επηρεάζονται από φαινόμενα γενετικής ετερογένειας (πολλά, διαφορετικά γενετικά αίτια οδηγούν στην ίδια ασθένεια), φαινοαντιγραφα (phenocopies) (άτομα που εκδηλώνουν παρόμοιο φαινότυπο, αλλά έχουν διαφορετικό γονότυπο), ατελή διεισδυτικότητα (άτομα τα οποία φέρουν το γονίδιο που συσχετίζεται με την ασθένεια, αλλά δεν πάσχουν από την ασθένεια), γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις<sup>20</sup>.

### ii) Μελέτες συσχέτισης

Οι μελέτες συσχέτισης διακρίνονται στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) και σε μελέτες συσχέτισης που πραγματοποιούνται σε οικογένειες όπως η μέθοδος HRR (Haplotype Relative Risk) και η μέθοδος TDT (transmission/disequilibrium test). Η μέθοδος HRR ελέγχει την ανισορροπία σύνδεσης ενός δείκτη και μιας γονιδιακής θέσης που πιθανόν να σχετίζεται με την υπό

μελέτη ασθένεια υπολογίζοντας το λόγο πιθανοτήτων που προκύπτει από τη σύγκριση της συχνότητας των γονεϊκών αλληλομόρφων-δεικτών που μεταβιβάζονται στο προσβεβλημένο τέκνο με αυτή των αλληλομόρφων που δεν μεταβιβάζονται στο προσβεβλημένο τέκνο. Η μέθοδος TDT συγκρίνει με την εφαρμογή του  $\chi^2$  κριτηρίου τη συχνότητα μεταβίβασης ενός αλληλομόρφου από ετερόζυγους γονείς στο προσβεβλημένο τέκνο με τη συχνότητα μη μεταβίβασης ενός αλληλομόρφου από τους ετερόζυγους γονείς στο προσβεβλημένο τέκνο. Κάθε αλληλόμορφο έχει 50% πιθανότητα να μεταβιβαστεί από τον κάθε γονιό προς το παιδί του, επομένως κάθε απόκλιση αποτελεί απόδειξη συσχέτισης με την υπό μελέτη ασθένεια. Ανάλογες μελέτες μπορούν να εφαρμοστούν και σε ποσοτικά χαρακτηριστικά (quantitative trait association). Οι μελέτες συσχέτισης σε οικογένειες αν και έχουν το πλεονέκτημα ότι ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιούν συγγενικά πρόσωπα και επομένως δεν επηρεάζονται από φαινόμενα πληθυσμιακής διαστρωμάτωσης, εντούτοις αντιμετωπίζουν τις δυσκολίες των οικογενειακών μελετών με κυριότερη τη δυσκολία συλλογής τριάδων προσβεβλημένου τέκνου-γονέων.

Στις μέρες μας, η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μελέτη συσχέτισης είναι η μελέτη συσχέτισης ασθενών-μαρτύρων η μεθοδολογία της οποίας είναι πολύ απλή. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιούνται δύο ομάδες μελέτης. Η μια αποτελεί την ομάδα των ασθενών (case group) και η άλλη την υγιή ομάδα ελέγχου (control group). Και οι δύο ομάδες μελέτης επιλέγονται να έχουν κατά το δυνατόν ισοζυγισμένα στοιχεία σχετικά με το φύλο, την ηλικία ή άλλους παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την εκδήλωση της υπο μελέτη ασθένειας<sup>21</sup>. Η έγκυρη διάγνωση για την ομάδα των ασθενών είναι πολύ σημαντική, ενώ προσεχτική πρέπει να είναι και η επιλογή της υγιούς ομάδας ελέγχου από την οποία θα πρέπει να αποκλείονται άτομα που πιθανόν να πάσχουν από την υπό μελέτη ασθένεια, αλλά δεν έχουν ακόμα διαγνωσθεί<sup>21</sup>. Ο έλεγχος της ομάδας ελέγχου ότι βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg, βάση της οποίας οι γονοτυπικές συχνότητες ενός πληθυσμού παραμένουν σταθερές και μπορούν να υπολογιστούν άμεσα από τις συχνότητες των αλληλομόρφων, είναι επίσης απαραίτητη<sup>18</sup>. Αποκλίσεις από την ισορροπία Hardy-Weinberg αποδίδονται σε λάθη κατά την γονοτύπηση, σε μεταλλάξεις, στη φυσική επιλογή, σε πληθυσμιακή διαστρωμάτωση (population stratification), σε φαινόμενα γενετικής απόκλισης (ge-

netic drift), δηλαδή τυχαίες αλλαγές στις γονιδιακές συχνότητες σε πληθυσμούς με περιορισμένο μέγεθος, στην αρχή του ιδρυτή όπου ένας πληθυσμός δημιουργείται από πολύ λίγα άτομα ενός άλλου, μεγάλου πληθυσμού (π.χ. σε περιπτώσεις μετανάστευσης λίγων ατόμων ενός είδους σε περιοχές που αυτό δεν προϋπάρχει) ή σε φαινόμενα στενωπού (bottle-neck effects) όπου ένας μεγάλος πληθυσμός αντιμετωπίζει κάποιου είδους περιβαλλοντική πίεση, με αποτέλεσμα μόνο λίγα άτομα από αυτόν να επιβιώνουν ή λίγα μόνο άτομα να συμμετέχουν στη δημιουργία της επόμενης γενιάς, με αποτέλεσμα τη δραστική αλλαγή των γονιδιακών συχνοτήτων<sup>22</sup>.

Κατόπιν, εξετάζεται αν ένας συγκεκριμένος γονότυπος ή αλληλόμορφο εμφανίζεται περισσότερο ή λιγότερο συχνά σε κάποια από τις δύο ομάδες μελέτης. Συνήθως το υπό εξέταση αλληλόμορφο εδράζεται σε ένα γονίδιο το οποίο, βάση λειτουργίας (candidate association studies), έχει αρκετές πιθανότητες να σχετίζεται με την υπό μελέτη ασθένεια. Αν η συχνότητα εμφάνισης του υπό μελέτη γονότυπου ή αλληλομόρφου είναι μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών και το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικώς σημαντικό, τότε ο συγκεκριμένος γονότυπος/αλληλόμορφο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της συγκεκριμένης ασθένειας. Αντίθετα, αν εμφανίζεται πιο συχνά στην υγιή ομάδα ελέγχου έχει προστατευτικό ρόλο<sup>21</sup>. Το αλληλόμορφο το οποίο θα συσχετισθεί με την υπό μελέτη ασθένεια μπορεί να είναι άμεσα υπεύθυνο για την εκδήλωση της ασθένειας ή μπορεί να είναι σε στενή σύνδεση και να συγκληρονομείται με ένα άλλο αλληλόμορφο το οποίο αυτό να είναι υπεύθυνο για την εκδήλωση της ασθένειας ή μπορεί να είναι τυχαία ή λανθασμένη η συσχέτισή του. Ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας σε τέτοιες μελέτες είναι η ορθή επιλογή των πολυμορφισμών-SNPs που θα εξεταστούν. Προς την κατεύθυνση αυτή αξιολογημένη είναι η συμβολή του προγράμματος, «HapMap»<sup>23</sup>.

## Πρόγραμμα HapMap

Σκοπός του προγράμματος «HapMap» (HapMap Project) ήταν να αποτελέσει χρήσιμη πηγή πληροφοριών για την κατασκευή μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα. Η προσπάθεια αυτή βασίστηκε στην εύρεση και χαρακτηρισμό διαφόρων προτύπων γενετικής σύνδεσης και ποικιλομορφίας, σε δείγμα 270 ατόμων από τέσσε-

ρις πληθυσμούς, Ευρωπαϊκής, Αφρικανικής και Ασιατικής προέλευσης<sup>24</sup>. Περίπου 1 εκατομμύριο SNPs γονοτυπήθηκαν στη φάση I του προγράμματος αυτού που δημοσιεύθηκε το 2005<sup>25</sup>, ενώ στη φάση II που δημοσιεύθηκε το 2007<sup>26</sup>, γονοτυπήθηκαν περισσότερα από 3 εκατομμύρια SNPs. Τα γονοτυπικά αυτά δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ειδικές βάσεις δεδομένων<sup>27,28</sup>.

Με τη βοήθεια του «HapMap Project» διαπιστώθηκε ότι σε κάθε χρωμόσωμα υπάρχει ένας μοναδικός συνδυασμός αλληλόμορφων, γνωστός ως απλότυπος. Πολλά μάλιστα γειτονικά αλληλόμορφα παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους, γνωστή ως «ανισορροπία σύνδεσης» (linkage disequilibrium, LD), δηλαδή ορισμένα αλληλόμορφα σε διαφορετικές γενετικές θέσεις (genetic loci) συνδυάζονται-συναντώνται μαζί αρκετά συχνά, ώστε αυτή η συνύπαρξη να μην μπορεί να θεωρηθεί τυχαίο γεγονός. Βάση λοιπόν της μη τυχαίας αυτής συσχέτισης αλληλόμορφων, η γνώση ενός αλληλόμορφου σε μια γενετική θέση Μ οδηγεί ταυτόχρονα σε γνώση του αλληλόμορφου μιας άλλης γενετικής θέσης Β, εάν οι γενετικές θέσεις Μ και Β βρίσκονται σε «ανισορροπία σύνδεσης». Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι μέσα στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ανά 100-200 kb, υπάρχουν περιοχές υψηλής πιθανότητας ανασυνδυασμού (1-2 kb) (recombination hotspots)<sup>29</sup>. Οι περιοχές αυτές συχνά αποτελούν σημεία διάρρηξης της προαναφερθείσας αλληλομορφικής συσχέτισης<sup>29</sup>. Οι περιοχές που παραμένουν ανεπηρέαστες και ανέπαφες από τα φαινόμενα ανασυνδυασμού ονομάζονται «linkage disequilibrium-LD blocks» ή «Haplotype blocks» και τις περισσότερες φορές διαχωρίζονται από περιοχές υψηλής πιθανότητας ανασυνδυασμού. Επομένως, το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι ένα μωσαϊκό από σύμπλοκα απλοτύπων (haplotype blocks), το μέγεθος των οποίων οριοθετείται από περιοχές υψηλής πιθανότητας ανασυνδυασμού (recombination hotspots)<sup>24,29</sup>. Εκτός από τα φαινόμενα ανασυνδυασμού και άλλοι γενετικοί παράγοντες όπως για παράδειγμα φαινόμενα γενετικής απόκλισης ή πληθυσμιακής διαστρωμάτωσης μπορούν να διαμορφώσουν διαφορετικά πρότυπα απλοτυπικών συμπλόκων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, το μέγεθος των απλοτυπικών συμπλόκων ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων. Πιο συγκεκριμένα, πληθυσμοί Αφρικανικής καταγωγής, οι οποίοι είναι εξελικτικά παλαιότεροι σε σχέση με τους Ευρωπαϊκούς ή Ασιατικούς πληθυσμούς, χαρακτηρίζονται από μικρότερα σε μέγεθος σύμπλοκα απλο-

τύπων, με μέσο μέγεθος τα 9 kb. Αντίθετα, στους Ευρωπαϊκούς ή Ασιατικούς πληθυσμούς το μέσο μέγεθος των απλοτυπικών συμπλόκων είναι 18kb<sup>30</sup>.

Η διαπίστωση ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι ένα μωσαϊκό από σύμπλοκα απλοτύπων αποτέλεσε τη βασική αρχή η οποία οδήγησε σε μια δεύτερη διαπίστωση ότι δηλαδή η χρήση ενός μικρού αριθμού γενετικών δεικτών για την κάθε περιοχή υψηλής αλληλομορφικής συσχέτισης, δηλαδή για κάθε σύμπλοκο απλοτύπων, είναι ικανή να χαρακτηρίσει τη γενετική ποικιλομορφία τέτοιων μεγάλων γονιδιακών τμημάτων (tag SNPs)<sup>24</sup>. Με τον όρο «tag SNPs» υπονοείται ότι η αντιπροσωπευτική ικανότητα των επιλεγμένων γενετικών δεικτών είναι τόσο μεγάλη, που σχεδόν ισοδυναμεί με την εξέταση όλων των διαφορετικών SNPs της υπό μελέτη γενετικής περιοχής. Τα πρώτα αποτελέσματα των παραπάνω ανακαλύψεων αξιοποιούνται με αλματώδης ρυθμούς, με τις πρώτες μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα (genome-wide association studies) να αποτελούν ήδη πραγματικότητα στη σύγχρονη βιοιατρική έρευνα<sup>10</sup>.

## Μελέτες GWA

Η ολοκλήρωση του προγράμματος «HapMap» και η δημιουργία ειδικών κατασκευών (πλατφόρμες) που κάνουν δυνατή την ταυτόχρονη μελέτη εκατομμυρίων SNPs αποτέλεσαν εφόδια για την πραγματοποίηση των μελετών συσχέτισης σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα (Genome Wide Association Studies, GWA). Η υπόθεση στην οποία βασίστηκαν οι συγκεκριμένες μελέτες είναι ότι κοινοί πολυμορφισμοί, με συχνότητα για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο (Minor Allele Frequency, MAF) >5% πιθανόν να καθορίζουν, με μικρή συμμετοχή ο καθένας, τη γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση των περισσότερων, κοινών ασθενειών του ανθρώπου [common disease-common variant, (CD-CV) hypothesis]<sup>31</sup>. Βάση της αρχής του προγράμματος HapMap ότι, ορισμένοι tag SNPs αρκούν για την μελέτη των περισσότερων κοινών SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα, τα τελευταία χρόνια οι εταιρίες Affymetrix και Illumina κατασκεύασαν ειδικές συστοιχίες (chip) για τις μελέτες GWA. Η εταιρία Affymetrix διαθέτει συστοιχίες με δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης 116.204 και 504.152 tag SNPs, ενώ η εταιρία Illumina διαθέτει συστοιχίες με δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης 109.367 και 317.503 tag SNPs. Οι συστοιχίες αυτές χαρακτηρίζονται από

μεγάλη ακρίβεια [(0-2% μη ανιχνεύσιμων δεδομένων (missing data), <0,5 λανθασμένων αποτελεσμάτων (errors)], σχετικά χαμηλό κόστος, το κόστος ανέρχεται σε £500 ανά άτομο και αναμένεται η τιμή αυτή να μειωθεί κατά 2.000 φορές τα επόμενα 10 χρόνια, και υψηλή ταχύτητα (>1000 DNA δείγματα/βδομάδα σε ορισμένα εργαστήρια)<sup>32</sup>.

Η επιτυχία των μελετών GWA στηρίζεται σε ορισμένες προϋποθέσεις και κριτήρια. Ένα από αυτά είναι ο αριθμός δειγμάτων (sample size) και ο βαθμός συμβολής (effect size) του υπο μελέτη πολυμορφισμού στην εμφάνιση μιας ασθένειας. Όσο μικρότερη θεωρείται η συμβολή ενός κοινού πολυμορφισμού στην εμφάνιση μιας ασθένειας [εκφράζεται με το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio, OR)] τόσο μεγαλύτερος θα πρέπει να είναι και ο αριθμός δειγμάτων που θα εξετασθούν σε μια μελέτη GWA, προκειμένου να αναγνωρισθεί ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός και η στατιστική δύναμη της μελέτης να είναι ισχυρή (statistical power). Οι πρώτες μελέτες GWA με εκατοντάδες ασθενείς είχαν στατιστική δύναμη να ανιχνεύουν αλληλόμορφα-παράγοντες κινδύνου με  $OR > 2$ . Πολύ λίγα τέτοια αλληλόμορφα εντοπίστηκαν<sup>33</sup>. Σήμερα οι περισσότερες μελέτες GWA περιλαμβάνουν 1000 και 2000 ασθενείς και το επίπεδο OR είναι 1,5-2. Η αδυναμία εντόπισης πολλών ισχυρών συσχετίσεων οδηγεί στην ανάγκη εντόπισης κοινών πολυμορφισμών με μικρότερο OR<sup>32</sup>. Η ανάγκη αυτή έχει οδηγήσει στην πραγματοποίηση συλλογικών μελετών GWA. Οι περισσότερες στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις έχουν εντοπισθεί για αλληλόμορφα με OR 1,1-1,4 και κυρίως με 1,12-1,20. Τέτοιες μελέτες συμπεριλαμβάνουν 8.000-20.000 ασθενείς η συλλογή των οποίων προϋποθέτει τη συνεργασία πολλών ερευνητικών ομάδων<sup>32</sup>.

Ιδιαίτερα σημαντική αξία στις μελέτες GWA έχει και το όριο στατιστικής σημαντικότητας που χρησιμοποιείται το οποίο επίσης διαμορφώνει τη στατιστική δύναμη της μελέτης (statistical power). Ο αριθμός των στατιστικών υπολογισμών που πραγματοποιούνται σε κάθε μελέτη GWA είναι πολύ μεγάλος, συνεπώς οι μελέτες αυτές είναι επιρρεπείς σε λάθη. Ειδικά στατιστικά τεστ όπως το *Bonferroni correction test* το οποίο θέτει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδα  $5 \times 10^{-7}$  -  $5 \times 10^{-8}$  μειώνουν την πιθανότητα ψευδώς θετικής συσχέτισης, προϋποθέτουν όμως την ύπαρξη μεγάλης ομάδας μελέτης, ώστε η στατιστική δύναμη της μελέτης να είναι αξιόπιστη<sup>34</sup>.

Ιδιαίτερη σημασία στις μελέτες GWA έχει ε-

πίσης η συχνότητα των αλληλομόρφων-παραγόντων κινδύνου που εξετάζονται, σε συνάρτηση και με τον βαθμό συμβολής τους στην εμφάνιση μιας ασθένειας. Πιο συγκεκριμένα, ένας πολυμορφισμός ο οποίος έχει καθοριστική συμβολή στην εμφάνιση μιας ασθένειας αλλά είναι σπάνιος στον υπό μελέτη πληθυσμό, είναι πολύ πιο δύσκολο να εντοπισθεί με τις μελέτες GWA σε σύγκριση με ένα κοινό πολυμορφισμό με μικρότερη συμμετοχή στην εκδήλωση της ασθένειας. Η υπόθεση ότι πολλοί σπάνιοι πολυμορφισμοί αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κοινών ασθενειών [common disease-rare variant, (CD-RV) hypothesis]<sup>35</sup> αποτελεί μια διαφορετική προσέγγιση της γενετικής των κοινών ασθενειών σε σχέση με την θεωρία CD-CV, αν και οι δύο θεωρίες είναι μάλλον συμπληρωματικές. Ως σπάνιος πολυμορφισμός ορίζεται αυτός με συχνότητα  $MAF > 0,1\%$  έως 2-3%<sup>36</sup>. Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς δεν ανιχνεύονται με τις διαθέσιμες μικροσυστοιχίες GWA, παρ' όλα αυτά, ειδικά προγράμματα που έχουν ως σκοπό την ανίχνευση πολυμορφισμών με συχνότητα 1-5% είναι σε εξέλιξη<sup>37</sup>. Ήδη πολλοί σπάνιοι πολυμορφισμοί έχουν ανιχνευτεί με την αλληλούχηση γονιδίων που σχετίζονται με την υπέρταση ή με το μεταβολισμό λιπιδίων, σε εκατοντάδες ή χιλιάδες διαφορετικά άτομα<sup>38,39</sup>, ενώ παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τον έλεγχο γονιδίων στον οποίον βάση μελετών GWA είχαν ανιχνευτεί κοινοί πολυμορφισμοί (resequencing)<sup>40</sup>.

Τέλος, καθοριστικό ρόλο στις μελέτες GWA έχει και η πληθυσμιακή διαστρωμάτωση του υπό μελέτη πληθυσμού η οποία διαμορφώνεται από τη διαφορετική γενετική σύσταση λόγω διαφορετικής προέλευσης/εθνικότητας (genetic ancestry), από φαινόμενα μετανάστευσης/πληθυσμιακή μίξης (population admixture) ή μη τυχαίας διασταύρωσης (non-random mating)<sup>41</sup>. Η πληθυσμιακή διαστρωμάτωση αποτελεί μια διαταραχή της σχέσης ενός γονοτύπου και μιας ασθένειας λόγω της επίδρασης ενός πραγματικού παράγοντα κινδύνου όπως η εθνικότητα ο οποίος σχετίζεται με το συγκεκριμένο γονότυπο. Για παράδειγμα, οποιοσδήποτε γονότυπος ή αλληλόμορφο π.χ το αλληλόμορφο HLA-A1 το οποίο είναι πιο κοινό στους Αμερικάνους κινεζικής καταγωγής σε σχέση με αυτούς Ευρωπαϊκής καταγωγής θα μπορούσε υποθετικά να συσχετισθεί με την επιδεξιότητα στη χρήση του «ξύλινου κινεζικού πιρουνιού» (chopsticks) σε μελέτες που αγνοούν τον παράγοντα εθνικότητα, σε μια πόλη με διαφορετικούς πληθυσμούς όπως το



San Francisco<sup>31</sup>. Οι δύο παράγοντες εμφανώς δεν σχετίζονται μεταξύ τους βιολογικά.

Συμπερασματικά, τα SNPs αποτελούν βασικό εργαλείο στη σύγχρονη βιοϊατρική έρευνα. Μετά την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος η αποκωδικοποίηση αυτού αποτελεί τεράστια ερευνητική πρόκληση, σίγουρα όμως δεν είναι μια απλή υπόθεση. Η ταυτόχρονη μελέτη πολλών SNPs σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα μέσα από τις μελέτες GWA αποτελεί σημαντικό εφόδιο στην προσπάθεια αυτή. Το ερώτημα αν συχνοί πολυμορφισμοί οδηγούν σε κοινές ασθένειες ή αν αυτές οφείλονται σε σπανιότερα SNPs ή ακόμα και σε διαφορετικούς πολυμορφισμούς και το πώς αυτοί αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, καθώς και με άλλους μη γενετικούς παράγοντες δεν έχει ακόμα απαντηθεί. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν από τις μελέτες GWA κυρίως όμως η ερμηνεία αυτών, αναμένεται να συντελέσουν καθοριστικά στην κατανόηση της γενετικής των κοινών ασθενειών του ανθρώπου. Το εγχείρημα αυτό βρίσκεται στην απαρχή του, σίγουρα όμως ο μαζικός έλεγχος των SNPs αποτελεί πολύτιμο εφόδιο στην προσπάθεια διερεύνησης της γενετικής των κοινών ασθενειών του σύγχρονου ανθρώπου.

### ABSTRACT

**Kalinderi K, Fidani S. SNPs in modern biomedical research. *Hell Iatr* 2010, 76: 225-232.**

The study of the genetic diversity of each individual is the starting point for the understanding of his uniqueness. SNPs polymorphisms represent the majority of this difference and nowadays are in the centre of scientific research, in an attempt to understand the genetics of common human diseases. This article is a detailed report on the use of SNPs in modern biomedical research.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>
2. Pearson E, Hattersley A. Genetic aetiology alters response to treatment in diabetes. *Diabet Med* 2003, 20: 12.
3. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980, 32: 314-31.
4. Mayeux R. Mapping the new frontier: complex genetic disorders. *J Clin Invest* 2005, 115: 1404-7.
5. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989, 44: 388-96.
6. Litt M, Luty JA. A hypervariable microsatellite revealed by in vitro amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. *Am J Hum Genet* 1989, 44: 397-401.
7. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2000, 409: 860-921.
8. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001, 291: 1304-51.
9. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids, a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953, 171:737-8.
10. Seng KC, Seng CK. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. *Eur J Hum Genet* 2008, 16: 554-64.
11. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006, 444: 444-54.
12. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004, 431: 931-45.
13. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. International SNP Map Working Group: A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001, 409: 928-33.
14. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999, 2342: 177-86.
15. Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. *J Hum Genet* 2002, 47: 561-6.
16. Salisbury BA, Pungliya M, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Stephens JC. SNP and haplotype variation in the human genome. *Mutat Res* 2003, 526: 53-61.
17. Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet* 2005, 366: 1036-44.
18. McKinney C, Merriman TR. The human genome and understanding of common disease: present and future technologies. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64: 961-78.
19. Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiol Aging* 2010 Jun 29. [Epub ahead of print].
20. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994, 265: 2037-48.
21. Hattersley AT, McCarthy MI. What makes a good genetic association study?, *Lancet* 2005, 366: 1315-23.
22. Gillespie JH. *Population Genetics: A Concise Guide*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, 1998.
23. International HapMap Consortium. The international HapMap project. *Nature* 2003, 426: 789-96.
24. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008, 118: 1590-605.
25. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005, 437: 1299-320.
26. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007, 449: 851-61.

27. <http://www.hapmap.org>
28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
29. *McVean GA, Myers SR, Hunt S, et al.* The fine-scale structure of recombination rate variation in the human genome. *Science* 2004, 304: 581-4.
30. *Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al.* The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002, 296: 2225-9.
31. *Lander ES.* The new genomics: global views of biology. *Science* 1996, 274:536-9.
32. *Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee.* Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009, 166: 540-56.
33. *Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005, 308: 385-9.
34. *Newton-Cheh C, Hirschhorn JN.* Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Mutat Res* 2005, 573: 54-69.
35. *Pritchard JK.* Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am J Hum Genet* 2001, 69: 124-37.
36. *Bodmer W, Bonilla C.* Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet* 2008, 40: 695-701.
37. [www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)
38. *Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH.* Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004, 305: 869-72.
39. *Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al.* Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008, 40: 592-9.
40. *Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, et al.* CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006, 38:1049-54.
41. *Cardon LR, Palmer LJ.* Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 2003, 361: 598-604.

*Αλληλογραφία:*

Κ. Καλινδέρη  
Εργαστήριο Ιατρική Βιολογία-Γενετική  
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,  
Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Κ. Kalinderi  
Department of Medical Biology-Genetics  
School of Medicine, Aristotle University  
Thessaloniki  
Greece



## Ο ρόλος των βιολειτουργικών τροφίμων στην υγεία\*

Θεοφάνης Δ. Βαβίλης, Αθανάσιος Ζ. Τζιαμούρτας

Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Περίληψη.** Ως λειτουργικά τρόφιμα ορίζονται τα τρόφιμα που πέραν της θρεπτικής τους αξίας παρουσιάζουν είτε προληπτική είτε θεραπευτική δράση έναντι διαφόρων παθήσεων. Τέτοια τρόφιμα οφείλουν τη δράση τους στη περιεκτικότητά τους σε πολυφαινόλες, διαιτητικές ίνες, φυτοστερόλες, Ω-3 λιπαρά οξέα, προβιοτικά και πρεβιοτικά. Τα προαναφερθέντα συστατικά έχουν επιδείξει δραστικό-

τητα έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων, καρκινογένεσης και παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το παρόν ενημερωτικό άρθρο έχει ως σκοπό να συνοψίσει τα ευρήματα που αφορούν στα λειτουργικά τρόφιμα, τις θεραπευτικές ουσίες που περιέχουν και τις παθήσεις που προλαμβάνουν ή θεραπεύουν.

*Ελλην Ιατρ 2010, 76: 233 - 241.*

### ΓΕΝΙΚΑ

Ο όρος βιολειτουργικά τρόφιμα, ή απλώς λειτουργικά τρόφιμα, πρωτοεμφανίστηκε στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1980 για να χαρακτηρίσει τρόφιμα που έχουν θετική επίδραση στην υγεία<sup>1</sup>. Ως λειτουργικό τρόφιμο ορίζεται ένα τρόφιμο, επεξεργασμένο ή φυσικό, που περιέχει συστατικά τα οποία, εκτός της θρεπτικής τους αξίας, μπορεί να δράσουν προληπτικά ή ακόμα και θεραπευτικά έναντι ασθενειών<sup>2</sup>. Τέτοια τρόφιμα, για παράδειγμα, είναι τα φρούτα, τα δημητριακά, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί (στην φυσική τους μορφή), όπως επίσης και εμπλουτισμένες ή ενισχυμένες τροφές (μαργαρίνη, χυμοί, δημητριακά σε επεξεργασμένη μορφή). Προς το παρόν δεν υπάρχει ένας γενικά αποδεκτός όρος τόσο διεθνώς όσο και από το FDA<sup>3</sup>. Από διάφορους οργανισμούς σε διάφορες χώρες έχουν προταθεί ορισμοί που χρησιμοποιούνται από επαγγελματικές ομάδες ή επιχειρήσεις πωλήσεων. Η American Dietetic Association (ADA), που είναι ο μεγαλύτερος

οργανισμός επαγγελματιών ειδών διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες, κατηγοριοποιεί τα λειτουργικά τρόφιμα σε συμβατικά τρόφιμα (π.χ. σκόρδο, ντομάτες, ξηροί καρποί), σε τροποποιημένα τρόφιμα ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα (π.χ. πορτοκαλάδα ενισχυμένη με ασβέστιο, ψωμί ενισχυμένο με φολικό οξύ, ενισχυμένα με βιοδραστικά συστατικά γιαιούρτια, τσάγια, εμφιαλωμένα νερά), σε ιατρικά τρόφιμα (π.χ. φόρμουλες φαινυλακτονουρίας ελεύθερες φαινυλαλανίνης) και σε τρόφιμα με ειδική διαιτητική χρήση (π.χ. τροφές για βρέφη, υποαλλεργικές τροφές όπως τροφές ελεύθερες γλουτένης ή ελεύθερες λακτόζης, τροφές για απώλεια βάρους)<sup>4</sup>. Στο χώρο της Ευρώπης η Ευρωπαϊκή επιτροπή που ασχολείται με τα βιολειτουργικά τρόφιμα (ECCAFFS) θεωρεί ένα τρόφιμο ως λειτουργικό εάν αυτό αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά μια ή περισσότερες λειτουργίες-στόχους στο σώμα, πέραν της επαρκούς διατροφικής δράσης, κατά ένα τρόπο σχετικό είτε με βελτίωση της υγείας είτε/και με μείωση του κιν-

\* Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Βιοτεχνολογία-Ποιότητα Διατροφής και Περιβάλλοντος» του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

δύνου ασθένειας<sup>5</sup>. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό τα λειτουργικά τρόφιμα δεν είναι χάπια ή κάψουλες αλλά θεωρούνται εκείνα που παραμένουν με μορφή τροφίμων και επιπλέον πρέπει να ασκούν την δράση τους σε ποσότητες που μπορούν φυσιολογικά να αναμένονται να καταναλωθούν στο καθημερινό διαιτολόγιο.

Η έννοια «λειτουργικά τρόφιμα», ως προς την ουσία του όρου, δεν είναι καινούργια. Δεδομένης της στενής, καθημερινής, ζωτικής σημασίας σχέσης μεταξύ ανθρώπου και διατροφής διάφορες ευεργετικές ιδιότητες συγκεκριμένων τροφών είχαν παρατηρηθεί από την αρχαιότητα. Ο Ιπποκράτης αναφέρει χαρακτηριστικά ότι «Η τροφή μπορεί να είναι φάρμακο για τον άνθρωπο και το φάρμακο μπορεί να αναζητηθεί στη τροφή» επισημαίνοντας έτσι τη συσχέτιση διατροφής και υγείας. Πιθανόν, παρόμοιες παρατηρήσεις να είχαν γίνει από πολύ παλαιότερα, ενδειξεις των οποίων μπορούν να βρεθούν σε οικουμενικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου πολιτισμού, όπως στη μυθολογία και στη θρησκεία. Στις μυθολογίες πολλών λαών υπάρχουν αναφορές για τροφές με ευεργετική δράση, που ορισμένες φορές αγγίζουν το επίπεδο του μαγικού και η πρόσβαση σε αυτές αποτελούσε προνόμιο θεών και ηρώων. Ένα οικείο παράδειγμα από την Ελληνική μυθολογία είναι αυτό της Αμβροσίας, της τροφής των θεών που τους χάριζε αθανασία. Η σχέση μεταξύ διατροφής και υγείας, και συγκεκριμένα η έννοια της ευεργετικής ή επιβλαβούς τροφής, διαφαίνεται μέσα από τις διδαχές πολλών θρησκειών και παίρνει συχνά τη μορφή «απαγορευμένων τροφών» σε ορισμένες ή και τη μορφή διατροφικών συστάσεων μέσω προσαρμοσμένης δίαιτας όπως οι νηστείες κατά τις οποίες επιτρέπονται μόνο συγκεκριμένες κατηγορίες τροφίμων. Τέλος, αιώνες ή ακόμα και χιλιετίδες εμπειρικής γνώσης σχετικά με προληπτικές και θεραπευτικές δράσεις τροφών επιβιώνουν μέσω της παράδοσης και των λαϊκών ρήσεων όπως η αρκετά γνωστή ρήση «ένα μήλο την ημέρα το γιατρό τον κάνει πέρα».

Σήμερα, με τη πρόοδο της επιστήμης, τα ευεργετικά χαρακτηριστικά των τροφίμων μπορούν να χαρακτηριστούν, να απομονωθούν και να μελετηθούν, δίνοντας έτσι το πλεονέκτημα μιας εμπειροστατωμένης εφαρμογής σε επίπεδο επιλογής τροφών με επιθυμητά χαρακτηριστικά ή μέσω εμπλουτισμού των υπαρχόντων τροφίμων. Ήδη, εδώ και πολλές δεκαετίες έχει αναγνωριστεί η αξία των βιταμινών, με αποτέλεσμα ο γενικός πληθυσμός να μπορεί να επιλέξει τρόφιμα λαμβάνοντας υπόψιν

την περιεκτικότητά τους σε βιταμίνες. Παρακάτω παρουσιάζονται συστατικά τροφίμων στα οποία αποδίδεται λειτουργικός χαρακτήρας, όπως επίσης και ο πιθανός ρόλος τους στη διατήρηση της υγείας. Οι κατηγορίες που παρουσιάζονται είναι οι διαιτητικές ίνες, οι πολυφαινόλες, οι φυτοστερόλες, τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά.

### ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Με τον όρο διαιτητικές ίνες εννοούμε το μη διασπάσιμο μέρος των φυτικών τροφών που δεν απορροφώνεται από τον οργανισμό. Ο όρος έχει διευρυνθεί συμπεριλαμβάνοντας ολιγο-σακχαρίτες, όπως η ινουλίνη, και ανθεκτικές μορφές αμύλου<sup>6</sup>. Από άποψη συμπεριφοράς στο υδατικό περιβάλλον του πεπτικού συστήματος διαχωρίζονται σε διαλυτές, που συνήθως σχηματίζουν πηκτή, και αδιάλυτες. Μερικά παραδείγματα διαιτητικών ινών είναι η ινουλίνη, η κυτταρίνη, η δεξτρίνη και οι β-γλυκάνες. Πηγές διαλυτών ινών αποτελούν τα όσπρια, η βρώμη, ορισμένα φρούτα και βολβοί, όπως πατάτες και κρεμμύδια. Αδιάλυτες ίνες απαντώνται κυρίως σε άλευρα ολικής άλεσης, σε ξηρούς καρπούς, σε σπόρους και στο περιβλήμα ορισμένων λαχανικών, όπως η ντομάτα.

Η θετική επίδραση των διαιτητικών ινών στο πεπτικό σύστημα είναι εμπειρικά γνωστή από πολύ παλιά και συνίσταται σε αυξημένη κινητικότητα του εντέρου, όπως επίσης και σε επίταση της αίσθησης κορεσμού λόγω της μεγάλης προσροφητικής τους ικανότητας. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαιτητικές ίνες ασκούν θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε διαβητικούς και υγιείς ανθρώπους, έχουν αντιπερτασικές ιδιότητες και δύνανται να μειώσουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα<sup>6,7</sup>.

Ιδιαίτερα σημαντικά οφέλη μπορεί να προσφέρει μια δίαιτα με αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών σε άτομα που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους. Σε σχετική μελέτη παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων LDL και άλλων σχετιζομένων με καρδιαγγειακές παθήσεις βιοδεικτών<sup>7</sup>. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν λειτουργικά τρόφιμα στα οποία έχει γίνει προσθήκη β-γλυκάνης. Η προσθήκη της β-γλυκάνης στο ψωμί μείωσε σημαντικά τα επίπεδα χοληστερόλης αλλά και τα επίπεδα σακχάρου μετά από γεύμα σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας παράλληλα και την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>8</sup>. Παρόμοια μελέτη σε επίμυες έδειξε ότι η β-γλυκάνη που περιέχεται στη μαγιά δύναται να παρεμποδίσει την εμφάνιση αθη-

ροσκλήρωσης, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ, όπως επίσης φάνηκε να έχει θετική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα διεγείροντας τα μονοκύτταρα και μακροφάγα κύτταρα<sup>9</sup>. Παρόμοια δράση παρουσιάζει και η δεξτρίνη των σιτηρών, με μεγαλύτερο όφελος σε άτομα που πάσχουν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου<sup>10</sup>.

### ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ

Ως πολυφαινόλες ορίζεται μια κατηγορία δευτερογενών φυτικών μεταβολιτών, στους οποίους βασικό χαρακτηριστικό είναι η ύπαρξη βενζολικών δακτυλίων συνδεδεμένων με μία ή περισσότερες υδροξυλικές ομάδες. Η μεγαλύτερη κατηγορία πολυφαινολών, τα φλαβονοειδή, περιλαμβάνει τις φλαβονόλες, τις φλαβανόλες και τις ανθοκυανιδίνες. Άλλες κατηγορίες πολυφαινολών είναι τα πολυφαινολικά οξέα και τα σιλιβένια.

Οι πολυφαινόλες είναι ευρέως διαδεδομένες στο φυτικό βασίλειο, με κάποια φυτά να έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε αυτές. Μερικά παραδείγματα είναι το πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*) που περιέχει υψηλές ποσότητες κατεχίνης και επικατεχίνης, ο κόνδυλος από τον οποίο εξάγεται το καρύκευμα κουρκουμάς (*Curcuma longa*) και περιέχει κουρκουμίνη, τα σταφύλια (*Vitis vinifera*) που περιέχουν ρεσβερατρόλη, το ρόδι (*Punica granatum*) και τα άνθη του ιβίσκου (*Hibiscus sabdariffa*) με μεγάλη περιεκτικότητα σε δελφινιδίνη και, τέλος, η κάπαρη (*Capparis spinosa*) και το κρεμμύδι (*Allium cepa*) που περιέχουν κερκετίνη.

Η κύρια χημειοπροστατευτική τους δράση έναντι του καρκίνου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων ασκείται μέσω της αντιοξειδωτικής ικανότητας που διαθέτουν. Δρουν προστατεύοντας την LDL από οξείδωση, προλαμβάνοντας έτσι τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, αποτρέποντας έτσι την οξείδωση λιπών των κυτταρικών μεμβρανών, την οξείδωση κυτταρικών πρωτεϊνών και βλάβες στο DNA που μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξιμότητα και καρκίνο<sup>11-13</sup>. Η δράση τους δεν περιορίζεται μόνο στην αντιοξειδωτική τους ικανότητα. Βρίσκεται υπο μελέτη η αντιφλεγμονώδης δράση τους, σε επίπεδο αναστολής ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση εικοσανοϊκών οξέων (π.χ. προσταγλανδινών), όπως επίσης και σε γονιδιακό επίπεδο δρώντας κατασταλτικά στη μεταγραφή γονιδίων των οποίων αυτά τα ένζυμα είναι προϊόντα<sup>14</sup>. Το παραπάνω είναι ιδιαίτερης σημασίας διότι η φλεγμονώδης διεργασία εμπλέκεται

στη δημιουργία καρδιαγγειακών ασθενειών όπως επίσης και στην καρκινογένεση.

Στο θέμα της καρκινογένεσης οι πολυφαινόλες, όπως η ρεσβερατρόλη των σταφυλιών και η κατεχίνη του τσαγιού, επεμβαίνουν σε όλα της τα στάδια. Μπορούν να επέμβουν στο στάδιο έναρξης της καρκινογένεσης, όπου μια μετάλλαξη δημιουργείται και ενσωματώνεται στο DNA, στο στάδιο της προαγωγής, όπου το κύτταρο πολλαπλασιάζεται και μετατρέπεται σε προκαρκινικό και, τέλος, στο στάδιο της προόδου, όπου το κύτταρο μετατρέπεται σε καρκινικό και αποκτά ικανότητες μετάστασης και νεοαγγειογένεσης. Μερικές από τις δράσεις των πολυφαινολών, που έχουν αναγνωρισθεί ως τώρα, είναι η εξουδετέρωση καρκινογόνων ενώσεων, η επαγωγή της κυτταρικής διαφοροποίησης, η ενίσχυση των επιδιορθωτικών μηχανισμών του κυττάρου σε επίπεδο DNA και η αναστολή της νεοαγγειογένεσης<sup>15-17</sup>. Ορισμένες φλαβόνες, όπως η λουτεολίνη, έχουν παρουσιάσει αντιμεταστατική δράση σε συγκεκριμένους καρκινικούς τύπους, όπως στα καρκινικά κύτταρα προστατικής προέλευσης των οποίων εμποδίζει την προσκόλληση σε άλλους ιστούς παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση αυτών με την E-cadherin<sup>18,19</sup>.

Όσον αφορά στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι πιθανό λειτουργικά τρόφιμα πλούσια σε πολυφαινόλες να την προάγουν μέσω της αντιυπερτασικής τους δράσης. Ένα παράδειγμα αποτελεί η αντιυπερτασική δράση σκόνης κακάο ειδικά επεξεργασμένης ώστε να διατηρεί την υψηλή περιεκτικότητά της σε φλαβονοειδή, σε ποτικούς με γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη υπέρτασης. Τα ευεργετικά αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ήταν συγκρίσιμα με αυτά του αντιυπερτασικού φαρμάκου captopril στους υπερτασικούς επίμυες, ενώ δεν επέφερε σημαντικές αλλαγές στην ομάδα ελέγχου<sup>20</sup>. Είναι πολύ πιθανό η αντιυπερτασική δράση που παρατηρήθηκε να οφείλεται στη ρυθμιστική δράση που ασκούν πολλά φλαβονοειδή στη σύνθεση του νιτρικού οξέος του ενδοθηλίου, γνωστή και ως eNOS<sup>21,22</sup>.

Η μελέτη των φλαβονοειδών ως παράγοντες καταπολέμησης των ιών, είναι επίσης ένα υποσχόμενο πεδίο έρευνας, από το οποίο θα μπορούσαν πιθανώς να επωφεληθούν ευαίσθητες πληθυσμιακές ομάδες ή φορείς χρόνιων ιώσεων<sup>23</sup>. Έχει βρεθεί ότι ένα γλυκοσίδιο της κερκετίνης, μπορεί να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό του ιού Influenza A<sup>24</sup>.

Τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινόλες γενικότερα, μπορούν να ασκήσουν ευεργετική δράση στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το φλαβονοειδές φουστίνη μπορεί να παρεμποδίσει τη νευροτοξική δράση του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου σε ποντικούς, αναστρέφοντας κατά αυτόν τον τρόπο βλάβες στη μαθησιακή ικανότητα και κατ'επέκταση στη λειτουργία της μνήμης<sup>25</sup>. Στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο μπορεί να μελετηθεί η επίδραση του φλαβονοειδούς στις β-αμυλοειδείς πλάκες, και έτσι να γίνει πειραματικά προσομοίωση της νόσου Alzheimer. Οι βιοχημικοί δείκτες που παρουσίασαν βελτίωση σχετίζονται με τη χολινεργική μεταβίβαση, που αποτελεί βιοχημικό στόχο αρκετών φαρμάκων αντιμετώπισης αυτής της νόσου.

Επίσης, τα φλαβονοειδή παρά τη χαμηλή διαπερατότητα τους όσον αφορά στη διέλευσή τους από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό παρουσιάζουν θετική επίδραση στον ιππόκαμπο, περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στη δημιουργία της μνήμης. Σε πρόσφατη ανασκόπηση επί του θέματος καταδεικνύεται ο ρυθμιστικός ρόλος των φλαβονοειδών στα κύτταρα του ιππόκαμπου και των ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών ως κίριας σημασίας για τη νευρογένεση, την αυξημένη συναπτική πλαστικότητα και τη διευκόλυνση στην ενεργοποίηση μακράς διάρκειας LTP<sup>26</sup>.

### ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΣ

Οι φυτοστερόλες είναι μια χημική οικογένεια μορίων τα οποία είναι στεροειδείς αλκοόλες και απαντώνται στα φυτά. Παρουσιάζουν μεγάλη χημική συγγένεια με τη χοληστερόλη και αποτελούν στοιχείο της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του φυτικού κυττάρου<sup>27</sup>. Η πιο γνωστή από τις φυτοστερόλες είναι η β-σιτοστερόλη.

Οι φυτοστερόλες υπάρχουν σε αφθονία στο φυτικό βασίλειο, δεδομένου ότι αποτελούν δομικό συστατικό της βασικής δομής του φυτικού κυττάρου. Πηγές πλούσιες σε φυτοστερόλες, και συγκεκριμένα β-σιτοστερόλης, είναι το καλαμποκέλαιο, ο κολοκυθόσπορος, η σόγια και το κύμινο.

Έχει παρατηρηθεί ότι η παρουσία υψηλών ποσοτήτων φυτοστερολών στη διατροφή μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Χαρακτηριστικά, το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων που ακολουθούν μεσογειακή διατροφή (πλούσια σε φυτοστερόλες) είναι πολύ καλό<sup>28</sup>. Τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα αποδίδονται στην παρεμπόδιση της απορρόφησης της χοληστερόλης της τροφής. Ο ακρι-

βής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος<sup>28,29</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι για την παρεμπόδιση της απορρόφησης της χοληστερόλης δεν είναι αναγκαία η σύγχρονη χορήγηση της φυτοστερόλης. Η φυτοστερόλη μπορεί να επιφέρει τα ίδια αποτελέσματα ακόμα και αν χορηγηθεί αργότερα, γεγονός που αποτέλεσε βάση για ανάπτυξη αρκετών θεωριών όσον αφορά στον ακριβή μηχανισμό δράσης: οι φυτοστερόλες ίσως να ανταγωνίζονται τη χοληστερόλη σε επίπεδο υποδοχέα, μπορεί όμως και να προκαλούν τη μεταφορά της έξω από το εντεροκύτταρο προς τον εντερικό αυλό μειώνοντας έτσι τα επίπεδά της στο αίμα<sup>28,29</sup>.

Πειραματική προσθήκη φυτοστερολών σε γιαιούρι χαμηλής συγκέντρωσης σε λιπαρά προκαλέσει μείωση των επιπέδων χοληστερόλης σε ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία. Επίσης, τα επίπεδα καμπεσερόλης και σιτοστερόλης στο αίμα των ασθενών αυτών παρουσίασαν αύξηση, αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων<sup>30</sup>.

Οι φυτοστερόλες φαίνεται να διαθέτουν εκτός των παραπάνω ιδιοτήτων και αντικαρκινική δράση. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τη δράση τους αυτή είναι αναστολή της δημιουργίας τελικών καρκινογόνων από προκαρκινογόνα, αναστολή ανάπτυξης όγκων, όπως επίσης και αναστολή αγγειογένεσης, αποτροπής μετάστασης και, τέλος, αύξηση της μεταγραφής γονιδίων που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα<sup>31</sup>.

Τέλος, και σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συνιστάται αποφυγή λήψης φυτοστερολών από άτομα που πάσχουν από σιτοστερολαιμία<sup>32</sup>. Η σιτοστερολαιμία είναι μια σπάνια γενετική ασθένεια οφειλόμενη σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο που οδηγεί σε υπεραπορρόφηση και συσσώρευση φυτοστερολών με αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα της υπερχοληστερολαιμίας, δηλαδή πρόωρη αθηροσκλήρωση.

### Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα ω-3 λιπαρά οξέα, αναφερόμενα και ως n-3, ανήκουν σε μια οικογένεια πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που έχουν ως κοινό δομικό χαρακτηριστικό τον πρώτο τους διπλό δεσμό στη θέση n-3.

Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι το α-λινολεϊκό οξύ (ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA). Θεωρούνται «απαραίτητα λιπαρά οξέα», διότι η βιοσύνθεσή τους στο ανθρώπινο σώμα δεν είναι δυνατή, με αποτέλεσμα η παροχή τους να εξαρτάται από εξωτερική λήψη μέσω της τροφής<sup>33</sup>. Είναι

απαραίτητα για την ομαλή εμβρυική ανάπτυξη, όπως επίσης και κατά την περίοδο του θηλασμού.

Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα είναι τα ψάρια και τα ιχθυέλαια. Στην κατηγορία φυτικών τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε αυτά τα έλαια κατατάσσεται ο λιναρόσπορος, με μεγάλη περιεκτικότητα σε α-λινολεϊκό οξύ, και ορισμένοι ξηροί καρποί, όπως τα καρύδια. Επίσης τροφές, όπως αυγά, τυρί και γάλα περιέχουν ω-3 έλαια, αλλά ο τύπος του ελαίου και η συγκέντρωση επηρεάζεται από τη διατροφή του ζώου.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα δρούν καρδιοπροστατευτικά μέσω ελάττωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του αίματος. Μετά από χορήγησή τους παρατηρήθηκε 23% μείωση των τριγλυκεριδίων στο αίμα ασθενών με ελαφρά υπερχοληστερόλαια έναντι μείωσης της τάξης του 12% σε υγιή άτομα<sup>33</sup>. Ως προς την επίδραση στα επίπεδα της LDL και HDL τα συμπεράσματα είναι, προς το παρόν, αντικρουόμενα.

Έχει παρουσιαστεί μια αντίστροφα ανάλογη συσχέτιση μεταξύ περιεκτικότητας εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσανοεξανοϊκού οξέως των ερυθρών αιμοσφαιρίων και συχνότητας καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>34</sup>. Η προστασία που παρέχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να μην οφείλεται σε μεταβολή μόνο ενός μοριακού βιοδείκτη αλλά να είναι πλειοτροπική. Προτάθηκαν διάφορες ερμηνείες για κάθε επιμέρους κομμάτι της καρδιοπροστατευτικής δράσης<sup>35</sup>. Η αντιαρρυθμική δράση που έχει παρατηρηθεί βρέθηκε ότι οφείλεται πιθανότατα στην επίδραση των λιπαρών οξέων στην κυτταρική μεμβράνη των καρδιακών κυττάρων, στην οποία ασκούν σταθεροποιητική δράση, όπως επίσης και σε αναστολή λειτουργίας ιοντικών καναλιών. Επίσης, τα ω-3 φαίνεται να συμβάλλουν στη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, αποτρέποντας έτσι την αποκόλληση τους και τη δημιουργία θρόμβων και εμβόλων. Τέλος, η αντιφλεγμονώδης δράση που ασκούν θα μπορούσε να παρεμποδίσει τη διαδικασία αθηρωμάτωσης εμποδίζοντας τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, η πτώση των επιπέδων ομοκυστεΐνης που προκαλεί ή χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2<sup>36</sup>. Ως γνωστόν, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις, διότι αυξάνουν τα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλοαργινίνης εμποδίζοντας την ομαλή αγγειοσυστολή.

Όσον αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν τη σημασία

των ω-3 λιπαρών οξέων για την ομαλή λειτουργία του. Δίαιτα υψηλή σε περιεκτικότητα σε εικοσαπεντανοϊκό, δοκοσανοεξανοϊκό και α-λινολεϊκό οξύ έχει συσχετιστεί με βελτίωση της κλινικής εικόνας νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως η νόσος του Alzheimer<sup>37,38</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην αντιφλεγμονώδη δράση των ουσιών αυτών και στον ανοσορρυθμιστικό τους ρόλο. Η συγκέντρωσή τους στον εγκεφαλικό ιστό μειώνει τη σύνθεση παραγόντων σχετιζομένων με φλεγμονώδη απάντηση και προστατεύει από τοπική φθορά που θα μπορούσε να προκαλέσει μια ανοσολογική απόκριση σε αυτό το σήμα. Η βελτίωση της κλινικής εικόνας παθήσεων σχετιζομένων με το κεντρικό νευρικό σύστημα δεν περιορίζεται μόνο στην περίπτωση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, αλλά υπάρχουν ενδείξεις και για βελτίωση ψυχιατρικών ασθενειών, όπως μορφών κατάθλιψης τύπου διπολικής διαταραχής<sup>39</sup>. Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η βελτιστοποίηση της σεροτονινεργικής νευρομεταβίβασης και η αυξημένη ρευστότητα της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, που προέρχεται από ενσωμάτωση των λιπαρών οξέων σε αυτές.

Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι δυνατή η βιομετατροπή του α-λινολεϊκού οξέος σε άλλα ω-3 λιπαρά οξέα στον άνθρωπο. Παρ' όλα αυτά η χορήγηση μόνο α-λινολεϊκού οξέος ή ο εμπλουτισμός λειτουργικών τροφίμων μόνο με αυτό δεν συνιστάται διότι δεν μπορεί να υποκαταστήσει πλήρως τη λήψη του πλήρους φάσματος των ω-3<sup>40</sup>. Σε άτομα που λάμβαναν α-λινολεϊκό οξύ παρατηρήθηκε αύξηση του εικοσαπεντανοϊκού και του δοκοσανοεξανοϊκού οξέος, αλλά δεν παρατηρήθηκε αύξηση του δοκοσανοεξανοϊκού οξέος, στοιχείο που συνηγορεί για τη χορήγηση όλου του φάσματος των ω-3 λιπαρών οξέων. Αύξηση των επιπέδων του τελευταίου παρατηρήθηκε μόνο με την απευθείας χορήγησή του.

## ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ

Ο όρος προβιοτικά εισήχθη για να περιγράψει ζώντα, μη παθογόνα μικρόβια που, αν καταναλωθούν, μπορούν να παρέχουν οφέλη και ευεξία στον άνθρωπο με την εγκατάστασή τους στο πεπτικό του σύστημα<sup>41</sup>.

Ο όρος πρεβιοτικά περιγράφει μη διασπώμενα συστατικά τροφίμων που, αν και δεν παρέχουν θρεπτικά συστατικά σε αυτόν που τα καταναλώνει, προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων στο πεπτικό του σύστημα<sup>41</sup>.

Υπάρχουν αρκετά βακτήρια και στελέχη συ-



γκεκρωμένων ειδών βακτηρίων που έχουν μελετηθεί για τις προβιοτικές τους ιδιότητες. Μερικά από αυτά είναι το είδος *Bifidobacterium*, συγκεκριμένα στελέχη *E. Coli* όπως το *E. Coli* M-17 και λακτοβάκιλλοι όπως *Lactobacillus casei* Shirota. Πρεβιοτικά μπορούν να αποτελέσουν διαλυτές διαιτητικές ίνες όπως ινουλίνη και άλλα παρόμοια μόρια, τα οποία, όπως έχει αναφερθεί, δεν αφομοιώνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Η αρχική χρήση των προβιοτικών συνίστατο κυρίως σε χορηγήσεις που είχαν ως σκοπό την καταστολή παθογόνων βακτηρίων του πεπτικού συστήματος μέσω σχέσεων ανταγωνισμού. Με την πάροδο του χρόνου οι χρήσεις τους διευρύνθηκαν<sup>41,42</sup>. Ερευνήθηκε η εφαρμογή τους ως ενισχυτικά της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, στην πρόληψη διαρροϊκών οφειλομένων σε παθογόνους μικροοργανισμούς ή σε διατάραξη της χλωρίδας του εντέρου από χρήση αντιβιοτικών ή ακόμα και για βελτίωση της κλινικής εικόνας του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου<sup>43</sup>, όπως επίσης και για την ανάπτυξη ανοχής απέναντι στις αλλεργίες<sup>44</sup>. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για εξήγηση της δράσης τους διαφέρουν σε κάθε περίπτωση, όπως εξάλλου διαφέρει το είδος και το στέλεχος που πρέπει να επιλεγεί<sup>45</sup>. Ως μηχανισμός καταπολέμησης παθογόνων μικροοργανισμών έχει προταθεί η έκκριση βακτηριοσινών από τα προβιοτικά βακτήρια, που είναι μόρια πεπτιδικής φύσεως που διαθέτουν την ιδιότητα να σκοτώνουν βακτήρια διαφορετικών ειδών. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι τα προβιοτικά βακτήρια μπορούν να ενισχύσουν το βλεννώδες στρώμα του πεπτικού συστήματος, το οποίο αποτελεί ένα φραγμό για τους παθογόνους μικροοργανισμούς δυσκολεύοντας έτσι την είσοδό τους στην κυκλοφορία του αίματος. Έχει αναφερθεί ότι ορισμένα βακτήρια ίσως να δρουν νευροτροποποιητικά σε τοπικό επίπεδο του πεπτικού συστήματος με αποτέλεσμα να ασκούν αναλγητική δράση. Μια τέτοια δράση θα ήταν επιθυμητή σε περιπτώσεις ασθενειών, όπως η σπαστική κολίτιδα ή η νόσος του Crohn<sup>45,46</sup>.

Ένας τομέας με μεγάλο ενδιαφέρον είναι η μελέτη της επίδρασης των προβιοτικών σε μορφές καρκίνου του πεπτικού συστήματος, ως προληπτικό μέσο αλλά και ως συμπληρωματική θεραπεία. Μια τέτοια περίπτωση είναι ο καρκίνος του παχέος εντέρου<sup>47</sup>. Έχει αποδειχθεί στην παραπάνω μελέτη ότι η εγκατάσταση προβιοτικών στο παχύ έντερο μπορεί να επιφέρει τοπικές αλλαγές στο pH με αποτέλεσμα τον περιορισμό ανάπτυξης ή ακόμη

και εκρρίζωση των βακτηρίων, τα οποία μέσω του μεταβολισμού τους μπορούν να μετατρέψουν προκαρκινογόνα ξеноβιοτικά σε τελικά καρκινογόνα. Μια άλλη παρατήρηση που έχει γίνει είναι ότι τα προβιοτικά βακτηρίδια μπορούν να επηρεάσουν με κάποιον μηχανισμό ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια των εντερικών κυττάρων με αποτέλεσμα να τροποποιούν ή να αναστέλουν την τελική έκβαση προκαρκινικών μορφών που τυχόν είναι παρούσες<sup>47</sup>.

Τα πρεβιοτικά μπορούν να ασκήσουν τις ευεργετικές ιδιότητές τους είτε άμεσα είτε έμμεσα<sup>48</sup>. Μια έμμεση δράση τους που είναι ευεργετική για το πεπτικό σύστημα είναι η θρέψη βακτηρίων με προβιοτικές ιδιότητες. Στις άμεσες ιδιότητες κατατάσσεται η αναστολή προσκόλλησης παθογόνων βακτηρίων στα βλεννώδη στρώματα, όπως επίσης και η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ορισμένων μετάλλων, όπως ασβεστίου και μαγνησίου.

Τα οφέλη από τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά μπορούν να μεγιστοποιηθούν αν συνδυαστούν στο ίδιο λειτουργικό τρόφιμο ή αν συγχορηγηθούν. Αυτός ο συγκερασμός των δύο μεθόδων οδήγησε στη θέσπιση του όρου «συμβιωτικά» για να περιγραφούν λειτουργικά τρόφιμα που επιστρατεύουν ταυτόχρονα τις δυο αυτές αντιμετωπίσεις. Ήδη, σε πειράματα που έχουν γίνει πάνω στη σπαστική κολίτιδα η χορήγηση συμβιωτικού σκευάσματος υπερέρχει της μεμονωμένης χορήγησης πρεβιοτικών ή προβιοτικών<sup>49</sup>.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία πολλές κατηγορίες ουσιών, ευρέως διαδεδομένες στη φύση, διαθέτουν θεραπευτικές και προληπτικές ιδιότητες έναντι πληθώρας παθήσεων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η πλειοτροπική τους δράση σε πολλούς βιοχημικούς μηχανισμούς, όπως επίσης και το αλληλεπικαλυπτόμενο των ιδιοτήτων τους που δύναται να επιφέρει μεγιστοποίηση των πιθανών οφελών τους, αν συγχορηγηθούν. Δεδομένης της ευρείας κατανομής των υπο εξέταση ουσιών όλα τα τρόφιμα μπορούν να χαρακτηριστούν, ως ένα βαθμό, βιολεϊτουργικά.

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με αποτέλεσμα την αύξηση του πληθυσμιακού ποσοστού ατόμων που βρίσκονται στην τρίτη ηλικία, σε συνδυασμό με το σύγχρονο τρόπο ζωής και διατροφής, κάνουν την πρόληψη των ασθενειών ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι της δημόσιας υγείας. Η κατάσταση της υγείας εμπεριέχει όχι μόνο την α-

πουσία κλινικών ευρημάτων ασθένειας αλλά και την γενικότερη ευεξία, που μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ποιότητας ζωής. Λειτουργικά τρόφιμα που περιέχουν τις ουσίες που αναφέρθηκαν παραπάνω θα μπορούσαν να προσφέρουν προστασία έναντι της καρκινογένεσης, έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων και νευροεκφυλιστικών ασθενειών, παθήσεις οι οποίες εμφανίζονται με όλο και μεγαλύτερη συχνότητα.

Οι προληπτικές παρεμβάσεις σε θέματα υγείας μέσω διατροφής και λειτουργικών τροφίμων έχουν αρκετά πλεονεκτήματα. Καταρχάς, η ζωτικής σημασίας σχέση του ανθρώπου με τη λήψη τροφής εξασφαλίζει καθημερινή επαφή με πιθανά ευεργετικά συστατικά που εμπεριέχονται στα λειτουργικά τρόφιμα, διασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη χρόνια χορήγησή τους. Σε αυτό βοηθά το γεγονός ότι η διατροφή δεν εξυπηρετεί μόνο τη θρέψη του οργανισμού, αλλά έχει εξίσου σημαντικό ρόλο και η απόλαυση των οργανοληπτικών ιδιοτήτων της τροφής. Υπο αυτό το σκεπτικό, ένα λειτουργικό τρόφιμο με επιθυμητές οργανοληπτικές ιδιότητες υπερέχει έναντι της χορήγησης των ουσιών χρησιμοποιώντας άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που παραπέμπουν σε «φάρμακα» και τα οποία ίσως στο γενικό πληθυσμό να είναι συνυφασμένα με έννοιες όπως «ασθένεια». Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα των λειτουργικών τροφίμων είναι ότι η χορήγησή τους δεν συνιστά μονοθεραπεία, αλλά μπορεί να περιέχει εκπροσώπους από κάθε κατηγορία ευεργετικών συστατικών. Με αυτό τον τρόπο, μαζί με τη θρέψη και την αισθητηριακή ικανοποίηση, το λειτουργικό τρόφιμο μπορεί να προσφέρει μια ισορροπημένη πρόσληψη φυτοστερολών, ω-3 λιπαρών οξέων, διαιτητικών ινών, πολυφαινολών και λοιπών ουσιών.

Από άποψη φαρμακογενωμικής και τροφογενομικής, ιδιαίτερη αξία έχει η μελέτη και κατά συνέπεια η παραγωγή λειτουργικών τροφίμων με εξειδικευμένη δράση σε πληθυσμιακές ομάδες με κοινά γονοτυπικά χαρακτηριστικά. Ένα λειτουργικό τρόφιμο μπορεί να μην ασκεί εξίσου αποτελεσματικά τις ευεργετικές του ικανότητες σε όλο το φάσμα του πληθυσμού. Η επίδρασή του μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η φυλή, το φύλο και την ηλικία όπως επίσης και διαφορές σε μεταβολικά ένζυμα ή σε κυτταρικούς υποδοχείς. Παράβλεψη τέτοιων παραγόντων μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των φυτοστερολών σε άτομα που πάσχουν από σιτοστερολαιμία.

Μια αξιοσημείωτη παράμετρος των λειτουργικών τροφίμων, με την ευρεία έννοια του όρου (οι τέσσερις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν στην εισαγωγή), είναι η οικονομική παράμετρος. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, για παράδειγμα, υπολογίζεται ότι ο ετήσιος τζίρος αυτών των τροφών φτάνει τα 86 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ στην Ευρώπη το 25% των ετήσιων πωλήσεων τροφίμων αφορά τα βιολειτουργικά τρόφιμα<sup>50</sup>. Η αξιοσημείωτη στροφή των καταναλωτών στα βιολειτουργικά τρόφιμα θεωρείται, κατά λογική συνέπεια, ότι βελτιώνει την υγεία των ατόμων, ελαττώνοντας την νοσηρότητα, άρα μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβάλλει στην ελάττωση των κονδυλίων που δαπανώνται για αποκατάσταση της υγείας των πολιτών. Αν σε αυτό προστεθούν και τα ευεργετικά αποτελέσματα των ιατρικών τροφών (medical foods) καθώς και των τροφών για ειδική διατροφική χρήση, το οικονομικό όφελος αυξάνει ακόμη περισσότερο. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι παράλληλα με τη θετική στάση του κόσμου απέναντι στα λειτουργικά τρόφιμα υπάρχει, και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό, και αρνητική ή τουλάχιστον σκεπτικιστική στάση. Αρκετοί εκφράζουν δυσπιστία απέναντι στην ασφάλεια των τροφών αυτών, όπως επίσης δείχνουν να ανησυχούν από την «απόλεια υπευθυνότητας» και «εναπόθεση της υγείας τους» στις βιομηχανίες παραγωγής αυτών των τροφών. «Αυτοί σκέφτονται για μένα και έτσι εγώ γίνομαι εξαρτώμενος από αυτούς»<sup>51</sup>.

Εν κατακλείδι, τα λειτουργικά τρόφιμα στοχεύουν στη διαφύλαξη της υγείας του γενικού πληθυσμού. Η ενσωμάτωσή τους στο καθημερινό διαιτολόγιο και η ορθή χρήση τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από κοινωνικούς αλλά και νομοθετικούς παράγοντες. Η ενημέρωση του κοινού πάνω στα λειτουργικά τρόφιμα, την ορθή τους χρήση, τις ιδιότητές τους αλλά επίσης και τους περιορισμούς τους δεν μπορεί παρά να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο μιας τέτοιας πολιτικής. Παράλληλα, πρέπει να δημιουργηθεί ένα ανάλογο νομοθετικό και ελεγκτικό πλαίσιο όσον αφορά στην παραγωγή των λειτουργικών τροφίμων που θα εξασφαλίσει την υψηλή τους ποιότητα, την προσιτή για το γενικό πληθυσμό τιμή αλλά και τον έλεγχο των ενδείξεων και των θετικών επιπτώσεων πάνω στην υγεία που αναφέρουν οι κατασκευάστριες εταιρείες.

### Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε τους μεταπτυχιακούς φοιτητές κα. Ελισάβετ Γκαλίτσιου, κα. Γεωργία Μπάτρα και κ. Πασχάλη Χλοψίδη για την ουσιαστική συμβολή τους στη μελέτη.

### ABSTRACT

**Vavilis T, Jamurtas A. The role of functional foods in health. *Hell Iatr* 2010, 76: 233-241.**

Functional foods are defined as the ones that exhibit preventive or therapeutic properties against an array of illnesses. Polyphenols, dietary fiber, phytosterol, ω-3 fatty acid, probiotic and prebiotic content are constituents of the protective properties of the functional foods. The aforementioned compounds exhibit activity against heart disease, carcinogenesis and ailments of the central nervous system. The current review aims to summarize findings pertaining to functional foods, therapeutic substances they contain and diseases they can prevent or treat.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τζια Κ. Λειτουργικά τρόφιμα: Τεχνολογία, προοπτικές, χρήσεις. Αθήνα, Ήλιος-Αποθετήριο Ε. Ι. Ε., 2004, 227-44.
2. Hasler CM, Brown AC. Position of the American Dietetic Association: functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009, 109: 735-46.
3. Ross S. Functional foods: The food and Drug Administration perspective. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 1735-8.
4. Position of The American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc* 2004, 104: 814-26.
5. European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr* 1999, 81: 1-27
6. Anderson JW, Baird P, Davis RH, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009, 67: 188-205.
7. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health* 2009, 63: 582-5.
8. Liatis S, Tzapogas P, Chala E, et al. The consumption of bread enriched with betaglucan reduces LDL-cholesterol and improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2009, 35: 115-20.
9. Vetvicka V, Vetvickova J. Effects of yeast-derived beta-glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. *J Immunotoxicol* 2009, 6: 30-5.
10. Slavin JL, Savarino V, Paredes-Diaz A, Fotopoulos G. A review of the role of soluble fiber in health with specific reference to wheat dextrin. *J Int Med Res* 2009, 37: 1-17.
11. Jagtap S, Meganathan K, Wagh V, Winkler J, Hescheler J, Sachinidis A. Chemoprotective mechanism of the natural compounds, epigallocatechin-3-O-gallate, quercetin and curcumin against cancer and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2009, 16: 1451-462.
12. Steffen, Y, Jung T, Klotz O. L, Schewe T, Grune T, Sies H. Protein modification elicited by oxidized low-density lipoprotein (ldl) in endothelial cells: protection by (-)-epicatechin. *Free radical biology & medicine* 2007, 42: 955-70.
13. Ramos S. Effects of dietary flavonoids in apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem* 2007, 18: 427-42.
14. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 2009, 58: 537-52.
15. Marques FZ, Markus MA, Morris BJ. Resveratrol: cellular actions of a potent natural chemical that confers a diversity of health benefits *Int J Biochem Cell Biol* 2009, 41: 2125-8.
16. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009, 9: 429-39.
17. Uchiyama T, Toda K, Takahashi S. Resveratrol inhibits angiogenic response of cultured endothelial f-2 cells to vascular endothelial growth factor, but not to basic fibroblast growth factor. *Biol Pharmaceut Bulletin* 2010, 33: 1095-100.
18. Zhou Q, Yan B, Hu X, Li XB, Zhang J, Fang J. Luteolin inhibits invasion of prostate cancer PC3 cells through E-cadherin. *Mol Cancer Ther* 2009, 8: 1684-91.
19. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, Franklin WA. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 2002, 36: 115-24.
20. Cienfuegos-Jovellanos E, Quinñones MD, Muguerza B, Moulay L, Miguel M, Aleixandre A. Antihypertensive effect of a polyphenol-rich cocoa powder industrially processed to preserve the original flavonoids of the cocoa beans. *J Agric Food Chem* 2009, 57: 6156-62.
21. Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide* 2009, 21: 77-91.
22. Stoclet JC, Chtagneau T, Ndiaye M, El Bedoui J, et al. Vascular protection by dietary polyphenol. *Eur J Pharmacol.* 2004, 500: 299-313.
23. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kb signaling, and HCV infection by standardized silymarin. *Gastroenterology* 2007, 132: 1925-36.
24. Choi HJ, Song JH, Park KS, Kwon DH. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *Eur J Pharm Sci* 2009, 37: 329-33.
25. Jin CH, Shin EJ, Park JB, et al. Fustin flavonoid attenuates beta-amyloid (1-42)-induced learning impairment. *J Neurosci Res* 2009, 87: 3658-70.
26. Spencer JP. The impact of flavonoids on memory: physiological and molecular considerations. *Chem Soc Rev* 2009, 38: 1152-61.
27. Escuriol V, Cofán M, Serra M, et al. Serum sterol responses to increasing plant sterol intake from natural foods in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2009, 48(6): 373-82.
28. Brufau G, Canela MA, Rafecas M. Phytosterols: physio-

- logic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutr Res* 2008, 28: 217-25.
29. *Brown AW, Hang J, Dussault PH, Carr TP*. Phytosterol ester constituents affect micellar cholesterol solubility in model bile. *Lipids* 2010, 45: 855-62.
30. *Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R*. Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet. *Int J Food Sci Nutr* 2008, 59: 357-67.
31. *Woyengo TA, Ramprasath VR, Jones PJ*. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63: 813-20.
32. *Patel SB, Zablocki CJ*. Plant sterols and stanols: their role in health and disease. *J Clin Lipidol* 2008, 2: S11-S19.
33. *Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH*. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc* 2009, 109: 668-79.
34. *Von Schacky C*. Cardiovascular disease prevention and treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009, 81: 193-8.
35. *Dimitrow PP, Jawien M*. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9: 1030-9.
36. *Pooya S, Jalali MD, Jazayeri AD, Saedisomeolia A, Eshraghian MR, Toorang F*. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, 20: 326-31.
37. *Pauwels EK, Volterrani D, Mariani G, Kairemo K*. Fatty acid facts, Part IV: Docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. A story of mice, men and fish. *Drug News Perspect* 2009, 22: 205-13.
38. *Morley JE, Banks WA*. Lipids and cognition. *J Alzheimer's Dis* 2010, 20: 737-47.
39. *Osher Y, Belmaker RH*. Omega-3 fatty acids in depression: a review of three studies *CNS Neurosci Ther* 2009, 15: 128-33.
40. *Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC, International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL*. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009, 80: 85-91.
41. *Kaur IP, Kuhad A, Garg A, Chopra K*. Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. *J Med Food* 2009, 12: 219-35.
42. *Isakow W, Morrow LE, Kollef MH*. Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations. *Chest* 2007, 132: 286-94.
43. *Lomax AR, Calder PC*. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm* 2009, 15: 1428-518.
44. *Minocha A*. Probiotics for preventive health. *Nutr Clin Pract* 2009, 24: 227-41.
45. *Sherman PM, Ossa JC, Johnson-Henry K*. Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutr Clin Pract* 2009, 24: 10-14.
46. *Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A*. The therapeutic impact of manipulating microbiota in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2009, 15: 2074-86.
47. *Liong MT*. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci* 2008, 9: 854-63.
48. *Saulnier DM, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J*. Mechanisms of probiosis and prebiotics: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol* 2009, 20: 135-41.
49. *Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, et al*. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition* 2009, 25: 520-25.
50. [http://www.clemson.edu/NNC/what\\_are\\_nutra.html](http://www.clemson.edu/NNC/what_are_nutra.html)
51. *Landström E, Hursti UK, Magnusson M*. Functional foods compensate for an unhealthy lifestyle. Some Swedish consumers' impressions and perceived need of functional foods. *Appetite* 2009, 53: 34-43.

*Αλληλογραφία:*

Θ. Βαβίλης  
Πλουτάρχου 6B, Πανόραμα  
552 36 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

T. Vavilis  
Ploutarchou 6B, Panorama  
552 36 Thessaloniki  
Greece

## Η επίδραση των προγραμμάτων επαναδραστηριοποίησης στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα

Ε. Πτση, Ν. Κουτλιάνος, Ε. Κουϊδής

Εργαστήριο Αθλητιατρικής, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Περίληψη.** Σκοπός: Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα μετά από 6μηνο πρόγραμμα γύμνασης, με τη χρήση τριών ερωτηματολογίων. Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 160 ασθενείς με στεφανιαία νόσο ηλικίας  $68,6 \pm 7,1$  έτη, που χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην ομάδα Α εντάχθηκαν 80 ασθενείς, που συμμετείχαν σε 6μηνο πρόγραμμα συστηματικής γύμνασης, 3 φορές την εβδομάδα. Στην ομάδα Β εντάχθηκαν 80 ασθενείς, οι οποίοι συνέχισαν να εκτελούν μόνο τις απαραίτητες καθημερινές τους δραστηριότητες. Κατά την έναρξη και λήξη της μελέτης, όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν 3 ερωτηματολόγια για την εκτίμηση των επιπέδων της φυσικής δραστηριότητας: α) Το ερωτηματολόγιο PASE (Physical Activity Scale for Elderly), β) το ερωτηματολόγιο Paffenbarger Physical Activity και γ) το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke. Αποτελέσματα: Από το ερωτηματολόγιο PASE, η ομάδα Α βελτίωσε τις δραστηριότητες υψηλής έντασης ( $0,8 \pm 1,4$  έναντι  $5 \pm 9,4$ ,  $p < 0,001$ ) και βελτίωσης της μυϊκής δύναμης ( $1,6 \pm 7,3$  έναντι  $5,3 \pm 9,1$ ,  $p < 0,001$ ), ενώ η Β παρουσίασε αύξηση στην ενασχόλησή της με την κηπουρική ( $3,5 \pm 7,6$  έναντι  $9,3 \pm 10$ ,  $p < 0,001$ ). Στο ερωτηματολόγιο του Paffenbarger, η ομάδα Α αύξησε τη συνολική ενεργειακή δαπάνη των δραστηριοτήτων χαμηλής

( $449,4 \pm 652,9$  έναντι  $1492,5 \pm 1514,1$ ,  $p < 0,001$ ) και μέτριας έντασης ( $127,5 \pm 345,1$  έναντι  $825,9 \pm 153,4$ ,  $p < 0,001$ ). Επίσης, μεγάλη διαφορά παρατηρήθηκε στη συνολική εβδομαδιαία ενεργειακή δαπάνη ( $1669,8 \pm 857,3$  έναντι  $3389,8 \pm 1368,1$ ,  $p < 0,001$ ), ενώ η ομάδα Β βελτίωσε τις δραστηριότητες χαμηλής έντασης ( $533,1 \pm 793,6$  έναντι  $918,1 \pm 1070,6$ ,  $p < 0,05$ ). Στο τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke, η ομάδα Α συμμετείχε περισσότερο στις δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου ( $2,4 \pm 2,5$  έναντι  $4,2 \pm 3,3$ ,  $p < 0,001$ ) και παρουσίασε υψηλότερη συνολική βαθμολογία ( $4,3 \pm 2,5$  έναντι  $6,3 \pm 3,5$ ,  $p < 0,001$ ). Αντίθετα, η ομάδα Β δεν παρουσίασε καμία μεταβολή. Συμπεράσματα: Το ερωτηματολόγιο του Paffenbarger και το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke αποδεικνύουν την αύξηση των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, μετά από πρόγραμμα συστηματικής γύμνασης. Κρίνονται κατάλληλα και αποτελεσματικά στην αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και ανταποκρίνονται στην ελληνική πραγματικότητα. Αντίθετα, η καταλληλότητα του ερωτηματολογίου PASE, σε ασθενείς μετά από συμμετοχή σε πρόγραμμα γύμνασης, παραμένει υπό αμφισβήτηση. *Ελλην Ιατρ 2010, 76: 242 - 250.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες πληθώρα ερευνών έχουν προβάλλει την καθοριστική συμβολή της συστηματικής φυσικής δραστηριότητας στην προάσπιση της

υγείας ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>1-6</sup>. Μελέτες, οι οποίες εφάρμοσαν πρόγραμμα παρέμβασης 3 μηνών ή και περισσότερο και αξιολόγησαν τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των καρ-

διοπαθών με αντικειμενικές μεθόδους, όπως βηματόμετρα και επιταχυνσιογράφους ανέδειξαν την ευνοϊκή επίδραση της αυξημένης καθημερινής φυσικής δραστηριότητας στην υγεία, με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας<sup>7-11</sup>.

Τα ερωτηματολόγια αποτελούν το πιο πρακτικό και απλό όργανο για την ποσοτική και ποιοτική εκτίμηση και αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας. Ωστόσο, ελάχιστες είναι οι έρευνες που χρησιμοποίησαν τα ερωτηματολόγια, με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση ενός προγράμματος παρέμβασης στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα των καρδιοπαθών, που αποτελεί και τη βάση της πυραμίδας της φυσικής δραστηριότητας<sup>6,12</sup>.

Οι Rengo και συν.<sup>13</sup> χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο PASE, απέδειξαν ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε στεφανιαίους ασθενείς 30 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική καθώς και 1 χρόνο μετά. Στη μελέτη των Schairer και συν.<sup>14</sup>, εκτιμήθηκε η φυσική δραστηριότητα 104 καρδιοπαθών, που συμμετείχαν σε οργανωμένα προγράμματα αποκατάστασης με το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Paffenbarger. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των ασθενών (72%) δε συμμετέχει σε καθημερινές δραστηριότητες, καθώς συγκεντρώνει δαπάνη μόνο 1000 kcal την εβδομάδα, ενώ αντίθετα μόνο το 43% των ασθενών, είναι δραστήριοι και καταναλώνουν περισσότερο από 1500 kcal την εβδομάδα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπρόσθετα, στην έρευνα των Senden και συν.<sup>15</sup>, η συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης δε βρέθηκε να επηρεάζει την καθημερινή τους φυσική δραστηριότητα.

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να εξετάσει την ποσότητα και ποιότητα της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, μετά από τη συμμετοχή τους σε διμηνο πρόγραμμα γύμνασης.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 164 ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, που παρακολουθούνται στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των μεγάλων νοσοκομείων της Θεσσαλονίκης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία με κλήρωση σε 2 ισάριθμες ομάδες. Την ομάδα Α αποτέλεσαν 82 ασθενείς (48 άνδρες και 34 γυναίκες), οι οποίοι συμμετείχαν σε πρόγραμμα συστηματικής άσκησης, 3 φορές την εβδομάδα, συνολικής διάρκειας 6 μηνών. Την ομάδα Β αποτέλεσαν οι υπόλοιποι 82 ασθενείς (54 άνδρες και 28 γυναίκες), οι οποίοι χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου και συνέχισαν να εκτελούν μόνο τις απα-

ραίτητες καθημερινές τους δραστηριότητες. Πριν την έναρξη της μελέτης έγινε ενημέρωση στους ασθενείς για το σκοπό και τη μεθοδολογία της έρευνας και ακολούθησε έγγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η σοβαρή μυοσκελετική πάθηση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι κακοήθειες αρρυθμίες, η σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια και η ασταθής στηθάγχη.

Κατά την έναρξη της μελέτης σε όλους τους ασθενείς έγινε λεπτομερής λήψη του ιστορικού τους και πλήρης καρδιολογικός έλεγχος. Απ' αυτόν αποκλείστηκαν 21 ασθενείς, καθώς παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών. Κατόπιν τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν 3 ερωτηματολόγια εκτίμησης της φυσικής δραστηριότητας: α) το ερωτηματολόγιο PASE (Physical Activity Scale for Elderly), β) του Paffenbarger και γ) το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baeccke. Τα 3 αυτά ερωτηματολόγια δόθηκαν στους ασθενείς μετά από λεπτομερή ενημέρωση και επεξήγησή τους. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αποχώρησαν 2 ασθενείς από κάθε ομάδα. Ο ίδιος έλεγχος επαναλήφθηκε και κατά τη λήξη της μελέτης.

## Ερωτηματολόγια φυσικής δραστηριότητας

Το ερωτηματολόγιο PASE (Physical Activity Scale for Elderly) είναι ένα σύντομο και εύκολο εργαλείο στην αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας σε ηλικιωμένους. Αποτελείται από ερωτήσεις, που αφορούν καθημερινές συνηθισμένες δραστηριότητες των ηλικιωμένων που έγιναν τις τελευταίες 7 ημέρες. Περιλαμβάνει δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου όπως καθιστικές δουλειές, περπάτημα εκτός σπιτιού, ελαφριές, μέτριες και έντονες αθλητικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες και ασκήσεις δύναμης. Καταγράφεται η συχνότητα των δραστηριοτήτων ως ποτέ, σπάνια (1-2 ημέρες/εβδομάδα), μερικές φορές (3-4 ημέρες/εβδομάδα), και συχνά (5-7 ημέρες/εβδομάδα). Σε κάθε ερώτηση-δραστηριότητα κατηγοριοποιείται και η διάρκεια ως <1 ώρα, 1-2 ώρες, 2-4 ώρες και >4 ώρες. Επίσης, αποτελείται από ερωτήσεις που αφορούν οικιακές εργασίες, επιδιορθώσεις, την περιποίηση της αυλής, του κήπου, τη φροντίδα άλλου ατόμου, οι οποίες καταγράφονται ως ναι ή όχι. Επίσης, περιλαμβάνει ερωτήσεις της επαγγελματικής δραστηριότητας καταγράφοντας τον αριθμό των ωρών και τον τρόπο που εκτελείται η εργασία. Το σκορ του ερωτηματολογίου κυμαίνεται από 0-400 και υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τη συνολική ώρα που αφιερώνουν σε κάθε δραστηριότητα (ώρες/εβδομάδα) με συγκεκριμένη βαρύτητα προσθέτοντας όλες τις δραστηριότητες<sup>16-17</sup>.

## Paffenbarger Physical Activity Questionnaire

Το ερωτηματολόγιο Paffenbarger Physical Activity Questionnaire υπολογίζει τις θερμίδες που καταναλώνει ο συμμετέχοντας σε αθλητικές, ψυχαγωγικές και καθημερινές δραστηριότητες εβδομαδιαίως. Το ενεργειακό κόστος κάθε δραστηριότητας εκτιμάται σε MET (Multiple Equivalent ή ενεργειακό ισοδύναμο) λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δραστηριοτήτων<sup>18</sup>. Η πρώτη ερώτηση αφορά τα οικοδομικά τετράγωνα που διανύει ένα άτομο ημερησίως (12 οικοδομικά τετράγωνα=1,6 χιλιόμετρα), και ισοδυναμεί με 8 kcal. Η δεύτε-

ρη ερώτηση αναφέρεται στο ανέβασμα κεφαλόσκαλων, δηλαδή ένα κεφαλόσκαλο ισούται με 10 σκαλοπάτια και ισοδυναμεί με 4 kcal. Η τρίτη ερώτηση αναφέρεται σε αθλήματα ή άλλες δραστηριότητες εβδομαδιαίως. Οι δραστηριότητες ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με τα METs: σε χαμηλής έντασης (<4 METs), μέτριας έντασης (4,5-5,5 METs) και σε υψηλής έντασης ( $\geq 6$  METs)<sup>19</sup>. Τα χαμηλής έντασης αθλήματα ή οι καθημερινές δραστηριότητες ισοδυναμούν με 5 kcal/min και πολλαπλασιάζονται με τη συχνότητα και τη διάρκεια της κάθε συνεδρίας κατά τη διάρκεια της εβδομάδας. Τέτοιες δραστηριότητες είναι η κηπουρική, οι δουλειές του σπιτιού, η περιποίηση της αυλής, κ.ά. Οι μέτριες δραστηριότητες ισοδυναμούν με 7,5 kcal/min και είναι το κολύμπι, η ποδηλασία, το πρόγραμμα αποκατάστασης και οι έντονες δραστηριότητες με 10 kcal/min (τρέξιμο).

Η συνολική βαθμολογία υπολογίζεται προσθέτοντας τις θεριμίδες που δαπανώνται στις δραστηριότητες της κάθε ερώτησης όλης της εβδομάδας<sup>20-21</sup>.

### Τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke

Το ερωτηματολόγιο του Baecke τροποποιήθηκε από τον Vogtirs και τους συνεργάτες του και βασίζεται στις καθημερινές δραστηριότητες των ηλικιωμένων. Αποτελείται από 12 ερωτήσεις, που αφορούν τα οικιακά, τις δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου και τις αθλητικές, που εκτελέστηκαν κατά τον τελευταίο χρόνο. Οι τρεις κατηγορίες προστίθενται και δίνουν το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου, το οποίο κυμαίνεται από 2,5-21,7. Κάθε ερώτηση στις οικιακές δραστηριότητες αποτελείται από 4-5 κλιμακούμενες απαντήσεις από την πιο δραστήρια στη λιγότερο δραστήρια. Αθλήματα και άλλες δραστηριότητες υπολογίζονται από τον τύπο της δραστηριότητας, τη συχνότητα (ώρες/εβδομάδα) και τη συνολική διάρκεια (μήνες/έτος). Όλες οι αθλητικές και οι δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου υπολογίζονται σύμφωνα με κωδικούς έντασης<sup>22-23</sup>.

### Πρόγραμμα γύμνασης

Οι ασθενείς της ομάδας Α συμμετείχαν 3 φορές την εβδομάδα σε εξάμηνο πρόγραμμα συστηματικής άσκησης, υπό την επίβλεψη εξειδικευμένων καθηγητών Φυσικής Αγωγής. Το πρόγραμμα περιελάμβανε ασκήσεις αερόβιες, ασκήσεις με αντιστάσεις και ευλυγισίας διάρκειας 1 ώρας κάθε φορά. Η κάθε συνεδρία ξεκινούσε με 10 min προθέρμανση

και τελείωνε με 10 min αποθεραπεία. Το κυρίως πρόγραμμα περιελάμβανε αερόβια διαλειμματική γυμναστική με μουσική χαμηλής έντασης διάρκειας 20 min και ασκήσεις ενδυνάμωσης των άνω και κάτω άκρων διάρκειας 15 min με το βάρος του ίδιου του σώματος ή με όργανα γυμναστικής.

Η διάρκεια και η ένταση αυξάνονταν σταδιακά. Η επιβάρυνση του προγράμματος γύμνασης καθοριζόταν από την εικοσαβάθμια κλίμακα του Borg, που εκτιμά την υποκειμενική κόπωση του κάθε ασθενή. Στόχος ήταν οι ασθενείς να γυμνάζονται στο 13-14 (κάπως δύσκολα), ώστε να επιτευχθούν προσαρμογές<sup>24</sup>. Κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας πραγματοποιούνταν τακτικά έλεγχοι της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας των ασθενών για να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές και για την ασφάλεια των ασθενών κατά την άσκηση.

### Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό των μέσων όρων, της τυπικής απόκλισης, της μέγιστης και ελάχιστης τιμής στις ομάδες χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική. Για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων και ως προς το χρόνο εφαρμόστηκε η two-way ANOVA με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0,05$ . Για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα PASW (Predictive Analytics Software, Chicago, Illinois, USA, version 18.0) σε Η/Υ για περιβάλλον Windows XP.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων και των 2 ομάδων που συμμετείχαν μέχρι το τέλος στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η ηλικία κυμαίνονταν από 56 ως 82 έτη και δεν παρατηρήθηκαν στα-

**Πίνακας 1.** Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών (ομάδα Α) και μαρτύρων (ομάδα Β) κατά την έναρξη της μελέτης (μέσοι όροι  $\pm$  SD)

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Αριθμός ασθενών (n=)	80	80	-
Άνδρες	47 (58,8%)	54 (67,5%)	0,25
Γυναίκες	33 (41,3%)	26 (32,5%)	
Ηλικία (έτη)	67,6 $\pm$ 6,8	69,6 $\pm$ 7,2	0,06
Ύψος (cm)	166 $\pm$ 0,1	169 $\pm$ 0,1 <sup>a</sup>	0,01
Βάρος σώματος (Kg)	77 $\pm$ 12,8	80,5 $\pm$ 13,3 <sup>a</sup>	0,04
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	28 $\pm$ 3,8	28,2 $\pm$ 4	0,51

<sup>a</sup>p < 0,05 μεταξύ των ομάδων Α και Β

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα ερωτηματολογίου PASE (Physical Activity Scale for Elderly) (μέσοι όροι  $\pm$  SD)

Δραστηριότητες	Έναρξη			6 μήνες μετά			Έναρξη - 6 μήνες μετά (p)	
	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B
Βάδισμα	27,3 $\pm$ 20,8	23,9 $\pm$ 19,1	0,25	25,2 $\pm$ 18,9	21 $\pm$ 15,8	0,15	0,48	0,33
Δραστηριότητες χαμηλής έντασης	0,7 $\pm$ 2,9	0,1 $\pm$ 0,8	0,12	0,8 $\pm$ 3,9	0,1 $\pm$ 0,8	0,06	0,76	1,00
μέτριας έντασης	1,7 $\pm$ 7,2	0,5 $\pm$ 2,3	0,17	2,8 $\pm$ 8	0,3 $\pm$ 1,8	0,004	0,20	0,81
υψηλής έντασης	0,8 $\pm$ 1,4	0,5 $\pm$ 3,4	0,83	5 $\pm$ 9,4	0,5 $\pm$ 2,1	0,000	0,000	1,09
Βελτίωση μυϊκής δύναμης	1,6 $\pm$ 7,3	0,7 $\pm$ 2,5	0,34	5,3 $\pm$ 9,1	0,7 $\pm$ 2,2	0,000	0,000	0,96
Ελαφριές οικιακές εργασίες	15 $\pm$ 12,3	14,7 $\pm$ 12,4	0,87	15,6 $\pm$ 12,2	14,4 $\pm$ 12,4	0,52	0,75	0,87
Βαριές οικιακές εργασίες	11,6 $\pm$ 12,5	11,6 $\pm$ 12,5	1,00	11,9 $\pm$ 12,6	10 $\pm$ 12,3	0,34	0,87	0,43
Οικιακές επιδιορθώσεις	6,8 $\pm$ 12,6	4,9 $\pm$ 11,1	0,34	7,1 $\pm$ 12,8	6,8 $\pm$ 12,6	0,85	0,85	0,34
Περιποίηση αυλής	8,6 $\pm$ 15,4	8,6 $\pm$ 15,4	1,00	10 $\pm$ 16,2	12,2 $\pm$ 17,1	0,38	0,6	0,16
Κηπουρική	7,5 $\pm$ 9,7	3,5 $\pm$ 7,6	0,01	9 $\pm$ 10	9,3 $\pm$ 10	0,87	0,31	0,000
Φροντίδα άλλου ατόμου	9,2 $\pm$ 15,5	8,8 $\pm$ 15,3	0,86	10,1 $\pm$ 15,9	9,6 $\pm$ 15,7	0,86	0,72	0,72
Επαγγελματική εργασία	11,1 $\pm$ 30,1	26,9 $\pm$ 49,6	0,01	8,7 $\pm$ 27,6	23,3 $\pm$ 47,4	0,02	0,7	0,58
Συνολική βαθμολογία	101,9 $\pm$ 64	104,4 $\pm$ 59,1	0,75	111,4 $\pm$ 61,8	108,1 $\pm$ 64,9	0,68	0,28	0,71

τιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς της ομάδας B είχαν αυξημένο κατά 1,9% ( $p < 0,05$ ) ύψος και κατά 4,5% ( $p < 0,05$ ) σωματικό βάρος σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας A, χωρίς όμως να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο δείκτη μάζας σώματος ανάμεσα στις 2 ομάδες.

### Ερωτηματολόγιο PASE (Physical Scale for Elderly)

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι δυο ομάδες διέφεραν ιδιαίτερα στις δραστηριότητες του ερωτηματολογίου PASE (Πίν. 2). Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο στην ενασχόληση των ασθενών της ομάδας A με την κηπουρική, όπου η βαθμολογία ήταν κατά 114,3% ( $p < 0,05$ ) υψηλότερη από τους ασθενείς της ομάδας B. Επίσης, κατά την έναρξη της μελέτης παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων στην ερώτηση που αφορούσε τη συνολική διάρκεια των ωρών που εργάστηκαν επαγγελματικά εβδομαδιαίως. Η ομάδα A φαίνεται ότι είχε χαμηλότερη βαθμολογία κατά 58,7% ( $p < 0,05$ ) συγκριτικά με την ομάδα B.

Μετά το τέλος της μελέτης, οι ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα γύμνασης παρουσίασαν αύξηση στη συχνότητα και την ποσότητα συμμετοχής στις δραστηριότητες υψηλής έντασης (αερόβια γυμναστική, κολύμβηση, ποδηλασία και τρέξιμο) κατά 525% ( $p < 0,001$ ) σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας B που δε συμμετείχαν σε αθλητικές δραστηριότητες. Αύξηση, επίσης, παρατηρήθηκε στην ομάδα A, η οποία εμφάνισε μεγα-

λύτερη συμμετοχή κατά 231,3% ( $p < 0,001$ ) στις ασκήσεις βελτίωσης της μυϊκής δύναμης. Αντίθετα, η ομάδα B αύξησε την ενασχόληση με την κηπουρική κατά 165,7% ( $p < 0,001$ ) κατά τη λήξη της μελέτης.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των δυο ομάδων στο τέλος του προγράμματος, φαίνεται ότι η ομάδα A εμφάνισε μεγαλύτερη βαθμολογία κατά 833,3% ( $p < 0,01$ ) στο σύνολο των δραστηριοτήτων μέτριας έντασης (χορός, κυνήγι) από την ομάδα B. Στις δραστηριότητες υψηλής έντασης κατά 900% ( $p < 0,001$ ) και κατά 657,1% ( $p < 0,001$ ) περισσότερη συμμετοχή στις δραστηριότητες βελτίωσης της μυϊκής δύναμης συγκριτικά με την ομάδα B. Επίσης, σημαντική διαφοροποίηση εμφάνισε η ομάδα B κατά 167,8% ( $p < 0,05$ ) στις ώρες συμμετοχής σε επαγγελματική απασχόληση με ή χωρίς αμοιβή κατά τη λήξη της μελέτης.

Παρά την υψηλή συνολική βαθμολογία και των δυο ομάδων δεν παρατηρήθηκαν γενικά σημαντικές διαφορές κατά την έναρξη και κατά τη λήξη της μελέτης.

### Ερωτηματολόγιο Paffenbarger Physical Activity

Από το ερωτηματολόγιο Paffenbarger Physical Activity δε παρουσιάστηκαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των δυο ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης (Πίν. 3).

Στατιστικά σημαντική μεταβολή παρατηρήθηκε στην ομάδα A, 6 μήνες μετά την έναρξη του προγράμματος, στις δραστηριότητες χαμηλής έντασης



**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα ερωτηματολογίου Paffenbarger Physical Activity (μέσοι όροι  $\pm$  SD)

Δραστηριότητες	Έναρξη			6 μήνες μετά			Έναρξη - 6 μήνες μετά (p)	
	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B
Οικοδομικά τετράγωνα	848,1 $\pm$ 634,7	788,3 $\pm$ 697	0,57	923,3 $\pm$ 655,3	664,3 $\pm$ 653,7	0,01	0,47	0,24
Κεφαλόσκαλα	139,9 $\pm$ 151,3	122,2 $\pm$ 146	0,51	148,1 $\pm$ 163,7	129,5 $\pm$ 209,3	0,49	0,76	0,78
Δραστηριότητες χαμηλής έντασης	449,4 $\pm$ 652,9	533,1 $\pm$ 793,6	0,62	1492,5 $\pm$ 1514,1	918,1 $\pm$ 1070,6	0,001	0,000	0,02
μέτριας έντασης	127,5 $\pm$ 345,1	49,7 $\pm$ 178,2	0,052	825,9 $\pm$ 153,4	108,8 $\pm$ 285,1	0,000	0,000	0,14
υψηλής έντασης	0	0	-	0	0	-	-	-
Συνολική βαθμολογία	1669,8 $\pm$ 857,3	1549,6 $\pm$ 935,4	0,49	3389,8 $\pm$ 1368,1	1820,7 $\pm$ 1124,7	0,000	0,000	0,12

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα τροποποιημένου ερωτηματολογίου Baecke Physical Activity (μέσοι όροι  $\pm$  SD)

Δραστηριότητες	Έναρξη			6 μήνες μετά			Έναρξη - 6 μήνες μετά (p)	
	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B	p	Ομάδα A	Ομάδα B
Οικιακά	1,6 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,6	0,65	1,7 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,7	0,003	0,42	0,09
Δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου	2,4 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 2,1	0,56	4,2 $\pm$ 3,3	2,7 $\pm$ 2,8	0,001	0,000	0,87
Αθλητικές δραστηριότητες	0,2 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,6	0,75	0,3 $\pm$ 0,9	0,2 $\pm$ 0,7	0,55	0,44	0,68
Συνολική βαθμολογία	4,3 $\pm$ 2,5	4,3 $\pm$ 2,2	0,84	6,3 $\pm$ 3,5	4,3 $\pm$ 3,1	0,000	0,000	0,96

(οικιακά, κυνήγι, κηπουρική) κατά 232,1% ( $p < 0,001$ ), ενώ η ομάδα B παρουσίασε αύξηση των δραστηριοτήτων κατά 72,2% ( $p < 0,05$ ). Οι ασθενείς της ομάδας A αύξησαν και τις δραστηριότητες μέτριας (χορός, καλαθοσφαίριση, αεροβική γυμναστική, ποδήλατο και κολύμβηση) κατά 547,8% ( $p < 0,001$ ) σε αντίθεση με τους μη ασκούμενους ασθενείς που δεν παρουσίασαν καμία βελτίωση. Από τη συνολική βαθμολογία των δραστηριοτήτων παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συνολικής ενεργειακής δαπάνης μόνο στους ασθενείς της ομάδας A κατά 103,1% ( $p < 0,001$ ).

Από τη μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία συμμετοχή στις έντονες δραστηριότητες και δεν υπολογίστηκαν στο συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου.

Συγκρίνοντας τις δυο ομάδες μεταξύ τους στο τέλος της μελέτης, η ομάδα A βόδιζε κατά 39% ( $p < 0,05$ ) περισσότερο ημερησίως, είχε αυξημένες κατά 62,6% ( $p < 0,01$ ) τις δραστηριότητες χαμηλής έντασης και κατά 659,1% ( $p < 0,001$ ) τις δραστηριότητες μέτριας έντασης συγκριτικά με την ομάδα B. Επίσης, μεγάλη διαφορά κατά 86,2% ( $p < 0,001$ ) παρατηρήθηκε στην αυξημένη συνολική ενεργειακή δαπάνη των ασθενών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα από τους μη ασκούμενους ασθενείς.

### Τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι δυο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους σε καμία από τις δραστηριότητες του ερωτηματολογίου (Πίν. 4). Το πρόγραμμα γύμνασης επέδρασε θετικά στην αύξηση συμμετοχής σε δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου (βάδισμα, κολύμβηση, κηπουρική, ποδηλασία, ψάρεμα, χορός) στην ομάδα A, κατά 75% ( $p < 0,01$ ) και η συνολική βαθμολογία αυξήθηκε κατά 46,5% ( $p < 0,001$ ), αντίθετα η ομάδα B δε παρουσίασε καμία μεταβολή. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα A παρουσίασε υψηλότερη βαθμολογία στα οικιακά κατά 21,4% ( $p < 0,01$ ), στις δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου κατά 55,6% ( $p < 0,001$ ) και στη συνολική βαθμολογία κατά 46,5% ( $p < 0,001$ ) συγκριτικά με την ομάδα B.

Όσον αφορά τις αθλητικές δραστηριότητες, ελάχιστοι ασθενείς συμμετείχαν σε οργανωμένες αθλητικές δραστηριότητες. Και οι δυο ομάδες δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η συμμετοχή των ασθενών σε συστηματικά προγράμματα γύμνασης αυξάνει τη συμμετοχή τους σε

φυσικές δραστηριότητες κυρίως ελεύθερου χρόνου και αναψυχής συγκριτικά με τους ασθενείς που δε γυμνάζονται.

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PASE, οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίασαν υψηλότερη βαθμολογία στο σύνολο των σωματικών δραστηριοτήτων συγκριτικά με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών με τη χρήση του ίδιου ερωτηματολογίου σε καρδιοπαθείς. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Gosker και συν.<sup>25</sup> οι καρδιοπαθείς εμφάνισαν χαμηλότερη βαθμολογία κατά 14 βαθμούς και των Washburn και συν.<sup>26</sup> κατά 7 βαθμούς λιγότερο από τους ασθενείς της μελέτης μας. Τα ωφέλιμα αποτελέσματα της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας διαπιστώθηκαν από τους Abete και συν.<sup>27</sup>, οι οποίοι απέδειξαν ότι όσο υψηλότερη ήταν η βαθμολογία (>90) των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου τόσο μικρότερο ήταν το ποσοστό θνητότητας. Στη μελέτη των Rengo και συν.<sup>13</sup>, οι ασθενείς με την υψηλότερη βαθμολογία (101-150) μείωσαν το ποσοστό θνητότητας κατά 20% στη διάρκεια ενός έτους και το ποσοστό καρδιακών επεισοδίων κατά 41%.

Συγκριτικά με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας υγιών ηλικιωμένων όμως τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Σε δυο μελέτες φαίνεται ότι οι ασθενείς της μελέτης μας παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συγκριτικά με τους υγιείς ηλικιωμένους. Συγκεκριμένα, στην έρευνα της Loland<sup>28</sup>, το συνολικό αποτέλεσμα των υγιών ατόμων ήταν υψηλότερο κατά 24 βαθμούς, με αυξημένη συμμετοχή στις οικιακές εργασίες, στην περιποίηση της αυλής, στη φροντίδα άλλου ατόμου και στις δραστηριότητες χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης. Αντίθετα, οι καρδιοπαθείς της μελέτης μας παρουσίασαν υψηλότερη βαθμολογία στο βάδισμα που αποτελεί και την πιο συχνή καθημερινή δραστηριότητα, στις οικιακές εργασίες, και στην επαγγελματική εργασία, ενώ στις δραστηριότητες που απαιτούν μυϊκή δύναμη τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στις δυο μελέτες. Παρόμοια και στην έρευνα των Washburn και συν.<sup>26</sup>, οι υγιείς ηλικιωμένοι παρουσίασαν υψηλότερη βαθμολογία στις δραστηριότητες του ερωτηματολογίου κατά 28 βαθμούς συγκριτικά με τους ασθενείς μας. Στη μελέτη των Washburn και συν.<sup>16</sup>, στην οποία συμμετείχαν υγιή άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, το συνολικό αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο με τα αρχικά επίπεδα των ασθενών της μελέτης μας.

Τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας

των ασθενών συγκριτικά με τους υγιείς συχνά αποδίδονται στη μειωμένη ικανότητα παραγωγής έργου που είναι πιθανότατα αποτέλεσμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της χρονιότητάς τους<sup>29</sup>. Επίσης, έχει αποδειχτεί ότι ο παράγοντας ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας<sup>30</sup>.

Ωστόσο, από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι το πρόγραμμα άσκησης δεν είχε καμία επίδραση στις απλές καθημερινές τους δραστηριότητες. Σε όλες τις μελέτες ανεξάρτητα από τις ομάδες των ατόμων και την ηλικία διαπιστώνεται ότι οι δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου που είναι οι δραστηριότητες χαμηλής, μέτριας, υψηλής έντασης και η βελτίωση της μυϊκής δύναμης συμβάλλουν ελάχιστα στην αύξηση της συνολικής βαθμολογίας του PASE. Το ερωτηματολόγιο είναι σχεδιασμένο για ηλικιωμένους και η βαρύτητα των αθλητικών και ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων είναι χαμηλότερη στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας σε αντίθεση με τις οικιακές εργασίες. Σύμφωνα με τα παραπάνω παραμένει υπό αμφισβήτηση η καταλληλότητα του ερωτηματολογίου PASE σε καρδιοπαθείς μετά από τη συμμετοχή τους σε πρόγραμμα παρέμβασης.

Στο τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke, οι αρχικές τιμές των 2 ομάδων και στις τρεις δραστηριότητες κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα. Συγκρίνοντας τα αρχικά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των ασθενών της μελέτης με τα επίπεδα καρδιοπαθών προηγούμενων ερευνών παρατηρούμε ότι η συμμετοχή των ασθενών μας σε καθημερινές δραστηριότητες είναι μικρότερη<sup>16,31</sup>. Επίσης, στις έρευνες των Voortrips και συν.<sup>22</sup> και των Hertogh και συν.<sup>32</sup>, στις οποίες συμμετείχαν υγιείς ηλικιωμένοι το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου ήταν υψηλότερο. Στις επιμέρους κατηγορίες το συνολικό αποτέλεσμα των οικιακών και των δραστηριοτήτων ελεύθερου χρόνου και των αθλητικών δραστηριοτήτων ήταν υψηλότερο από αυτό των ασθενών της μελέτης μας.

Μετά το τέλος της μελέτης οι ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα γύμνασης παρακινήθηκαν σε σημαντικό βαθμό στην αύξηση συμμετοχής σε δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου χαμηλής και μέτριας έντασης, ενώ δεν παρουσίασαν καμία βελτίωση στις αθλητικές δραστηριότητες. Σύμφωνα με τους Izawa και συν.<sup>8</sup> η αύξηση των καθημερινών δραστηριοτήτων είναι αποτέλεσμα της

καλύτερης φυσικής επάρκειας που επιτυγχάνεται μέσω της συστηματικής γύμνασης.

Από το ερωτηματολόγιο του Paffenbarger, τα αρχικά επίπεδα ενεργειακής δαπάνης της ομάδας που συμμετείχε στο πρόγραμμα ήταν ικανοποιητικά (>1500 kcal/εβδομάδα). Ο συνολικός αριθμός των θερμίδων που ανέφεραν οι ασθενείς καλύπτει τις προτεινόμενες συστάσεις για επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (1500-2000 kcal/εβδομάδα)<sup>3,20</sup>. Ιδιαίτερα υψηλή βαθμολογία εντοπίστηκε στο σύνολο της απόστασης που καλύπτεται στο βάδισμα. Το πρόγραμμα παρέμβασης αύξησε τη συμμετοχή σε δραστηριότητες χαμηλής και μέτριας έντασης, σε αντίθεση με το ανέβασμα κεφαλόσκαλων που δεν εντοπίστηκε μεταβολή. Η συνολική ενεργειακή δαπάνη των ασθενών που γυμνάζονταν αυξήθηκε περισσότερο από τους μη ασκούμενους ασθενείς. Στην μελέτη των Boesch και συν.<sup>33</sup>, οι ασθενείς διατήρησαν υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας 2 χρόνια μετά από το πρόγραμμα γύμνασης, με συνολική ενεργειακή δαπάνη 262 θερμίδες λιγότερο από τους ασθενείς μας.

Η αύξηση της συνολικής ενεργειακής δαπάνης στους ασθενείς μετά το πρόγραμμα γύμνασης έρχεται σε συμφωνία με τους Hambrecht και συν.<sup>3</sup>, οι οποίοι απέδειξαν ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο απαιτούνται υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (>2200 kcal/εβδομάδα) για να επιτευχθεί δευτερογενής πρόληψη της νόσου και μείωση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται σε αντίθεση με έρευνες, που χρησιμοποίησαν αντικειμενικές μεθόδους για την εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Από την έρευνα των Ayabe και συν.<sup>11</sup>, η συνολική ενεργειακή δαπάνη των ασθενών στις ημέρες του προγράμματος, αν και κάλυπτε τις απαιτούμενες συστάσεις (>1500 kcal/εβδομάδα) προγράμματος, διαπιστώνεται χαμηλότερη συγκριτικά με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Αντίθετα, στην έρευνα των Schairer και συν.<sup>34</sup> και των Savage και συν.<sup>35</sup>, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της συνολικής ενεργειακής δαπάνης μέσα από το πρόγραμμα άσκησης (<1000 kcal/εβδομάδα) δεν ήταν αρκετή για να καλύψει τις προτεινόμενες συστάσεις, γι' αυτό και προτάθηκε η ταυτόχρονη συμμετοχή των ασθενών και σε δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου.

Από τις παραπάνω έρευνες διαπιστώνεται ότι η εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας με αντι-

κειμενικές μεθόδους διαφέρει από τα ερωτηματολόγια. Τα ερωτηματολόγια είναι δομημένα έτσι ώστε να καλύπτουν κάποια από τα 4 χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φυσικής δραστηριότητας, που είναι η συχνότητα, η διάρκεια, η ένταση και το είδος της φυσικής δραστηριότητας ή και όλα τα παραπάνω<sup>36</sup>. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα ταξινόμησης του ατόμου ή ενός συνόλου συμμετεχόντων από το λιγότερο στον περισσότερο δραστήριο. Κατατάσσουν τη φυσική δραστηριότητα σε 3 κατηγορίες: σε επαγγελματική, ελεύθερου χρόνου και αθλητική δραστηριότητα<sup>37</sup> εκφράζοντας μια συνηθισμένη κατάσταση για μικρά ή μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στη παρούσα μελέτη τα συγκεκριμένα ερωτηματολόγια καλύπτουν όλο το φάσμα των 3 κατηγοριών καθώς συμπεριλαμβάνουν απλές καθημερινές δραστηριότητες που εκτελέστηκαν την τελευταία εβδομάδα και έτος, αλληλοσυμπληρώνοντας το ένα το άλλο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αποδεικνύουν την αύξηση των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών μετά την εφαρμογή ενός 6μηνου προγράμματος γύμνασης. Τα προγράμματα γύμνασης αποτελούν μέσο παρακίνησης για επίτευξη αυξημένης φυσικής δραστηριότητας με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των καρδιοπαθών και τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας<sup>1,38-40</sup>. Το ερωτηματολόγιο του Paffenbarger και το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Baecke αντιπροσωπεύουν τον καθημερινό τρόπο ζωής του ελληνικού πληθυσμού και κρίνονται κατάλληλα στην αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Αντίθετα, η καταλληλότητα του PASE σε ασθενείς μετά από συμμετοχή σε πρόγραμμα γύμνασης παραμένει υπό αμφισβήτηση.

## ABSTRACT

**Ptsi E, Koutlianos N, Kouidi E. The effect of cardiac rehabilitation programs on daily physical activity in patients with cardiovascular diseases. *Hell Iatr* 2010, 76: 242-250.**

**Purpose:** The evaluation of physical activity in patients with cardiovascular diseases after a 6-month program of systematic exercise, with three questionnaires. **Methods:** In the study participated 160 patients with coronary disease (mean age  $68.6 \pm 7.1$  years) and they were randomly assigned into two groups. Group A included 80 patients, who participated in a 6-month program of systematic exercise, 3 times per week. Group B comprised 80 patients, who maintained their usual

level of daily activities, with no additional exercise component. At the beginning and at the end of the study, all patients filled in 3 questionnaires in order to estimate the levels of physical activity: a) the PASE (Physical Activity Scale for Elderly) questionnaire, b) the Paffenbarger Physical Activity questionnaire and c) the modified Baecke questionnaire for older adults. Results: In PASE questionnaire, group A increased the participation in high intensity activities ( $0.8 \pm 1.4$  vs  $5 \pm 9.4$ ,  $p < 0.001$ ) and in the activities of muscle strength ( $1.6 \pm 7.3$  vs  $5.3 \pm 9.1$ ,  $p < 0.001$ ). On the contrary, group B increased the pastime with gardening ( $3.5 \pm 7.6$  vs  $9.3 \pm 10$ ,  $p < 0.001$ ). In the Paffenbarger questionnaire, group A increased the total weekly energy expenditure in the low ( $449.4 \pm 652.9$  vs  $1492.5 \pm 1514.1$ ,  $p < 0.001$ ) and the moderate intensity activities ( $127.5 \pm 345.1$  vs  $825.9 \pm 153.4$ ,  $p < 0.001$ ). Also there was a significant improvement in the total energy expenditure from weekly activities ( $1669.8 \pm 857.3$  vs  $3389.8 \pm 1368.1$ ,  $p < 0.001$ ), whereas group B improved the low-intensity activities ( $533.1 \pm 793.6$  vs  $918.1 \pm 1070.6$ ,  $p < 0.05$ ). In modified Baecke questionnaire group A presented higher total score ( $4.3 \pm 2.5$  vs  $6.3 \pm 3.5$ ,  $p < 0.001$ ). The leisure time activities were increased ( $2.4 \pm 2.5$  vs  $4.2 \pm 3.3$ ,  $p < 0.001$ ). On the contrary, group B did not present any changes. Conclusions: The Paffenbarger Physical Activity questionnaire and the modified Baecke questionnaire proved the increase of daily physical activity in cardiac patients after their participation in a 6-month rehabilitation program. These questionnaires are applicable and valid for the assessment of their physical activity since they measure the most common daily activities and can be applied in Greek population. On the contrary, the applicability of PASE questionnaire remains under question in the evaluation of the daily activities in these patients.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oldridge N, Guyatt GH, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988, 260: 945-50.
2. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989, 80: 234-44.
3. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22: 468-77.
4. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001, 345: 892-902.
5. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001, 104: 1694-740.
6. Franklin B, Swain D, Shephard R. New insights in the prescription of exercise for coronary patients. *J Cardiovasc Nurs* 2003, 18: 116-23.
7. Taylor A. Cardiac rehabilitation: do exercise programmes make a difference? *Coronary Heart Care* 1997, 1: 193-9.
8. Izawa KP, Yamada S, Oka K, et al. Long-term exercise maintenance, physical activity, and health-related quality of life after cardiac rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2004, 83: 884-92.
9. Evangelista L, Dracup K, Erickson V, et al. Validity of pedometers for measuring exercise adherence in Heart Failure patients. *J Card Fail* 2005, 11: 366-71.
10. Jones NL, Schneider PL, Kaminsky LA, Riggin K, Taylor AM. An assessment of the total amount of physical activity of patients participating in a phase III cardiac rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil* 2007, 27: 81-5.
11. Ayabe M, Brubaker P, Dobrosielski D, et al. The Physical Activity patterns of cardiac rehabilitation program participants. *J Cardiopulm Rehabil* 2004, 24: 80-6.
12. Leon AS, Norstrom J. Evidence of the role of physical activity and cardiorespiratory fitness in the prevention of coronary heart disease. *Quest* 1995, 47: 311-9.
13. Rengo G, Galasso G, Piscione F, et al. An active lifestyle improves outcome of primary angioplasty in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007, 154: 352-60.
14. Schairer J, Keteyian S, Ehrman J, Brawner C, Berkebile N. Leisure time physical activity of patients in maintenance cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2003, 23: 260-5.
15. Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, et al. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005, 100: 293-300.
16. Washburn R, Smith K, Jette A, Janney C, et al. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993, 46: 153-62.
17. Kriska AM, Caspersen CJ. Physical activity scale for the elderly. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29: 122-9.
18. Ainsworth B, Haskell AS, Leon DR, et al. Compendium of Physical Activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25: 71-80.
19. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, DeBacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978, 31: 741-55.
20. Paffenbarger RS, Wing A, Hyde R. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978, 108: 161-75.
21. Kriska AM, Caspersen CJ. Paffenbarger physical activity

- questionnaire. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29: S83-S88.
22. *Voorrips, L, Ravelli A, Dongelmans P, Deurenberg P, Van Staveren W.* A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23: 974-9.
  23. *Kriska AM, Caspersen CJ.* Modified baecke questionnaire for older adults. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29: S117-S121.
  24. *Borg GA.* Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982, 14: 377-81.
  25. *Gosker H, Lencer N, Franssen F, Vusse G, Wouters E, Schols A.* Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise in patients with severe chronic heart failure capacity or COPD. *Chest* 2003, 123: 1416-24.
  26. *Washburn R, Ficker J.* Physical activity scale for the elderly (PASE): The relationship with activity measured by a portable accelerometer. *J Sports Med Phys Fitness* 1999, 39: 336-40.
  27. *Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al.* High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38: 1357-65.
  28. *Loland N.* Reliability of the physical activity scale for the elderly (PASE). *Eur J Sports Sci* 2002, 2: 1-12.
  29. *Sabelis LWE, Senden PJ, Zonderland ML, et al.* Determinants of insulin sensitivity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003, 5: 759-65.
  30. *Hivensalo M, Lampinen P, Rantanen T.* Physical exercise in old age: an 8-year follow up study on involvement, motives, and obstacles among persons age 65-84. *J Aging Phys Activity* 1998, 6: 157-68.
  31. *Sabelis LWE, Senden PJ, Boekhorst BCM, et al.* Does physical training increase insulin sensitivity in chronic heart failure patients? *Clin Science* 2004, 106: 459-66.
  32. *Hertogh EM, Monninkhof EM, et al.* Validity of the Modified Baecke Questionnaire: comparison with energy expenditure according to the doubly labeled water method. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008, 5: 30.
  33. *Boesch C, Myers J, Habersaat A, et al.* Maintenance of exercise capacity and physical activity patterns 2 years after cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2005, 25: 14-23.
  34. *Schairer J, Kostelnik T, Proffitt S, et al.* Caloric expenditure during cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1998, 18: 290-4.
  35. *Savage P, Brochu M, Scott P, et al.* Low caloric expenditure in cardiac rehabilitation. *Am Heart J* 2000, 140: 527-33.
  36. *Warren JM, Ekelund U, Besson H, et al.* Assessment of physical activity – a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2010, 17: 127-39.
  37. *Kriska AM, Caspersen CJ.* Introduction to a collection of physical activity questionnaires. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29(6Suppl): S5-S9.
  38. *Franklin BA, Gordon S, Timmis GC.* Amount of exercise necessary for the patient with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1992, 69: 1426-32.
  39. WHO Expert Committee on Rehabilitation after Cardiovascular Diseases. World Health Organization. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special reference to developing countries. World Health Organization 1993, 122.
  40. *Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al.* Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. AHA Scientific Statement. *Circulation* 2005, 111: 369-76.
- Αλληλογραφία:*  
 Ε. Κουϊδή  
 Εργαστήριο Αθλητιατρικής  
 ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ  
 Νέες εγκαταστάσεις ΤΕΦΑΑ Θέρμη  
 570 01, Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*  
 Ε. Kouidi  
 Laboratory of Sports Medicine  
 Department of Physical education and Sport  
 Science, Aristotle University  
 570 01, Thessaloniki  
 Greece

## Τα πολυμέσα στην ιατρική εκπαίδευση

Κωνσταντίνος Οικονομίδης, Βασίλειος Καραμπατάκης

Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λέξη **πολυμέσα** είναι σύνθετη από το λατινικό «multus», το οποίο έχει την έννοια του «πολύαριθμος» ή «πολλαπλός», και το λατινικό «medium» (από το ελληνικό «μέσο»). Χρησιμοποιείται συνήθως στο χώρο της τεχνολογίας της πληροφορίας και σημαίνει “πολλαπλοί μεσολαβητές” μεταξύ της πηγής και του παραλήπτη της πληροφορίας, ή “πολλαπλά μέσα” μέσω των οποίων η πληροφορία αποθηκεύεται, μεταδίδεται, παρουσιάζεται ή γίνεται αντιληπτή.

Ο όρος «πολυμέσα» (multimedia) χρησιμοποιείται συνήθως με διαφορετική σημασία, ανάλογα με το αν αναφέρεται σε προγράμματα εφαρμογών, προγράμματα δημιουργίας εφαρμογών, διαρρυθμιστής υλικού ή σε δυνατότητες χρήσης σε δίκτυο.

Επειδή σήμερα γίνεται λόγος κυρίως για συστήματα στα οποία η μορφή της πληροφορίας την οποία διαχειρίζονται είναι ψηφιακή, οι μορφές εκείνες της τεχνολογίας οι οποίες ασχολούνται με την ελεγχόμενη από τον υπολογιστή ολοκλήρωση των μέσων, όπως «κειμένου, γραφικών, ακίνητης και κινούμενης εικόνας, animation, ήχου, και οποιουδήποτε άλλου μέσου ψηφιακής αναπαράστασης, αποθήκευσης μετάδοσης και επεξεργασίας της πληροφορίας», ορίζονται ως **ψηφιακά πολυμέσα**.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας των πολυμέσων θεωρείται τεχνολογία αιχμής στο χώρο της πληροφορικής και το γεγονός ότι προσφέρει υπηρεσίες εκπαίδευσης, ενημέρωσης, επικοινωνίας και ψυχαγωγίας την καθιστά από τις τεχνολογίες εκείνες που διαμορφώνουν τη μορφή των πραγμάτων στο χώρο της ψηφιακής τεχνολογίας.

Για τη χρήση **πολυμέσων στην εκπαίδευση**, σημειώνεται ότι, σήμερα, έχουν αναπτυχθεί εκπαιδευτικά περιβάλλοντα και πηγές που είναι προ-

σβάσιμα μέσω του Διαδικτύου και χρησιμοποιούνται ευρέως στην εκπαιδευτική διαδικασία.

Ειδικότερα, η χρήση πολυμέσων στην **ιατρική εκπαίδευση** αποτελεί αντικείμενο πολλών διεθνών ερευνητικών προσπαθειών, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία χρόνια. Για την επίτευξη των στόχων της, επιστρατεύονται “παραδοσιακές” μέθοδοι, αλλά και σύγχρονες τεχνολογίες.

Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της σύγχρονης τεχνολογίας των πολυμέσων είναι:

- Η ψηφιακή (digital) φύση της πληροφορίας.
- Η δυνατότητα της διάδρασης (interaction)
- Η συμπίεση (compression) την οποία υφίστανται οι ποικίλες μορφές πολυμέσων.

Οι χρήστες των υπηρεσιών ενημέρωσης και εκπαίδευσης στην Ιατρική με την εφαρμογή των πολυμέσων είναι:

- Ιατροί (έρευνα, ιατρικές βιβλιοθήκες, αρχεία, κτλ.)
- Εκπαιδευόμενοι
- Ασθενείς (χρόνια προβλήματα, ενημέρωση – συμβουλευτική επικοινωνία)
- Πολίτες (πρόληψη, δημόσια υγεία, επιδημιολογία, παιδιατρική, κ. ά.).

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΟΛΥΜΕΣΩΝ

Τα πολυμέσα διακρίνονται σε:

#### 1. Απλά πολυμέσα (multimedia)

Τα **απλά πολυμέσα** είναι μία τετριμμένη περίπτωση εφαρμογών στην οποία απουσιάζει παντελώς η διάδραση (π.χ. μια τηλεοπτική διαφήμιση).

#### 2. Διαδραστικά πολυμέσα

Αντίθετα σε ένα τυπικό **σύστημα διαδραστι-**

**κών πολυμέσων** ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να καθορίσει την πορεία που θα ακολουθήσει μέσα από οθόνες με διάφορες επιλογές (σημεία διάδρασης) που βρίσκονται σε χαρακτηριστικά σημεία μέσα στην εφαρμογή. Ο χρήστης επιλέγει την κατεύθυνση που θέλει, αναζητώντας την πληροφορία που τον ενδιαφέρει και μεταφέρει το σύστημα στην επόμενη οθόνη παρουσίασης πληροφορίας.

Η μορφή των πολυμεσικών δεδομένων μπορεί να είναι απλή (μόνο κείμενο) ή πολύμορφη (εικόνα, ήχος, κείμενο) σε διάφορους συνδυασμούς. Βέβαια, βασικό θέμα στην κάθε περίπτωση, αποτελεί η δυνατότητα ελέγχου που δίνεται στο χρήστη, αναφορικά με τη διαχείριση των δεδομένων. Έτσι, διακρίνεται ένας τρόπος επικοινωνίας του χρήστη με το πρόγραμμα, ο οποίος λέγεται αλληλεπιδραστικός (interactive).

Κατά αυτόν τον τρόπο, ο τελικός χρήστης μπορεί να έχει και να διατηρεί τον ολοκληρωτικό έλεγχο της πληροφορίας (επιλογές, επαναλήψεις, επεξεργασία και παρουσίαση της). Είναι διπλής κατεύθυνσης, από και προς το χρήστη, και πρακτικά κάθε πρόσβαση σ' αυτού του είδους την επικοινωνία είναι κυκλική (Εικ. 1).

Το DVD για παράδειγμα, είναι ένα αλληλεπιδραστικό πολυμέσο όπου με τις παράλληλες ροές, μπορεί να έχει διαφορετική ροή και εξέλιξη κάθε φορά, επιτρέποντας την παρουσίαση εναλλακτικών διαδρομών και διαφοροποιημένης πλοκής μιας ιστορίας (δομημένη παρουσίαση της πληροφορίας).

### 3. Υπερμέσα

Σε μια **εφαρμογή υπερμέσων** τέλος η πληροφορία είναι οργανωμένη με τέτοιο τρόπο (δίκτυο κόμβων) ώστε ο χρήστης να μπορεί να έχει πρόσβαση σ' αυτήν με πολλαπλούς τρόπους και να καθορίζει κάθε στιγμή τον τρόπο παρουσίασής της.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι μια ηλεκτρονική εγκυκλοπαίδεια.

Βασικό χαρακτηριστικό των όρων **υπερκείμενο** (hypertext) & **υπερμέσα** (hypermedia) είναι η μη γραμμικότητα της δομής τους.

Αν οι κόμβοι περιέχουν **μόνον κείμενο μιλάμε για υπερκείμενο**.

Αν στους κόμβους περιέχεται **πληροφορία πολυμέσων** (εικόνα, γραφικά, ήχος, video, κ.λπ.) έχουμε το **υπερμέσο**. Το υπερκείμενο/υπερμέσο επομένως χαρακτηρίζεται ως "μη γραμμικός" πληροφοριακός χώρος σε αντιπαράθεση με άλλα μέσα, όπως π.χ. το βιβλίο ή ο κινηματογράφος, που θεωρούνται τυπικά γραμμικά μέσα οργάνωσης και παρουσίασης πληροφορίας.

Ως βασικά χαρακτηριστικά των **υπερμέσων** θεωρούνται:

– **Η προσαρμοστικότητα στις ανάγκες του χρήστη**

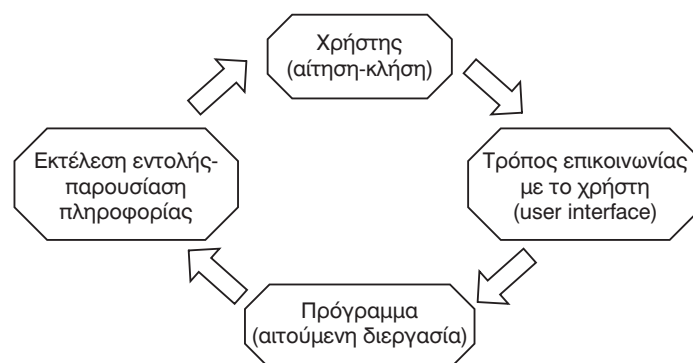
Σε σύνθετα και ολοκληρωμένα συστήματα υπερμέσων ο χρήστης μπορεί να προσαρμόζει διάφορα στοιχεία, όπως: να προσθέτει πληροφορία στους κόμβους, να συνδέει κόμβους μεταξύ τους και ακόμη να καθοδηγεί το σύστημα, ώστε να προσαρμόζει τον τρόπο παρουσίασης της πληροφορίας στις δικές του προτιμήσεις ή στο δικό του επίπεδο γνώσεων.

Συνέπεια της προσαρμοστικότητας του υπερμέσου είναι ότι επιτρέπει στο χρήστη να δίνει το δικό του νόημα στον τρόπο αναζήτησης των πληροφοριών.

– **Ο ενσωματωμένος διαδραστικός μηχανισμός**

Ο διαδραστικός μηχανισμός επιτρέπει το προσδιορισμό της επιθυμητής πληροφορίας.

Σήμερα τα υπερμέσα αποτελούν μια συνήθη μεθοδολογία που «παραδίδεται» στο Web, σε CD-ROMs, και σε άλλα ψηφιακά μέσα. Τα υπερμέσα σε CD-ROMs και στο Web περιέχουν την γνώση



Εικ. 1. Τρόπος Επικοινωνίας Χρήστη – Προγράμματος.

ολόκληρων έντυπων βιβλίων, εγκυκλοπαιδειών και εργασιών σε βιβλιογραφία και προσθέτουν σε αυτά ήχο, video, κινούμενες παραστάσεις, και πολλές μορφές απεικονιστικών πληροφοριών.

### ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΜΕΣΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Τα υπερμέσα τράβηξαν από την πρώτη στιγμή το ενδιαφέρον της εκπαιδευτικής κοινότητας.

Με ποιους τρόπους όμως μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα υπερμέσα για εκπαιδευτικούς σκοπούς; Οι Duffy & Knuth εντοπίζουν τις εξής τέσσερις χαρακτηριστικές προσεγγίσεις:

*α) Εξερεύνηση μιας μεγάλης βάσης δεδομένων υπερμέσων*

Η ιδέα είναι να επιτραπεί στους εκπαιδευόμενους να εξερευνήσουν τις πληροφορίες πλοηγούμενοι από κόμβο σε κόμβο και να αναζητήσουν θέματα του ενδιαφέροντός τους.

*β) Πρόσβαση σε υποστηρικτικές πληροφορίες*

Εδώ ο στόχος είναι να υποστηριχθούν οι εκπαιδευόμενοι στο να δουν (πλοηγούμενοι στους αντίστοιχους κόμβους) πληροφορίες υποστήριξης που είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση του αντικειμένου (όπως π.χ. επεξηγήσεις, ορισμούς, συγκριτική παράθεση πληροφοριών, παραδείγματα, μια εμπειρία σε έναν μικρόκοσμο, περισσότερες εξηγήσεις, κ.ά.).

*γ) Διαχείριση της βάσης δεδομένων του υπερμέσου*

Η υπόθεση εδώ είναι ότι οι εκπαιδευόμενοι μαθαίνουν με το να επεξεργάζονται με κάποιο τρόπο την πληροφορία που υπάρχει στη βάση δεδομένων του υπερμέσου.

*δ) Ανάπτυξη υπερμέσων*

Αντίθετα από τις προηγούμενες περιπτώσεις όπου το υπερμέσο θεωρείται ήδη ανεπτυγμένο, εδώ ο στόχος είναι να εμπλακούν οι ίδιοι οι εκπαιδευόμενοι στη διαδικασία συγγραφής των πληροφοριών και ανάπτυξης της βάσης δεδομένων του υπερμέσου. Για παράδειγμα, κάθε εκπαιδευόμενος μπορεί να προσθέτει κόμβους με νέες πληροφορίες (συνεργαζόμενος και με άλλους) και να εξελίξει έτσι τη μορφή του υπερμέσου.

### Ο ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΙΣΤΟΣ (WEB)

#### α. Ως υπερμέσο

Σήμερα το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα υπερμέσου είναι ο Παγκόσμιος Ιστός (Web) ο οποίος είναι ένα υποσύνολο υπηρεσιών του Διαδι-

κτύου και περιλαμβάνει εκτός των κειμένων και των εικόνων και δυναμικά μέσα, όπως video, ήχο, και σχεδιοκίνηση (animation). Επιτρέπει τη δραστική εμπειρία κατά την πρόσβαση στην πληροφορία και επεκτείνει ουσιαστικά τη δομή των παραδοσιακών μέσων προσφέροντας μέσα στον ίδιο κόμβο συνδέσεις προς άλλα μέσα τόσο εσωτερικά όσο και εξωτερικά της δομής του υπερμέσου (όπως έντυπο, τηλεόραση, ραδιόφωνο αλλά και ζωντανή επικοινωνία).

#### β. Ως μεθοδολογία για Εκπαίδευση

Το Web μπορεί να θεωρηθεί ως μια μεθοδολογία για παράδοση μαθημάτων ή μια μεθοδολογία για ανάπτυξη ενός εκπαιδευτικού περιβάλλοντος. Η συντριπτική πλειονότητα των διαδικτυακών τόπων, και εκπαιδευτικού και γενικού σκοπού, είναι σχεδιασμένοι χρησιμοποιώντας την μεθοδολογία υπερμέσων. Πράγματι, τα πρότυπα του Web βασίζονται στα υπερμέσα και στην υποκείμενη γλώσσα προγραμματισμού του Web, την HTML. Παρόλα αυτά, είναι δυνατό για έναν διαδικτυακό τόπο να συμπεριλάβει προγράμματα πολυμέσων που να είναι μαθήματα εκμάθησης, ασκήσεις, προσομοιώσεις, παιχνίδια, και οποιαδήποτε άλλη μεθοδολογία.

#### Πλεονεκτήματα της εκπαίδευσης με Υπερμέσα μέσω Web

– Χρησιμοποιώντας το Web, μπορούμε να διαχειριστούμε τη δραστηριότητα πολλών εκπαιδευόμενων, μια εργασία που είναι δύσκολη με ασύνδετους μικροϋπολογιστές.

– Οι εκπαιδευόμενοι, με τη σειρά τους, μπορούν να αποκτήσουν εύκολη πρόσβαση σε μια ποικιλία εκπαιδευτικού υλικού προσπελάσιμου στο σχολείο, στο Πανεπιστήμιο, στο σπίτι, ή στην δουλειά τους.

– Το εκπαιδευτικό υλικό μπορεί να καταστεί διαθέσιμο σε χρήστες σε όλον τον κόσμο και χωρίς τα συνήθη προβλήματα της προσέλευσης των ενδιαφερομένων στον ίδιο χώρο ταυτοχρόνως.

– Χρησιμοποιώντας το Web, οι εκπαιδευτικοί μπορούν να συμπληρώνουν τις δικές τους δημιουργίες με τις τεράστιες βάσεις δεδομένων πληροφοριών σε χιλιάδες διαδικτυακούς τόπους.

– Η διαχείριση των γρήγορα μεταβαλλόμενων πληροφοριών γίνεται ευκολότερη.

– Με τα βασισμένα στο Web πολυμέσα, ο σχεδιαστής του λογισμικού πρέπει να ενημερώσει μόνο έναν διαδικτυακό τόπο, και όλοι οι χρήστες μπο-



ρούν να έχουν πρόσβαση στην τελευταία έκδοση.

– Η βασισμένη στο Web εκπαίδευση παρέχει επίσης νέες ευκαιρίες για συγκεκριμένους τομείς περιεχομένων και μεθοδολογίες.

– Το Web διευκολύνει την επικοινωνία ανάμεσα στους μαθητές και τους δασκάλους με πολλούς τρόπους. Η επικοινωνία δεν παρεμποδίζεται από χρονικά και χωρικά όρια και μπορεί επίσης να αρχειοθετείται για μελλοντική χρήση.

### **Μειονεκτήματα της Εκπαίδευσης με Υπερμέσα μέσω Web**

Η τρέχουσα κατάσταση της εκπαίδευσης που βασίζεται στο Web παρουσιάζει την ακόλουθη εικόνα:

– Ο αχανής χώρος του Web, με τις χιλιάδες διαδίκτυακων τόπων και την έμφυτη πολυπλοκότητα στις πολλαπλές μεθόδους πλοήγησης και αναζήτησης, καθιστά τη χρήση του πονοκέφαλο για τους αρχάριους χρήστες.

– Η αργή ταχύτητα με την οποία συνδέονται πολλοί χρήστες στο Web περιορίζει την ποιότητα και την ποικιλομορφία των προγραμμάτων πολυμέσων που μπορούν να προσπελάσουν.

– Το διαρκώς μεταβαλλόμενο τοπίο του Web, με τόπους που εμφανίζονται, εξαφανίζονται, και αλλάζουν καθημερινά, καθιστά δύσκολο για τους εκπαιδευτικούς να εξαρτώνται από αυτό για ουσιαστικές πληροφορίες.

– Η έλλειψη ποιοτικού ελέγχου κάνει το Web μια αποθήκη για πολλές ανακριβείς πληροφορίες.

– Το Web δίνει πρόσβαση σε πολλά άτομα με εγκληματικές ή άλλες ανήθικες προθέσεις.

– Το Web ενθαρρύνει την αντιγραφή της πνευματικής ιδιοκτησίας άλλων ανθρώπων.

– Πολλές επιχειρήσεις και εκπαιδευτικά ιδρύματα ενθαρρύνουν ή ζητούν τη χρήση του Web χωρίς να παρέχουν τις διευκολύνσεις και την υποστήριξη που απαιτούν οι χρήστες τους.

– Η σημερινή τεχνολογία προγραμμάτων περιήγησης Web και προγραμματισμού δεν παρέχει καλή υποστήριξη για διαδραστικότητα ή αποθήκευση δεδομένων, και τα προγράμματα περιήγησης δεν είναι εύκολο να ρυθμιστούν από τους σχεδιαστές.

### **Περιορισμοί από την έλλειψη διαδραστικότητας στους εκπαιδευτικούς διαδικτυακούς τόπους**

Μία από τις αδυναμίες των εκπαιδευτικών διαδικτυακών τόπων είναι η έλλειψη διαδραστικότητας

που τους διακρίνει. Οι περισσότεροι τόποι παρουσιάζουν κείμενο, ήχο, και ταινίες. Ο χρήστης διαβάζει, παρακολουθεί, και ακούει. Το σημερινό Web χρησιμοποιείται κυρίως ως ένα ηλεκτρονικό βιβλίο. Με ορισμένους τρόπους αυτό είναι ένα βήμα προς τα πίσω για τα εκπαιδευτικά πολυμέσα. Το εκπαιδευτικό υλικό πολυμέσων που διανέμεται με CD-ROMs είναι γενικώς πολύ πιο διαδραστικό. Οι χρήστες απαντούν σε ερωτήσεις, ελέγχουν συσκευές, επιλέγουν, και το πρόγραμμα αποκρίνεται γρήγορα με βάση τις ενέργειες του χρήστη.

Το Web δε σχεδιάστηκε αρχικώς με γνώμονα την γρήγορη αλληλεπίδραση, συνεπώς είναι δυσκολότερο να την παρέχει. Αυτό ισχύει από δύο απόψεις.

Πρώτον, η υποκείμενη γλώσσα του Web (HTML) δεν περιλαμβάνει πολλά χαρακτηριστικά για διαδραστικότητα με τον χρήστη. Δεν παρέχει επαρκή υποστήριξη για την πληκτρολόγηση λέξεων, το σύρσιμο αντικειμένων, ή για την ανάπτυξη μενού. Δεν παρέχει υποστήριξη για εκτίμηση του λόγου ή των αποκρίσεων.

Δεύτερον, το Web δε διευκολύνει την αποθήκευση δεδομένων. Η μόνιμη αποθήκευση δεδομένων στο σκληρό δίσκο ενός χρήστη είναι ιδιαίτερα δύσκολη για την HTML. Αλλά ακόμη και η προσωρινή αποθήκευση στην μνήμη του υπολογιστή είναι δύσκολη. Ενώ τα παραδοσιακά συστήματα δημιουργίας μέσων επιτρέπουν την αποθήκευση πληροφοριών σε μεταβλητές στη μνήμη, οι τρέχουσες εκδόσεις της HTML δεν το επιτρέπουν.

Το Web μπορεί να υποστηρίξει πολύ υψηλότερα επίπεδα διαδραστικότητας. Ποιοι τύποι διαδραστικότητας είναι δυνατοί, και ποιες τεχνολογίες χρειάζονται για την υποστήριξή τους;

Καταρχήν, το Web μπορεί να υποστηρίξει παραδοσιακούς τύπους διαδραστικότητας, όπως τη θέση ερωτήσεων και την απάντησή τους, την επίλυση προβλημάτων, τον έλεγχο προσομοιώσεων, και το παίξιμο παιχνιδιών.

Η παροχή παρόμοιων διαδραστικών ενεργειών με ομαλό και γρήγορο τρόπο απαιτεί σήμερα τη χρήση των νεώτερων τεχνολογιών Web. Στο μέλλον, η HTML και η συνεπαγόμενη φύση του Web πρέπει να υποστηρίζουν καλύτερα άλλες διαδραστικές τεχνικές και τεχνικές που αντί της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στον εκπαιδευόμενο και τον υπολογιστή, να διευκολύνουν την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον έναν εκπαιδευόμενο και σε έναν άλλο, η οποία διεξάγεται με την μεσολάβηση του υπολογιστή.

## Εφαρμογές των πολυμέσων στην ιατρική εκπαίδευση

### α. Βασική εκπαίδευση (φοιτητές, ειδικευόμενοι)

Η εκπαίδευση των φοιτητών Ιατρικής στα νοσοκομεία είναι αναντικατάστατη. Ωστόσο, μπορεί να γίνει καλύτερη ως προς την οργάνωσή της και να εμπλουτισθεί με καινούρια στοιχεία, με τη βοήθεια των νέων τεχνολογιών. Μερικές από τις πλέον σημαντικές κατηγορίες τέτοιων εφαρμογών αναφέρονται στην:

- Περιγραφή και προσομοίωση φυσιολογικών λειτουργιών.
- Περιγραφή των ανατομικών μορίων του σώματος (άτλαντες ανατομικής). Προσομοίωση παθολογικών καταστάσεων.

Ο αριθμός των βάσεων πληροφοριών που είναι προσβάσιμες μέσω του Internet αυξάνει σχεδόν εκθετικά χρόνο με το χρόνο. Διατίθενται, επιπλέον, βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων, όπως είναι οι MEDLINE, CANCERLIT, HealthSTAR, BIOETHICSLINE, AIDSLINE, AIDSTRIALS, AIDSDRUGS και λοιπά.

Η χρήση των πολυμέσων μπορούν ακόμα να διευκολύνουν την οργάνωση των μαθημάτων και την αξιολόγηση των φοιτητών. Το υλικό των παραδόσεων μπορεί να διατίθεται ηλεκτρονικά.

### β. Συνεχιζόμενη εκπαίδευση (ιατροί)

Ένα σημαντικό κομμάτι της **τηλεϊατρικής**, πέρα από την παροχή ιατρικής περίθαλψης, αφορά στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας.

**Τηλεϊατρική** είναι η παροχή ιατρικών υπηρεσιών σε περιπτώσεις όπου παρεμβάλλεται απόσταση μεταξύ ασθενούς, ιατρού και άλλων εξειδικευμένων πληροφοριών και γνώσεων. Ο όρος είναι σύνθετος από την Ελληνική λέξη “τηλε” που σημαίνει εξ αποστάσεως και τη λέξη ιατρική.

Η Τηλεϊατρική (Telemedicine) είναι ένας πολύ σημαντικός τομέας όπου γίνεται ευρεία χρήση πολυμέσων. Η τηλεϊατρική επιτρέπει τη συζήτηση ή επί ακινήτων ή κινούμενων εικόνων στην ακτινολογία, ιστοπαθολογία και στις ενδοσκοπικές ή παρεμβατικές δραστηριότητες.

Γενικά, η Τηλεϊατρική χρησιμοποιεί τηλεματικές τεχνολογίες, δηλαδή συνδυασμό υπολογιστών και επικοινωνιών, προκειμένου να υποστηριχθούν οι ιατρικές υπηρεσίες Υγείας και Πρόνοιας.

Παράγοντες που υποδεικνύουν την ανάπτυξη

υπηρεσιών Τηλεϊατρικής είναι:

- ισότητα στην πρόσβαση
- ποιότητα υπηρεσιών
- δημογραφικές μεταβολές
- βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος
- έρευνα & τεχνολογία
- έλεγχος δαπανών των υπηρεσιών υγείας
- επιχειρηματικές δυνατότητες.

Οι εφαρμογές που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν Τηλεϊατρική είναι πάρα πολλές και άρχισαν ουσιαστικά αμέσως μετά την εφεύρεση του τηλεφώνου. Έλαβαν νέες διαστάσεις χάρις στην εξέλιξη των προσωπικών υπολογιστών από τη δεκαετία του 1980 και εντεύθεν και τις εξαιρετικές πρόσφατες καινοτομίες στον τομέα των επικοινωνιών.

Σημαντική ώθηση δόθηκε από τα ονομαζόμενα «Προγράμματα Πλαίσιο» της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που άρχισαν να υλοποιούνται από το τέλος της δεκαετίας του 1980. Η Ε.Ε. χρηματοδότησε ερευνητικά ανταγωνιστικά έργα με σκοπό την ανάδειξη των ερευνητικών διαστάσεων σε θέματα τηλεματικής στη υγεία (Τηλεϊατρική) και τη δημιουργία περιβάλλοντος για το σχεδιασμό και υλοποίηση υπηρεσιών με τη βοήθεια των τηλεματικών τεχνολογιών στην υγεία και πρόνοια.

Οι ερευνητικές διαστάσεις εξακολουθούν να προκαλούν το ενδιαφέρον των φορέων που ασχολούνται με την έρευνα και την τεχνολογία. Θέματα όπως η επεξεργασία σημάτων και εικόνων, οι επικοινωνιακές λύσεις για τη αποστολή και λήψη τεραστίων όγκων δεδομένων και πληροφοριών, τα θέματα ασφάλειας και ακεραιότητας των δεδομένων και πληροφοριών, τα θέματα αποθήκευσης και ανάκλησης, τα μεγάλα συστήματα διαχείρισης, οι νέες μορφές υπηρεσιών όπως η κατ' οίκον νοσηλεία, η διαχείριση χρονίως πασχόντων από απόσταση κ.ά., προκαλούν ακόμα το έντονο ενδιαφέρον των ερευνητών.

Η Τηλεϊατρική είναι ουσιαστικά «υποβοηθούμενες τεχνολογίες» και όχι νέος κλάδος της ιατρικής, τότε μπορούμε εύκολα να δεχτούμε ότι η οργάνωση και παροχή για παράδειγμα κατ' οίκον νοσηλείας, θα αποτελέσει αντικείμενο εντόνου ανταγωνισμού μεταξύ δημοσίων και ιδιωτικών φορέων. Εξ' ίσου ανταγωνιστικό θα είναι και το περιβάλλον της πρωτοβάθμιας φροντίδας για την αντιμετώπιση εποχιακών αναγκών, με προεξάρχουσα δραστηριότητα τη κάλυψη των αναγκών των ατόμων που βρίσκονται σε διακοπές.

Προκειμένου να είναι αποτελεσματικές οι υπηρεσίες Τηλεϊατρικής πρέπει να είναι προδιαγε-

γραμμένοι και απολύτως σαφείς **οι ρόλοι όλων των εμπλεκομένων**.

Ρόλους στο σχεδιασμό, οργάνωση, παροχή και αξιολόγηση των υπηρεσιών Τηλεϊατρικής έχουν όλοι οι εργαζόμενοι στις μονάδες που μετέχουν σε ένα δίκτυο των υπηρεσιών.

Για παράδειγμα, οι ρόλοι του **ιατρικού** προσωπικού περιλαμβάνουν ενεργό συμμετοχή:

- στο σχεδιασμό και την εφαρμογή
- στη σύνταξη και υιοθέτηση ιατρικών οδηγιών
- στη λειτουργία και παροχή των υπηρεσιών
- στη διαδικασία αξιολόγησης και πιστοποίησης
- στην εξασφάλιση και έλεγχο της ποιότητας των υπηρεσιών.

Οι ρόλοι του νοσηλευτικού προσωπικού είναι οι αντίστοιχοι, αλλά με πεδίο εφαρμογής τις νοσηλευτικές αρμοδιότητες.

Οι ρόλοι του **τεχνικού** προσωπικού περιλαμβάνουν ενεργό συμμετοχή:

- στο σχεδιασμό και την εφαρμογή
- στη λειτουργία και παροχή τεχνικής υποστήριξης
- στη διαδικασία αξιολόγησης και πιστοποίησης
- στη συντήρηση, βελτίωση, εκσυγχρονισμό και τυχόν επέκταση
- στην εκπαίδευση.

Οι υπηρεσίες Τηλεϊατρικής μπορεί να είναι αποτελεσματικές μόνον εφόσον τα δύο ή περισσότερα «άκρα» ή μονάδες που μετέχουν στην υπηρεσία Τηλεϊατρικής έχουν εκ των προτέρων συμφωνήσει για τις τηλεματικές και τις ιατρικές διεργασίες και διαδικασίες που πρέπει να ακολουθούνται σχολαστικά, κάθε φορά και από κάθε ένα στέλεχος που μετέχει στην υπηρεσία.

Ιδιαίτερη σημασία στην ιατρική εκπαίδευση έχουν **τα περιβάλλοντα προσομοίωσης ιατρικών διαδικασιών** (π.χ. προσομοίωση κάποιας εγχείρησής).

Τα τελευταία χρόνια οι **προσομοιώσεις (simulations)** έχουν καταλάβει κεντρική θέση στην ιατρική εκπαίδευση. Οι προσομοιωτές (simulators) διαφέρουν από απλά μοντέλα εξάσκησης βασικών ιατρικών δεξιοτήτων, μέχρι πολύπλοκα συστήματα δυναμικής πραγματικότητας τα οποία αναπαριστούν το κλινικό περιβάλλον μιας αίθουσας χειρουργείου ή μιας Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Στα πλεονεκτήματα της χρήσης των προσομοιωτών στην ιατρική εκπαίδευση περιλαμβάνονται:

- Η μείωση του απαιτούμενου χρόνου εκπαίδευσης.
- Η μείωση των ωρών εργασίας.
- Η προστασία της υγείας των ασθενών.

Με τη συνεχή εκπαίδευση στο ασφαλές περι-

βάλλον της προσομοίωσης οι εκπαιδευόμενοι μπορούν να αποκτήσουν τις απαραίτητες κλινικές δεξιότητες δίχως να θέτουν σε κίνδυνο τις ζωές πραγματικών ασθενών. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη κατασκευή των προπλασμάτων προσφέρουν υψηλό επίπεδο ρεαλισμού (realism) στις αναισθησιολογικές προσομοιώσεις, ενώ υπολογιστικά συστήματα αναπαριστούν πλήθος χειρουργικών διαδικασιών (Kreebone et. al, 2006).

Σε πολλές ιατρικές πρακτικές ωστόσο η γνώση σχετικά με το σώμα του ασθενούς διαμεσολαβείται από την τεχνολογία. Στις περιπτώσεις αυτές δεν υπάρχει μια απευθείας ενδοδράση (intra-action) μεταξύ ασθενούς-γιατρού αλλά μια τεχνολογική ανακατασκευή της ιατρικής γνώσης. Κατ' αυτή την έννοια ο προσομοιωτής μπορεί να στείλει τεχνολογικώς διαμεσολαβούμενα σήματα όπως θα έκανε ένας πραγματικός ασθενής. Αυτού του είδους οι προσομοιωτές αναφέρονται ως υψηλής πιστότητας (high fidelity), όπου πιστότητα σημαίνει ο βαθμός που ο προσομοιωτής μιμείται το σύστημα που προσομοιώνει (Maran and Glavin, 2003).

Η πιστή αναπαράσταση της “πραγματικότητας” παραμένει το κύριο ζητούμενο για τις επιστήμες που χρησιμοποιούν την προσομοίωση στα πλαίσια της εκπαιδευτικής τους δραστηριότητας. Υπήρξαν πολλές προσπάθειες για να περιγραφεί η σχέση μεταξύ του πραγματικού και του προσομοιαζόμενου, οι πιο σημαντικές περιγράφονται με τις έννοιες της πιστότητας (fidelity) και της εγκυρότητας (validity).

#### *Η προσομοίωση ως ιατρική πρακτική*

Ποιο είναι όμως το πρότυπο (standard) σώμα που αναπαριστούν οι προσομοιωτές; Αποτελεί μια αναπαράσταση του σώματος που περιγράφουν τα βιβλία της ανατομικής, η οποία θα χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό και την κατασκευή των μοντέλων που εντέλλονται να διδάξουν τι είναι εν τέλει το “σώμα” (Jordanova 1999; Laqueur 1990).

Αναπαριστά το μέσο, υγιές και φυσικά ανδρικό σώμα, τη στιγμή που θα διδάξει ιατρικές πρακτικές που θα εξασκηθούν σε ασθενείς, διαφόρων σωματικών μεγεθών, ηλικίας και φύλου (Johnson, 2005).

Κατά τα τελευταία χρόνια γίνονται έντονες προσπάθειες παροχής κύκλων συνεχιζόμενης εκπαίδευσης εξ αποστάσεως, με τη βοήθεια νέων τεχνολογιών. Η τεχνολογία της **εικονοσυνεδρίας** (video conferencing) χρησιμοποιείται προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι μετακινήσεις των εκπαι-

δευομένων και των ομιλητών. Τα πατροπαράδοτα συνέδρια αντικαθίστανται προοδευτικά από δορυφορικά συμπόσια, κατά τα οποία οι παρουσιάσεις των θεμάτων μεταδίδονται σε πραγματικό χρόνο μέσω επικοινωνιακών δικτύων κάθε μορφής (π.χ. ISDN, ATM, δορυφορικών, GSM). Οι συμμετέχοντες έχουν πρόσβαση σε παρουσιάσεις θεμάτων εμπλουτισμένων με εικόνες, video, ήχους και άλλα αντικείμενα πολυμέσων.

Για εκπαιδευτικούς σκοπούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι παρουσιάσεις με πολυμέσα, ειδικά στην Ιατρική, όπου μπορεί να χρειαστεί συχνά να παρουσιαστούν π.χ. εικόνες του ανθρώπινου σώματος κατά τη διάρκεια της παρουσίασης.

Ειδικά, πάντως για την Ιατρική, υπάρχουν και ειδικές τοποθεσίες στο Internet που ασχολούνται με τη συγκέντρωση βιβλιογραφίας (κείμενα, μελέτες, φωτογραφίες, κ.τ.λ.) για χρήση από γιατρούς, μιας και η συγκέντρωση πληροφοριών έχει μεγάλη σημασία πολλές φορές.

### γ. Εκπαίδευση πολιτών (ασθενείς, υγιείς)

Η πρόσβαση ειδικών κατηγοριών πολιτών, όπως τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με ειδικές ανάγκες θα πρέπει να γίνεται με τρόπο προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες ανάγκες τους. Το περιεχόμενο των εκπαιδευτικών προγραμμάτων που τους αφορούν θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες απαιτήσεις της κάθε ομάδας για ενημέρωση και καλύτερη υποβοήθηση στην αντιμετώπιση της πάθησής τους.

Οι ασθενείς που παρακολουθούν οι ίδιοι την πορεία της ασθένειάς τους στην κατοικία τους, μπορούν να έχουν άμεση πρόσβαση στις συμβουλές εξειδικευμένου προσωπικού και έτσι να είναι πλήρως ενημερωμένοι για την αντιμετώπιση της κατάστασής τους και των παραμέτρων βάσει των οποίων θα γίνεται ο έλεγχος. Αυτού του είδους η αυτο-περίθαλψη βρίσκεται ήδη σε εφαρμογή στις περιπτώσεις αιμοκαθάρσεως στο σπίτι.

Η Τηλεϊατρική προσφέρει πρόσβαση σε ένα περισσότερο κατάλληλο εκπαιδευτικό και θεραπευτικό περιβάλλον (υποστηρίξιως) που προσφέρει από συστήματα αποκτήσεως γνώσεων με τα οποία συνδιαλέγεται ο χρήστης και με συχνή ενημέρωση των σχετικών "βιβλίων" που αφορούν τη συγκεκριμένη περίπτωση, μέχρι συμβουλευτικές υπηρεσίες από ειδικούς.

Υπάρχουν επίσης websites με εκτεταμένη χρήση πολυμέσων, που ασχολούνται με την παροχή

πληροφοριών ιατρικού περιεχομένου, σε ασθενείς ή άλλους ενδιαφερόμενους.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τύποι εκπαίδευσης που περιλαμβάνονται στην ιατρική εκπαίδευση είναι η βασική εκπαίδευση των φοιτητών, η συνεχιζόμενη εκπαίδευση των ιατρών, η εκπαίδευση των ασθενών πολιτών στην προσαρμογή και την αντιμετώπιση της ασθένειάς τους και η απλή ενημέρωση και εκπαίδευση των υγιών πολιτών.

Τα κρίσιμα ζητήματα και οι παράγοντες για τη σχεδίαση υλικού βασισμένου στα υπερμέσα εκπαιδευτικού είναι πάρα πολλά. Τα εργαλεία για την δημιουργία και την πρόσβαση σε εκπαιδευτικούς διαδικτυακούς τύπους θέλουν μεγαλύτερη ανάπτυξη. Θα πρέπει να ορισθούν από τους σχεδιαστές του λογισμικού με σαφήνεια οι τύποι του εκπαιδευτικού περιβάλλοντος υπερμέσων και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από την έκθεση ανηλίκων στο Web. Στο μεγαλύτερο μέρος τους, ωστόσο, τα υπερμέσα, όπως αναπτύσσονται στο Web, παρέχουν στους εκπαιδευτικούς μια πληθώρα ευκαιριών για καλύτερα εκπαιδευτικά περιβάλλοντα.

Το Web έχει την ικανότητα να αποτελεί ένα ενοποιημένο περιβάλλον που ενώνει διαφορετικές εκπαιδευτικές μεθοδολογίες, εκπαιδευόμενους που βρίσκονται σε απόσταση μεταξύ τους και ανθρώπους διαφορετικών ηλικιών και δεξιοτήτων και που δίνει την δυνατότητα στους σχεδιαστές του λογισμικού, τους εκπαιδευτικούς, να διαχειρίζονται τις εκπαιδευτικές δραστηριότητες με ευκολία.

Η ορθολογική ανάπτυξη των υπερμέσων στο Web μπορεί να αποτελέσει την κρίσιμη εφαρμογή η οποία θα φέρει την ψηφιακή τεχνολογία σε δεσπόζουσα θέση στο εκπαιδευτικό εγχείρημα.

**Ekonomides K, Karabatakis V. Multimedia in medical education. *Hell Iatr* 2010, 76: 251-258.**

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Πάντανο-Ρόκου Φ. «Διαδραστικές εφαρμογές πολυμέσων», εκδόσεις ΚΡΙΤΙΚΗ Α.Ε., 2002.
- Αβούρης Ν. «Εισαγωγή στην επικοινωνία ανθρώπου - υπολογιστή», εκδόσεις ΔΙΑΥΛΟΣ, 2000.
- Δημητριάδης ΣΝ, Πομπόρτσος ΑΣ, Τριανταφύλλου Ε. «Τεχνολογία Πολυμέσων», Εκδόσεις ΤΖΙΟΛΑ, 2004.
- Καραστεργίου Χ. «Η εφαρμογή των Πολυμέσων στην Ιατρική Εκπαίδευση», C.V.P. ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Επιστημονι-

- κό ηλεκτρονικό περιοδικό του εκδοτικού οίκου "VI-PAPHARM".
- Alessi SM, Stanley R. Trollip SR.* «Πολυμέσα και Εκπαίδευση», εκδόσεις Μ. ΓΚΙΟΥΡΔΑΣ, 2006.
- Παυλούδη Ε, Οικονομίδης Κ.* «Παραγωγή διαδραστικού DVD με θέμα το 2<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο για την Ιατρική των Μουσικών στην Ελλάδα», Διαπανεπιστημιακό Διατηρηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Προηγμένα Συστήματα Υπολογιστών και Επικοινωνιών" 2009.
- Πρέντζας Δ, Χατζηλυγερούδης Ι.* «Προσαρμοστικά Εκπαιδευτικά Υπερμέσα: Αρχές και Υπηρεσίες» Πανεπιστήμιο Πατρών, Πολυτεχνική Σχολή, Τμήμα Μηχανικών Η/Υ και Πληροφορικής – Πάτρα και Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών – Πάτρα, 2008.
- Johnson E.* "The ghost of anatomies past: Simulating the one-sex body in modern medical training", *Feminist Theory* 2005, 6: 141.
- Maran NJ, Glavin R.J.* "Low to High fidelity Simulation – A Continuum of Medical" 2003.
- Jordanova, L.* "Nature Displayed: Gender, Science and Medicine" London, Longman 1999.
- Kneebone R, Nestel D, Wetzel C, et al.* "The Human Face of Simulation: Patient – Focused Simulation Training", *Acad Med* 2006, 81: 919-924.
- Αλληλογραφία:*  
Β. Καραμπατάκης  
Εργ. Πειραματικής Οφθαλμολογίας,  
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,  
Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*  
V. Karabatakis  
Lab. of Experimental Ophthalmology  
School of Medicine, Aristotle University  
Thessaloniki, Greece

## Δωδεκαετής επιβίωση ασθενούς, χωρίς υποτροπή, μετά από γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, σταδίου IIIA (T3N1M0)

Ι. Βαγρόπουλος<sup>2</sup>, Α. Αγαπίδου<sup>1</sup>, Κ. Χατζηλεοντής<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Α' Παθολογική Κλινική, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

**Περίληψη.** Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας η οποία επιζεί μετά πάροδο 12 ετών, αφ' ότου, τον Μάιο 1998, υποβλήθηκε σε γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, σταδίου IIIA. Σε γαστροσκόπηση που έγινε για διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας, εντοπίστηκε μάζα στο έλασσον τόξο του στομάχου, που έφτανε ως τον πυλωρό και ταυτοποιήθηκε ως αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε μόνο με γαστρεκτομή και αναστόμωση Bilroth II, χωρίς να δεχθεί να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Η βιοψία σταδιοποίησε το αδενοκαρκίνωμα ως T3N1M0. Μετά την εξοδό της από το νοσοκομείο, το 1998, εισήχθη συνολικά άλλες

έξι φορές: το 2004 με εμετούς, το 2007 για λιθιασική χολοκυστίτιδα, τον Ιανουάριο 2008 λόγω εγκεφαλικής αιμορραγίας, τον Δεκέμβριο 2008 λόγω ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τον Ιανουάριο 2009 λόγω οξείας παγκρεατίτιδας, και τον Ιούλιο 2010 λόγω ουρολοιμώξης. Στην τελευταία αξονική τομογραφία άνω κοιλίας, τον Μάρτιο 2008, απεικονίσθηκε το γνωστό από τον προεγχειρητικό έλεγχο, αιμαγγείωμα του ήπατος, χωρίς όμως υποτροπή του αδενοκαρκινώματος ή μεταστατικές εστίες. Η ασθενής επιβιώνει μέχρι σήμερα, δώδεκα έτη μετά τη γαστρεκτομή.  
*Ελλην Ιατρ 2010, 76: 259 - 266.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι σπάνιος στις ηλικίες κάτω των 40 ετών και πιο συχνός σε ηλικίες άνω των 60 ετών, με κορύφωση της συχνότητάς του γύρω στα 70 έτη. Οι άνδρες πλήττονται σε διπλάσιο ποσοστό απ' ότι οι γυναίκες. Ήταν ο συνηθέστερος καρκίνος παγκοσμίως τη δεκαετία του 80. Μεταξύ των νεοπλασμάτων παραμένει το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου, παγκοσμίως, με πρώτο τον καρκίνο του πνεύμονα.<sup>1</sup> Υπάρχουν μεγάλες γεωγραφικές διαφορές συχνότητας παγκοσμίως, με τα υψηλότερα ποσοστά στην Ιαπωνία και σε μέλη της Ν. Αμερικής και χαμηλότερη συχνότητα στην Δ. Ευρώπη και στις ΗΠΑ, όπου είναι συχνότερος στους μαύρους.<sup>1</sup> Η απόφαση, για να υποβληθεί ο ασθενής σε γαστρεκτομή, εξαρτάται από

την ηλικία του, τη γενική του κατάσταση, τη θρέψη του και τη σταδιοποίηση του όγκου. Αν δεν υπάρχει τοπική διήθηση ή μεταστατική διασπορά, η γαστρεκτομή προτείνεται ως ιδανική λύση.<sup>2</sup> Σε περιπτώσεις με μετάσταση στους γειτονικούς λεμφαδένες, η 5ετής επιβίωση, μετά από γαστρεκτομή, είναι 10%. Η επιβίωση φτάνει το 70% όταν ο καρκίνος είναι περιορισμένος μόνο στο στομάχο.<sup>2</sup> Στη βιβλιογραφία περιγράφονται λιγότερες περιπτώσεις ασθενών, με χειρουργημένο καρκίνο του στομάχου σταδίου IIIA και επιβίωση πάνω από 10 έτη. Γι' αυτό το λόγο παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς, που το 1998 υπεβλήθη σε γαστρεκτομή, λόγω αδενοκαρκινώματος στομάχου με μετάσταση σε πέντε γειτονικούς λεμφαδένες, η οποία επιβιώνει μετά 12 έτη.

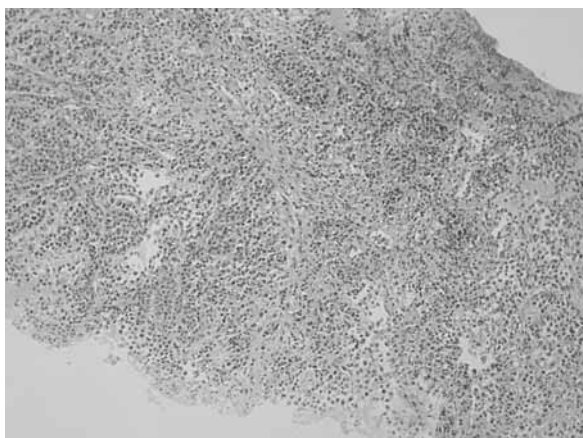
### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα, που το 1998, σε ηλικία 63 ετών, παραπέμφθηκε στο νοσοκομείο για διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας. Η αναιμία διαγνώστηκε σε αιματολογικό έλεγχο, που διενεργήθηκε, λόγω συμπτωμάτων έντονης κόπωσης κατά την εκτέλεση των καθημερινών της εργασιών. Hct=18%, Hb 8,48 gr/dl, MCV 71,3, MCH 21,8, MCHC 30,6, PLT 293000/ $\mu\text{m}^3$ , SGOT 17 IU, SGPT 13 IU, LDH 419 IU, Λευκά 5210/ $\mu\text{m}^3$ , Πολυμορφοπύρρηνα 55%, λεμφοκύτταρα 32%, MM 11%, PT 11/ 11, PTT 30/30, χολερυθρίνη 0,8 mg%, Ca 8,7 mg%, λευκώματα ορού 6,8 gr/dl, λευκοματίνη 4,8 gr/dl, σφαιρίνες 2,3 gr/dl. Δεν είχε ατομικό ιστορικό διαγνωσμένου έλκους δωδεκαδακτύλου, δεν ανέφερε συμπτωματολογία πεπτικού έλκους ούτε είχε υποστεί στο παρελθόν γαστροορραγία. Στο οικογενειακό της ιστορικό δεν αναφέρεται διαγνωσμένο νεόπλασμα πεπτικού. Έπειτα από γαστροσκόπηση ανακαλύφθηκε μάζα, σε απόσταση 45 εκ. από τον οδοντικό φραγμό, στην περιοχή του ελάσσονος τόξου, ρυπαρή, ευκόλως αιμορραγούσα που έφτανε μέχρι το πυλωρικό στόμιο το οποίο και έφραζε. Επίσης καταλάμβανε τμήμα του άντρου προς τον πυλωρό. Ο οισοφάγος, ο θόλος και το σώμα του στομάχου περιγράφονταν ως μη προσβεβλημένα. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας (Εικ. 1) περιέγραφε το ένα ιστοτεμάχιο ως νεκροβιωτικό υλικό, ενώ το άλλο ως τμήμα κακοήθους νεοπλασματικής εξεργασίας, προφανώς στομάχου, με χαρακτηρισές διάχυτου αδενοκαρκινώματος κατά Lauren. Από την αξονική τομογραφία άνω κοιλίας διαπιστώθηκαν υπόπυκνες εστίες στο ήπαρ, με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού, με τάση να γίνουν ισόπυκνες, ευρήματα που συνηγορούσαν υπέρ αιμαγγειώματος ήπατος. Δεν διαπιστώθηκαν μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες ή σε παρακείμενα όργανα (Εικ. 2). Ο όγκος αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με ευρεία γαστρεκτομή Bilroth II, συρραφή Reicher-Polye και αφαίρεση λιπώδους ιστού από το ελάσσον και μείζον επίπλουν μαζί με πέντε και έντεκα λεμφαδένες σύστοιχα, μεγέθους από 0,4 ως 1 εκατοστό. Επίσης, αφαιρέθηκαν και δύο λεμφαδένες ξεχωριστά, με διάμετρο 0,4 και 1 εκατοστό. Η ιστολογική του υλικού της βιοψίας (Εικ. 3) περιέγραφε αδενοκαρκίνωμα στομάχου διάχυτου τύπου, κατά Lauren, με σημαντική αναλογία κυττάρων δίκην σφραγιστήρα δακτυλίου. Ο όγκος διηθούσε ολόκληρο το τοίχωμα του στομάχου και το λιπώδη ιστό. Παρατηρού-

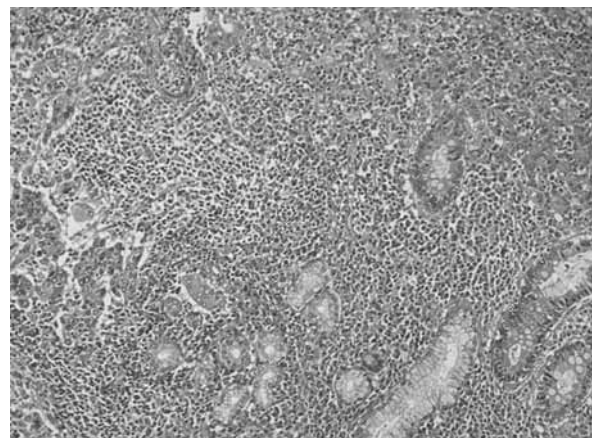
νταν λεμφαγγειακά έμβολα και έντονη λεμφοκυτταρική αντίδραση στο νεόπλασμα. Στον υπόλοιπο στόμαχο παρατηρούνταν αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας με παρουσία και μικροοργανισμών *H. pylori*. Ένας από τους πέντε λεμφαδένες του ελάσσονος επιπλόου και τέσσερις από τους ένδεκα λεμφαδένες του μείζονος επιπλόου, που αφαιρέθηκαν, εμφάνιζαν μεταστάσεις από το νεόπλασμα. Οι υπόλοιποι και αυτοί που στάλθηκαν χωριστά, ήταν αρνητικοί για μεταστάσεις, με ιστοκυττάρωση των λεμφοκώλων. Το νεόπλασμα έφθανε πολύ κοντά στο χειρουργικό χείλος της εκτομής του πυλωρού. Σύμφωνα με τη βιοψία ο καρκίνος χαρακτηρίστηκε ως στάδιο IIIA (T3N1M0). Δεν έγινε θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου. Δεν έγινε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, επειδή η ασθενής αρνήθηκε, όπως αρνήθηκε και κάθε παραπέρα τακτικό μετεγχειρητικό έλεγχο. Αναφέρεται επίσης ότι, δίμηνο μετά την έξοδό της από το νοσοκομείο, διέκοψε οριστικά την προταθείσα λήψη σκευάσματος σιδήρου. Μετά από έξι έτη, τον Σεπτέμβριο του 2004, η ασθενής προσήλθε στο νοσοκομείο, μετά από 2-3 εμετούς και μια διαρροϊκή κένωση που συνέβησαν προ 18ώρου. Δεν είχε ρίγος, ούτε ανέφερε κοιλιακό ή επιγαστρικό άλγος. Ανέφερε ότι δεν επισκέφθηκε, μέχρι τότε, γιατρό ή νοσοκομείο, και ότι εκτελούσε κανονικά τις υπο-



Εικ. 2. Αιμαγγειώματα ήπατος στην προεγχειρητική CT, 1998.



Εικ. 1. Ιστολογική υλικού γαστροσκόπησης.



Εικ. 3. Ιστολογική από το υλικό της γαστρεκτομής.

χρεώσεις της στο σπίτι. Από τον κλινικό έλεγχο: η κοιλιά ήταν μαλακή ευπίεστη, χωρίς άλγος η ευαισθησία, με ψηλαφητή σκληρή, ανώδυνη, ευμεγέθη μάζα στο ιδίως επιγάστριο. Ο εντερικός περισταλτισμός ήταν φυσιολογικός, η δακτυλική εξέταση αρνητική για μέλαινα, αρτηριακή πίεση 125/70 mm Hg, σφύξεις 75/λεπτό και η θερμοκρασία 37,2°C. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν: σιδηροπενική αναμία (Hct 21,3% Hb 7,8 gr/dl MCV 60,7, MCH 22,2, MCHC 36,6, RBC  $6,2 \times 10^6$ , PLT 221000/ $\mu\text{m}^3$ , Λευκά 15900/ $\mu\text{m}^3$  ουδετερόφιλα 88,4%, λεμφοκύτταρα 2,6% MM 3,5%, Εωσινόφιλα 4,8% SGOT 810 IU, SGPT 383 IU, LDH 476 IU,  $\gamma\text{GT}$  101 IU, ALP 171 IU, αμιλάση ορού 43 IU, λευκώματα 6,6 gr/dl, λευκοματίνη 3,6 gr/dl, σφαιρίνες 2,9 gr/dl, χολερυθρίνη ολική 2,75 mg%, άμηση 0,9 mg%). Η ασθενής μεταγγίσθηκε με τρεις μονάδες αίματος. Οι καρκινικοί δείκτες ήταν φυσιολογικοί. Το υπερηχογράφημα και η αξονική άνω κοιλίας, δεν αποκάλυψε υποτροπή της νόσου ή μεταστάσεις, ούτε και ευρήματα λιθίαςης χοληδόχου ή λιθιασικής χολοκυστίτιδας. Περιγράφεται όμως και πάλι η ανομοιογενής βλάβη στο ήπαρ, με χαρακτηρισές αιμαγγειώματος, όμοια με την πρώτη απεικόνιση του 1998. Κατά την έξοδο της αποκαταστάθηκαν οι τιμές των εξετάσεων, χωρίς να διευκρινισθεί, από τον έλεγχο που διενεργήθηκε, αν το αίτιο της τρανσαμινασαιμίας ήταν χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα. Τον Μάιο του 2007 η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο μετά από πτώση στο έδαφος, με πυρετό, εμετούς και άλγος στο δεξιό υποχόνδριο. Σε υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκε λιθιασική χολοκυστίτιδα, ενώ η αξονική τομογραφία απεικόνισε και πάλι τις γνωστές βλάβες, με χαρακτηρισές αιμαγγειώματος, χωρίς ανεύρεση μεταστατικών εστιών ή υποτροπή του αδενοκαρκινώματος. Τον Ιανουάριο 2008 εισήχθη λόγω δυσαρθρίας, αφασικών διαταραχών τύπου Wernicke και υπογλυκαιμίας. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου απεικόνισε εγκεφαλική αιμορραγία, αριστερά βρεγματικά,  $30 \times 25$  mm. Εξήλθε από το νοσοκομείο, μετά την ολοκλήρωση της νοσηλείας της, με βελτίωση της κινητικότητας και των αφασικών διαταραχών. Σε επανάληψη της αξονικής τομογραφίας άνω κοιλίας, τον Μάρτιο 2008, δεν απεικονίσθηκε υποτροπή της νόσου ή μεταστάσεις, ενώ το αιμαγγείωμα του ήπατος παραμένει στις ίδιες σχεδόν διαστάσεις  $31,5 \times 32,7$  mm (Εικ. 4). Τον Δεκέμβριο 2008 νοσηλεύθηκε και πάλι λόγω



Εικ. 4. Αιμαγγειώματα ήπατος στη CT του 2008.

ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στα βασικά γάγγλια, αλλά δεν διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας, για το αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Τον Μάρτιο 2009 επίσης νοσηλεύθηκε, για οξεία παγκρεατίτιδα που αποδόθηκε στην προϋπάρχουσα γνωστή χολολιθίαση. Η ασθενής προσκομίσθηκε από τους οικείους της με αδυναμία στάσης και βάδισης, δραστηριότητες που εκτελούσε, μερικώς υποβοηθούμενη, μέχρι προ ολίγων ωρών. Από τον κλινικό έλεγχο διαπιστώθηκαν: θερμοκρασία 38° C, αρτηριακή πίεση 90/60 mmHg, έντονη διάχυτη ευαισθησία σ' όλη την κοιλιά, σύσπαση στο ιδίως επιγάστριο και δεξιό υποχόνδριο, φυσιολογικός εντερικός περισταλτισμός. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν: Hct 41,4% Hb 13,2 gr/dl MCV 64, MCH 20, MCHC 31,6, RBC  $6,34 \times 10^6$ , PLT 166000/ $\mu\text{m}^3$ , Λευκά 11000/ $\mu\text{m}^3$  ουδετερόφιλα 87%, λεμφοκύτταρα 8,2% MM=4,4%, SGOT 436 IU, SGPT 189 IU, LDH 320 IU,  $\gamma\text{GT}$  213 IU, αμιλάση ορού 829 IU, (χολερυθρίνη ολική 2,5 mg% άμηση 1 mg%). Καρκινικοί δείκτες. Ο φυσιολογικός έλεγχος της ασθενούς έγινε μόνο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας. Η ασθενής εξήλθε μετά πενήνθήμερη νοσηλεία. Δεν δέχθηκε να υποβληθεί σε νέα αξονική τομογραφία άνω κοιλίας, ούτε δέχθηκε να υποστεί χολοκυστεκτομή. Τον Ιούλιο του 2010, η ασθενής εισήχθη για τελευταία φορά στο νοσοκομείο, λόγω πυρετού διάρκειας πέντε ημερών, που εμφανίσθηκε μία ημέρα μετά από την αλλαγή του μόνιμου καθετήρα ουροδόχου κύστης. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν: ήταν μόνιμα κατακεκλιμένη λόγω αριστερής ημιπληγίας, δεν ήταν αφασική και σιπίζοταν μόνη της. Αρτηριακή πίεση: 150/80 mm Hg, θερμοκρασία: 38,2°C, σφύξεις: 105/ λεπτό, κολπική μαρμαρυγή,  $\text{SO}_2$  94% (χωρίς οξυγόνο). Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν: Hct 45,3%, Hb 14,3 gr/dl, MCV 65, MCH 20,5 MCHC 31,7, RBC  $6,98 \times 10^6$ , PLT 121000/ $\mu\text{m}^3$ , Λευκά 9120/ $\mu\text{m}^3$ , ουδετερόφιλα 84,6%, λεμφοκύτταρα 12,2% MM 3,2%, SGOT 16 IU, SGPT 11 IU, LDH 301 IU,  $\gamma\text{GT}$  18 IU, λευκώματα 6,2 gr/dl, λευκοματίνη 3,3 gr/dl, σφαιρίνες 2,9 gr/dl, σάκχαρο 488 mg%, K 4,39 mEq/l, Na 147 mEq/l, κρεατινίνη 0,71 mg%, Γενική ούρων: Λεύκωμα ++, EB 1005, PH 9, Ερυθρά 8-10 κοπ, Πυοσφαίρια 25-30 κοπ. Έλεγχος καρκινικών δεικτών δεν έγινε. Από την καλλιέργεια ούρων απομονώθηκε E.Coli. Εξήλθε μετά τετραήμερη νοσηλεία και απυρεξία δύο ημερών.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελέτες σε πληθυσμούς μεταναστών που προερχόταν από περιοχές αυξημένης συχνότητας καρκίνου στομάχου και εγκαταστάθηκαν σε περιοχές χαμηλής συχνότητας, υποθέτουν πως η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και η κουλτούρα ή άλλοι γενετικοί παράγοντες, επηρεάζουν την εκδήλωσή του.<sup>1</sup> Άτομα επίσης που ανήκουν στην ομάδα αίματος A προσβάλλονται συχνότερα. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. pylori), είναι ένα βακτήριο που αποικίζει τον ανθρώπινο στόμαχο και μπορεί να αναπτύξει χρόνια φλεγμονή στο γαστρικό βλεννογόνο. Η οροθετικότητα αντισωμάτων για H. pylori στις αναπτυγμένες χώρες είναι 80-90%, αλλά είναι μικρότερη στις αναπτυσσόμενες. Η εμμένουσα λοίμωξη από H. Pylori



συχνά δημιουργεί γαστρίτιδα, που ακολουθείται από ανάπτυξη πεπτικού έλκους, ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικού τύπου γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>3</sup> Επίσης, φαίνεται πως υπάρχει θετική συσχέτιση της λοίμωξης από στέλεχος *H. pylori* cag A-θετικό (cytotoxin-associated gene) και της σοβαρότητας των γαστρικών προκαρκινικών βλαβών σε Λατινοαμερικανούς. Αντίθετα, λοίμωξη με στέλεχος *H. pylori* cag A-αρνητικό δεν ακολουθείται από βλάβες σοβαρότερες από χρόνια ατροφική γαστρίτιδα.<sup>3</sup> Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.<sup>4-6</sup> Η μετα-ανάλυση επτά μεγάλων μελετών, οι περισσότερες από τις οποίες έγιναν σε ασιατικές χώρες, με υψηλή συχνότητα ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου, και περιελάμβαναν 6695 ασθενείς, επιβεβαίωσε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου μεταξύ των ασθενών που δεν θεραπεύθηκαν για εκρίζωση του *H. Pylori*.<sup>5</sup> Φαίνεται επίσης πως η εκρίζωση του *H. Pylori* μετά από ενδοσκοπική αφαίρεση πρώιμου γαστρικού καρκίνου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να προφυλάξει από την μετέπειτα ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>6</sup> Σε διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνο, το κύριο καρκινογενετικό συμβάν είναι η απώλεια της έκφρασης της E-Cadherin, που συμβαίνει μετά από διπλή αλληλόμορφη αδρανοποίηση του CDH1 γονιδίου, του χρωμοσώματος 16q22.1, που την κωδικοποιεί.<sup>7</sup> Η E-Cadherin είναι επιφανειακή πρωτεΐνη υπεύθυνη για τη δημιουργία διακυτταρικών συνδέσεων και τη διατήρηση της οργάνωσης των επιθηλιακών ιστών.

Η ποικιλία στη συχνότητα του γαστρικού καρκίνου, μας οδηγεί στην υπόθεση ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο η οποία σχετίζεται ίσως και με διατροφικούς παράγοντες στη παθογένειά της.<sup>1,2</sup> Στο 40% των ασθενών η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι μικρότερη του τριμήνου και περίπου σε 20%, μεγαλύτερη του έτους.<sup>8</sup> Μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της νόσου είναι η γαστροσκόπηση, με την διαγνωστική της αξία να πλησιάζει το 100% αν λάβουμε 7-10 κατάλληλα δείγματα.<sup>1</sup>

Οι καρκινικοί δείκτες βοηθούν μόνο στην παρακολούθηση για υποτροπή του καρκίνου. Το CEA και το CA-19/9 έχουν ευαισθησία 16% και 65%, αντίστοιχα.<sup>8</sup>

Με βάση την TNM ταξινόμηση από την American Joint Committee on Cancer Staging for Gastric Cancer, και Fifth Edition American Joint Com-

mittee on Cancer Staging,<sup>1,8,9</sup> διακρίνονται τα εξής στάδια της νόσου:

**Tumor stage:** T0=χωρίς καρκίνο, Tis=in situ καρκίνος, T1=καρκίνος επιθηλιακού ιστού, T2=καρκίνος του μυϊκού ιστού, T3=ορογόνιος καρκίνος, T4=καρκίνος που διηθεί τα γύρω όργανα. **Nodal stage:** N0=χωρίς μετάσταση στους λεμφαδένες, N1=μετάσταση σε 1-6 γειτονικούς λεμφαδένες, N2=μετάσταση σε 7-15 γειτονικούς λεμφαδένες, N3=μετάσταση σε >15 γειτονικούς λεμφαδένες. **Distant Metastasis stage** M0=χωρίς απώτερη μετάσταση, M1=με απώτερη μετάσταση. Έτσι προκύπτουν επτά διακριτά στάδια. Stage O=Tis N0M0, Stage IA=T1N0M0, Stage IB=T1N1M0 ή T2N0M0, Stage II T1N2M0 ή T2N1M0 ή T3N0M0, Stage IIIA=T2N2M0 ή T3N1M0 ή T4N0M0, Stage IIIB=T3N2M0, Stage IV=T1-3N3M0, T4N1-3M0, any T any NM1.

Ο καρκίνος του στομάχου αντιμετωπίζεται κυρίως με γαστρεκτομή. Συζητείται το ενδεχόμενο χημειοθεραπείας, ακτινοβολίας ή συνδυασμός τους με τη χειρουργική αντιμετώπιση.<sup>1,2,8-10</sup> Σε ανεγχείρητους καρκίνους, με παρουσία υποτροπιάζουσας ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, προτείνεται ενδοσκοπικό laser.<sup>2</sup> Η γαστρεκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική ή παρηγορική, ανάλογα με την εντόπιση, την έκταση και το στάδιο της νόσου καθώς και την κατάσταση και ηλικία του ασθενή. Η ολική γαστρεκτομή, σαν μέθοδος ρουτίνας, δεν αυξάνει την επιβίωση των ασθενών, αλλά αντίθετα αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.<sup>8</sup> Σύμφωνα με την Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer (JRS GC) έχει καθιερωθεί συγκεκριμένος λεμφαδενικός καθαρισμός, που συνοδεύει την γαστρεκτομή στον καρκίνο του στομάχου. Καθαρισμός D1συνεπάγεται περιορισμένη αφαίρεση λεμφαδένων σε απόσταση τριών εκατοστών από τον όγκο με ταυτόχρονη αφαίρεση του επιπλόου και ευρεία γαστρεκτομή με δεδακαδακτυλεκτομή. Στον καθαρισμό D2, επιπλέον, γίνεται αφαίρεση των περιγαστρικών λεμφαδένων, των λεμφαδένων κατά μήκος της αριστερής γαστρικής, κοινής ηπατικής, κοιλιακής και σπληνικής αρτηρίας και πιθανά και των οπισθοπαγκρεατικών.<sup>1,8,11-13</sup> Επιδίωξη του χειρουργού είναι να γίνει η εκτομή το ελάχιστο 2,5 εκατοστά πέρα από τα όρια του όγκου.<sup>13</sup> Σχετικά με την κατάσταση του όγκου μετά την εκτομή, R0 συνεπάγεται τραύμα καθαρό από καρκινικά κύτταρα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά, R1 τραύμα καθαρό μακροσκοπικά αλλά μικροσκοπικά θετικό για

καρκινικά κύτταρα και R2 τραύμα διηθημένο μακροσκοπικά και μικροσκοπικά.<sup>1</sup> Η σπληνεκτομή δε συνιστάται πλέον σαν τυπική διαδικασία στον γαστρικό καρκίνο, παρά μόνο στην περίπτωση που ο όγκος είναι εκτεταμένος και είναι απαραίτητη για την αφαίρεση των λεμφαδένων της πύλης του, στο πλαίσιο εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής D2. Επίσης, πολυπαραγοντική ανάλυση της Dutch Study (Dutch Gastric Cancer Trial-DGCT) που έκανε σύγκριση μεταξύ D1 και D2 εκτομής έδειξε ότι η σπληνεκτομή στο γαστρικό καρκίνο αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για θάνατο στο νοσοκομείο (hazard ratio 2,16) και για αύξηση του συνόλου των επιπλοκών (hazard ratio 2,13).<sup>11</sup> Είναι πλέον ξεκάθαρο πως κάθε εκτεταμένη εκτομή συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα χωρίς να βελτιώνει τη συνολική επιβίωση.

Έτσι, τοπική αφαίρεση οργάνων, ειδικά του σπληνός, του παγκρέατος, ή του εγκαρσίου, πρέπει να εφαρμόζονται μόνο όταν είναι απαραίτητες για να επιτευχθεί R0 εκτομή.<sup>1,11</sup>

Στην Ιαπωνία συστηματικά εφαρμόζεται η μέθοδος του D2 καθαρισμού, με πολύ μικρά ποσοστά επιπλοκών και θνητότητας, ενώ στη Δύση ο D2 καθαρισμός δεν συνηθίζεται, διότι η μετεγχειρητική θνητότητα πλησιάζει το 10%.<sup>8,11-13</sup>

Η πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, Dutch Study,<sup>11</sup> απέδειξε σημαντικά υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην εκτεταμένη λεμφαδεκτομή D2 σε 711 ασθενείς που υπέστησαν γαστρεκτομή. Η τυχαιοποιημένη μελέτη MRC στο Ηνωμένο Βασίλειο<sup>13</sup>, σε 400 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, επίσης επιβεβαίωσε υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας στην εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή. Ούτε η Ολλανδική<sup>11,12</sup> ούτε η Βρετανική<sup>13</sup> μελέτη απέδειξαν καλύτερη συνολική επιβίωση, ή επιβίωση ελεύθερη από νόσο, μετά από εκτεταμένη λεμφαδεκτομή D2, παρ' ότι πολλές Ιαπωνικές μελέτες, από το 1981, ανέφεραν υψηλά ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης ασθενών μετά από D2 εκτομές σε σχέση με τις D1. Η Βρετανική μελέτη (MRC) ανέφερε αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα (28% για τη D1 και 46% για D2) και θνητότητα (6,5% για την D1 και 13% για την D2) χωρίς καμία διαφορά στην πενταετή επιβίωση (35% στη D1 έναντι 33% στην D2). Επίσης, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση της MRC, τα κλινικά στάδια II και III, η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, και η αφαίρεση του σπλήνα και του παγκρέατος ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες πτωχής επι-

βίωσης.<sup>13</sup> Παρομοίως στην Ολλανδική μελέτη, μετά ενδεκαετή παρακολούθηση, ως τον Ιανουάριο 2003, παρατηρήθηκε αυξημένη νοσηρότητα (25% για D1 και 43% για D2) και θνητότητα (4% για D1 και 10% για D2) χωρίς καθόλου βελτίωση της επιβίωσης μετά από εκτεταμένη εκτομή.<sup>12</sup> Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με D1 εκτομή ήταν 45%, έναντι 47% αυτών με D2, ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος υποτροπής, στην πενταετία, ήταν 43% έναντι 37% σύστοιχα.<sup>11</sup>

Σε μια ανασκόπηση από το National Cancer Database, οι Hundahl και συνεργάτες,<sup>9</sup> αφού μελέτησαν 50.169 περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου, της περιόδου 1985-1996, που αντιμετώπιστηκαν με γαστρεκτομή, ανέφεραν πως από αυτούς που χειρουργούνται 71% αντιμετωπίζονται μόνο με την εγχείρηση και μόνο σε 29% προστίθεται και συμπληρωματική θεραπεία. Αυτή η πρακτική αντανάκλα την αποτυχία των ως τώρα μελετών να πείσουν για την χρησιμότητα της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, μετά την γαστρεκτομή, στην αντιμετώπιση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου. Η 5ετής/10ετής επιβίωση σε σχέση με το στάδιο της νόσου ήταν η εξής: IA=78% / 65%, IB=58% / 42%, II=34% / 26%, IIIA=20% / 14%, IIIB=8% / 3%, IV=7%/5%. Συνολικά, μετά 10 έτη, επιζώντες ήταν 20%. Από αυτούς 67% δεν είχαν μετάσταση στους λεμφαδένες, και 98% είχαν λιγότερους από 8 λεμφαδένες.<sup>9</sup>

Όμως, πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι τα δεδομένα έχουν αλλάξει μετά τη Southwest Cancer Oncology Group trial (INT-00116). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε δύο κύκλους από 5-fluorouracil and leucovorin με συγχροήγηση στη συνέχεια ακτινοθεραπείας και του ίδιου χημειοθεραπευτικού σχήματος, μετά από R0 εκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για την ομάδα που υπέστη μόνο γαστρεκτομή ήταν 27 μήνες σε σχέση με 36 μήνες ( $p=,005$ ) της ομάδας που υπεβλήθη και σε χημειο-ακτινοθεραπεία. Η τριετής επιβίωση ήταν 41% για την ομάδα που υποβλήθηκε μόνο σε γαστρεκτομή, έναντι 50% της ομάδας που υποβλήθηκε και σε χημειο-ακτινοθεραπεία ( $p=,005$ )<sup>14</sup>

Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την μετεγχειρητική προσθήκη χημειο-ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με εξαιρεσιμο αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Ακόμη πιο πρόσφατα η Βρετανική τυχαιοποιημένη μελέτη MRC απέδειξε βελτιωμένη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη από νόσο, σε ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία με epirubicin, cisplatin, και 5-

fluorouracil. Η συνολική πενταετής επιβίωση ήταν 23% στους μάρτυρες έναντι 39% ( $p=,009$ ) αυτών που έλαβαν και χημειοθεραπεία.<sup>10</sup>

Από την μεταανάλυση τριάντα ενός μελετών, από το GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, με τελική αξιολόγηση 3838 ασθενών (από τους 6390), φαίνεται πως μετά τα αποτελέσματα της μελέτης ACTS-GS, η βοηθητική χημειοθεραπεία, χωρίς ακτινοβολία, για τον γαστρικό καρκίνο, έγινε η καθιερωμένη θεραπεία στην Ιαπωνία, όχι όμως και στην Ευρώπη ή τις ΗΠΑ.<sup>15</sup> Στη μεταανάλυση αυτή φάνηκε ένα ήπιο, αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία μετά γαστρεκτομή για καρκίνο του στομάχου. Το αποτέλεσμα αναφέρεται είτε σε μονο-χημειοθεραπεία είτε σε πολυ-χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ανθρακυλίνες, με ή χωρίς φλουροοπιριμιδίνη (S1). Η θνητότητα μειώθηκε κατά 18% και η ολική επιβίωση στα πέντε έτη βελτιώθηκε κατά 6%. Αυτό το αποτέλεσμα παρέμεινε και στα δέκα έτη. Επίσης σημειώθηκε 18% μείωση της υποτροπής της νόσου.<sup>15</sup>

Παρατηρήθηκε επίσης πως οι ασθενείς με γαστρικό ή οισοφαγικό καρκίνο έχουν φτωχή πρόγνωση όταν έχουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (E-GFR), του υποδοχέα του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) και του ογκογονιδίου HER2, της οικογένειας erb B. Για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, ή καρκίνο γαστροοισοφαγικής συμβολής, εκτελούνται κλινικές μελέτες χορήγησης trastuzumab (anti-HER2 αντισώματος), ή bevacizumab (anti-VEGFR αντισώματος), ή cetuximab (anti EGFR αντισώματος), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.<sup>16</sup>

Η ToGA study είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη, προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης III, για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης trastuzumab σε HER2 θετικούς γαστρικούς καρκίνους, σε συνδυασμό με cisplatin και μια fluoropyrimidine (S1). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι συνδυασμός trastuzumab και της καθιερωμένης χημειοθεραπείας, είναι ανώτερος από την χημειοθεραπεία μόνη της, σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο HER2 θετικό.<sup>17</sup>

Για την παρακολούθηση των ασθενών, μετεγχειρητικά, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι οδηγίες από NCCN (National Comprehensive

Cancer Network) συστήνουν:

- Για το πρώτο ως τρίτο έτος, ιστορικό και κλινική εκτίμηση κάθε τρίμηνο με εξάμηνο, μετά, για τα έτη τέσσερα ως πέντε, κάθε έξη μήνες και μετέπειτα ανά έτος.

- Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος όποτε υπάρχει κλινική ένδειξη.

- Ακτινολογική απεικόνιση ή ενδοσκόπηση οποτεδήποτε υπάρχει κλινική ένδειξη.

- Παρακολούθηση για έλλειψη βιταμίνης 12 σε όσους ασθενείς διενεργήθηκε γαστρεκτομή και θεραπεία ανάλογα.<sup>16</sup>

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία λοιπόν συμπεραίνεται ότι για τον καρκίνο του στομάχου επιβεβλημένη θεραπεία είναι η χειρουργική. Επειδή όμως η μακρά επιβίωση, μετά από τη γαστρεκτομή μόνη της, ήταν φτωχή, ερευνήθηκαν πολλές νέες θεραπείες είτε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά, περιλαμβάνοντας χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία. Σταδιακά με το χρόνο η επίδραση αυτών των θεραπειών άρχισε να γίνεται περισσότερο ορατή, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία στην βέλτιστη προσέγγιση. Έτσι λοιπόν η χημειοθεραπεία, χωρίς ακτινοθεραπεία, στην Ιαπωνία θεωρείται απαραίτητη σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, συμπληρωματικά με τη χειρουργική επέμβαση.<sup>15</sup>

Η δική μας ασθενής ήταν σταδίου IIIA (T3N1M0) και θετική σε H.Pylori, όπως διαγνώσθηκε από την βιοψία στομάχου. Δεν είχε βέβαια απομακρυσμένες μεταστάσεις, αλλά είχε σημαντικό αριθμό διηθημένων τοπικών λεμφαδένων. Θεωρητικά, σύμφωνα με όσα αναλύθηκαν στη συζήτηση, θα μπορούσε να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, ή κατά τους Ιάπωνες αυτό θα ήταν επιβεβλημένο. Όμως, το 1998, με την υπάρχουσα τότε εμπειρία από τη βιβλιογραφία, η εφαρμογή χημειοθεραπείας, μετά από γαστρεκτομή για καρκίνο στομάχου, δεν εφαρμοζόταν ευρέως, όπως επίσης και η θεραπεία εκρίζωσης του H.Pylori. Όπως προκύπτει από όσα αναλύθηκαν στο ιστορικό της, η ασθενής υποβλήθηκε σε γαστρεκτομή, D1, δηλαδή σε περιορισμένη αφαίρεση λεμφαδένων, όπως συνήθως εφαρμόζεται στη δύση. Η εκτομή ήταν οριακά R0, διότι ο καρκίνος έφθανε σχεδόν στα όρια του χείλους εκτομής. Η ασθενής ήταν από την αρχή ενήμερη για τη νόσο της. Το 2004, στην πρώτη νοσηλεία της μετά την εγχείρηση, περιχαρής μας ανέφερε ότι ενώ είχε καρκίνο στομάχου, ζούσε ακόμη, αν και της ανακοινώθηκε προσδόκιμο επιβίωσης μόλις έξη μηνών, σε περίπτωση που δεν υποβαλλόταν σε χημειοθερα-

πεία. Η ίδια αρνήθηκε συνειδητά κάθε παραπέρα παρέμβαση, πράγμα που επιβεβαίωσε πολλές φορές και στις επόμενες νοσηλείες της. Επιζεί μετά 12 έτη από την αρχική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου και τη γαστρεκτομή, χωρίς μεταστάσεις ή υποτροπή του αδενοκαρκινώματος και θα ήταν σε άριστη κατάσταση αν δεν είχε υποστεί δύο αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Αυτή η μακρά και μη αναμενόμενη, επιβίωση της ασθενούς, οφείλεται σε άγνωστους λόγους. Πιθανά εν μέρει να οφείλεται στην απουσία μη εμφανών υπολλεμματικών μεταστάσεων και σε καλή βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου. Πιθανά ανήκει στο μικρό ποσοστό των ασθενών που καταγράφονται στις μελέτες να επιβιώνουν επί μακρό, ελεύθεροι από υποτροπή νόσου. Τέτοιοι ασθενείς εμφανίζονται στις μελέτες με όλες τις εφαρμοζόμενες ή προτεινόμενες θεραπείες, χωρίς πιθανά να οφείλονται μόνο σ' αυτές.

#### ABSTRACT

**Vagropoulos I, Agapidou A, Chatzileontis K. Twelve years survival, without recurrence, after gastrectomy for gastric adenocarcinoma, stage IIIA (T3N1M0). *Hell Iatr* 2010, 76: 259-266.**

We describe the case of a female patient, who is still alive, 12 years after she underwent a subtotal gastrectomy for a gastric adenocarcinoma, stage IIIA. It was detected on May 1998, when she underwent a flexible upper endoscopy for iron deficiency anemia. The adenocarcinoma was detected at the lesser curvature of stomach and was reaching to pylorus. The patient was treated with subtotal gastrectomy and Billroth II anastomosis, and refused to undergo chemotherapy. The biopsy revealed 5 positive nodes and tumor-nodes stage T3N1M0. After releasing from the hospital, in 1998, she was overall admitted six more times: at 2004 due to vomiting, at 2007 due to acute cholecystitis, at January 2008 due to brain hemorrhage, at December 2008 due to ischemic stroke, at January 2009 due to acute pancreatitis and July 2010 for urinary track infection. The last abdominal CT, at March 2008, revealed the presence of an hepatic hemangioma, which was already known from the preoperative evaluation, but excluded the presence of metastatic lesions or relapse of the adenocarcinoma. Twelve years after the gastrectomy the patient is still alive, on July 2010, but she is unequal to move due to the double stroke.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gastric neoplasia from Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed, WB Saunders, 2007.
2. Bowles JM, Benjamin SI. ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas. *BMJ* 2001, 323: 1413-6.
3. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, et al. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 1328-34.
4. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005, 54: 1536-40.
5. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009, 151: 121-8.
6. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 372: 392-7.
7. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003, 14: 1705-13.
8. Gunderson LL, Donohue JH, Alberts SR. Cancer of the Stomach. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Abeloff's Clinical oncology*, 4th ed, New York: Churchill Livingstone 2008, 79: 1209-41.
9. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000, 88: 921-32.
10. Cunningham D, William HA, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*: July 6, 2006, 355, 1: 11-20.
11. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999, 340: 908-14.
12. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004, 22: 2069-77.
13. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999, 79: 1522-30.
14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, et al. Chemoradiotherapy after Surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med*: Sept 6, 2001, 345, 10: 725-30.
15. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group,

- Paoletti, X, Oba, K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010, 303 17: 1729-37.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (Accessed on December, 2010).
17. *Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al.* Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009, 27: LBA4509.

*Αλληλογραφία:*

Ι. Βαγρόπουλος  
Ευζώνων 5  
621 24, Σέρρες

*Corresponding author:*

Ι. Vagropoulos  
5 Evzonon str  
621 24 Serres  
Greece

## Εκσεσημασμένη οστεόλυση της λεκάνης. Νόσος Gorham σε νεαρή ασθενή 22 ετών

Α. Τσακανίκας<sup>1</sup>, Κ. Πεσιρίδου<sup>1</sup>, Μ. Σχινά<sup>1</sup>, Π. Πίπης<sup>1</sup>,  
Α. Τάκου<sup>2</sup>, Γ. Μουσούλης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

<sup>2</sup> Παθολογοανατομικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**Περίληψη.** Η νόσος του Gorham είναι μια σπάνια ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική οστεόλυση και αντικατάσταση του οστίτη ιστού από αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και ινώδη ιστό. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Ο μηχανισμός της οστεόλυσης δεν είναι κατανοητός, ενώ τα μέχρι σήμερα δεδομένα δε συνηγορούν υπέρ κακοήθειας, λοιμώξεως ή νευρολογικής συμμετοχής. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς, 22 ε-

τών, με άλγος κατά τη βάδιση από δεκαήμερου στην αριστερή ηβική περιοχή με ακτινολογικά ευρήματα οστεολυτικών βλαβών στα οστά της λεκάνης και ιδιαίτερα στους ηβίοσσιακούς κλάδους. Ο έλεγχος προς την κατεύθυνση κακοήθους νοσήματος, πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς, ήταν αρνητικός και η βιοψία οστού απέκλεισε το ενδεχόμενο κακοήθειας.

*Ελλην Ιατρ 2010, 76: 267 - 271.*

Η ιδιοπαθής μαζική οστεόλυση (σύνδρομο Gorham) είναι μια σπάνια και ιδιότυπη ασθένεια η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1954 από τον Gorham και τους συνεργάτες του<sup>1</sup>. Αποτελεί ένα από τα σύνδρομα πρωτοπαθούς οστεόλυσης. Στα υπόλοιπα σύνδρομα περιλαμβάνονται: Acro-osteolysis of Hajdu and Cheney, Idiopathic multicentric osteolysis (carpal-tarsal osteolysis), Multicentric osteolysis with nephropathy, Hereditary multicentric osteolysis, Neurogenic osteolysis, Acro-osteolysis of Joseph, Acro-osteolysis of Shinz, Farber's disease, Winchester's syndrome, Osteolysis with detritic synovitis<sup>2</sup>. Σημειώνεται ότι η παραπάνω ταξινόμηση δεν ανήκει στην κατάταξη κατά Hardegger. Λιγότερες από 200 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία<sup>3</sup>. Η παρούσα περίπτωση περιγράφει τα κλινικά, βιοχημικά, ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα σε νεαρή γυναίκα 22 ετών με σύνδρομο Gorham και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οστεολυτικών βλαβών όταν τα συχνότερα αίτια οστεόλυσης έχουν αποκλειστεί.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής ηλικίας 22 ετών προσέρχεται λόγω άλγους στην αριστερή ηβική περιοχή από δεκαήμερου που εμφανίστηκε μετά από πταρμό. Η ασθενής επισκέφτηκε ιατρό ο οποίος της συνέστησε να παραμείνει κλινήρης και της χορήγησε αγωγή με μοχλαλαρωτικά και κοινά αναλγητικά αλλά ο πόνος επέμεινε παρά την αγωγή. Κατά την εισαγωγή της στην Κλινική μας η ασθενής είχε ΑΠ:120/70 mmHg, Σφ. 78 b/min, satO<sub>2</sub>: 98%, T:36,5°C. Αναπνευστικό ψιθύρισμα κφ. Καρδιακοί τόνοι S1, S2, ρυθμικοί. Κοιλιά μαλακή ευπίεστη, ήπια ευαισθησία στον (Αρ) λαγόνιο βόθρο στην εν τω βάθει ψηλάφηση, ήπαρ-σπλήν αφηλάφητα. Εντερικοί ήχοι κφ. Άλγος (Αρ) ισχίου. Οίδημα κάτω τριτημορίου (Δε) μηρού. Αδυναμία ανύψωσης (Δε) κάτω άκρου. Λοιπή νευρολογική εξέταση κφ.

Μαστοί: χωρίς ψηλαφητούς όζους. Λεμφαδένες: βουβωνικός λεμφαδένας (Αρ), 0,5 εκ. μαλακός, ανώδυνος, ευκίνητος. Η ακτινογραφία θώρακος και το Η.Κ.Γ. ήταν φυσιολογικά. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν ο ακόλουθος: Ht 37%, Hb 12,4 g/dl, WBC 6800/μl, PMN's 68,6%, LYMPH 22,9%, MONO 6,2% TKE 28, PLT 249.000/μl, Urea 19, Creat. 0,53, Na 141, K 4,24, Ca 9,25, P 4,45, Mg 2,19, Ολ. Λευκ 7,15, Αλβουμ 4,3, Σφαιρ 2,8, Ουρικό οξύ 4, AST 15, ALT 10, ALP 6, γGT 32, LDH 161, CPK 64, AMS 61, CRP 0,3, Glu 70.

H T3, FT4, TSH, thyroid antibodies, thyroglobulin, o-



**Εικ. 1.** α) Ακτινογραφία λεκάνης η οποία δείχνει κάταγμα του αριστερού ηβοϊσχιακού κλάδου και εξεσημασμένη οστεόλυση του δεξιού ηβοϊσχιακού κλάδου. β) Σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$  το οποίο δείχνει έλλειψη του δεξιού ηβικού οστού.

steocalcin, CEA, CA 19-9, CA15-3, CA 125, AFP, NSE, B2 microglobulin, η ηλεκτροφόρηση-ανοσοηλεκτροφόρηση, τα αντισώματα για αυτοάνοσα νοσήματα, ο ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος, ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε ακτινογραφία λεκάνης (Εικ. 1α) η οποία ανέδειξε κάταγμα του αριστερού ηβοϊσχιακού κλάδου και έλλειψη του δεξιού ηβικού οστού.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε triplex αγγείων δεξιού κάτω άκρου λόγω του οιδήματος του δεξιού σκέλους, το οποίο δεν ανέδειξε καμία παθολογία.

Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αδένου ανέδειξε μικρό οζίδιο στον αριστερό λοβό μεγέθους 1,26 cm. Έγινε προσπάθεια βιοψίας του όζου με FNA, η οποία, λόγω του μεγέθους και της ανατομικής θέσης του ήταν ανεπιτυχής. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των μαστών, της άνω και κάτω κοιλίας ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε CT κοιλίας η οποία ανέδειξε διαβρωτικά στοιχεία στην δεξιά κοτύλη με καταστροφική του οστικού φλοιού και μικρή συνοδό μάζα μαλακών μοριών, καταστροφική του άνω ηβοϊσχιακού κλάδου δεξιά και μικρότερης εκτάσεως του κάτω. Παθολογικό κάταγμα με διαβρωτικά στοιχεία υπήρχε στον αριστερό άνω ηβοϊσχιακό κλάδο. Εικόνα στρογγυλής παχύνσεως του τοιχώματος του ορθού με ήπια στένωση του αυλού του και με ασαφιοποίηση του περιορθικού λίπους. Η CT θώρακος ήταν απολύτως φυσιολογική. Η ορθοσινμοειδοσκόπηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

MRI λεκάνης-ισχίων: παθολογικής έντασης σήμα στις οστεΐνες δομές της λεκάνης με ανάπτυξη περιοχών οστεόλυσης κατά τόπους, περιοριστικής αντίδρασης, εξωοστικών μαζών και παθολογικής ενίσχυσης αυτών. Η συνολική εικόνα με βάση και την ηλικία της ασθενούς θέτει πρωτίστως την υπόνοια παρουσίας νεοεξεργασίας σύστοιχα του τύπου του σαρκώματος.

Η ασθενής υπεβλήθη σε ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών το οποίο ανέδειξε εστία αυξημένης συγκέντρωσης στο αριστερό ηβικό οστό με μη απεικόνιση του δεξιού ηβι-

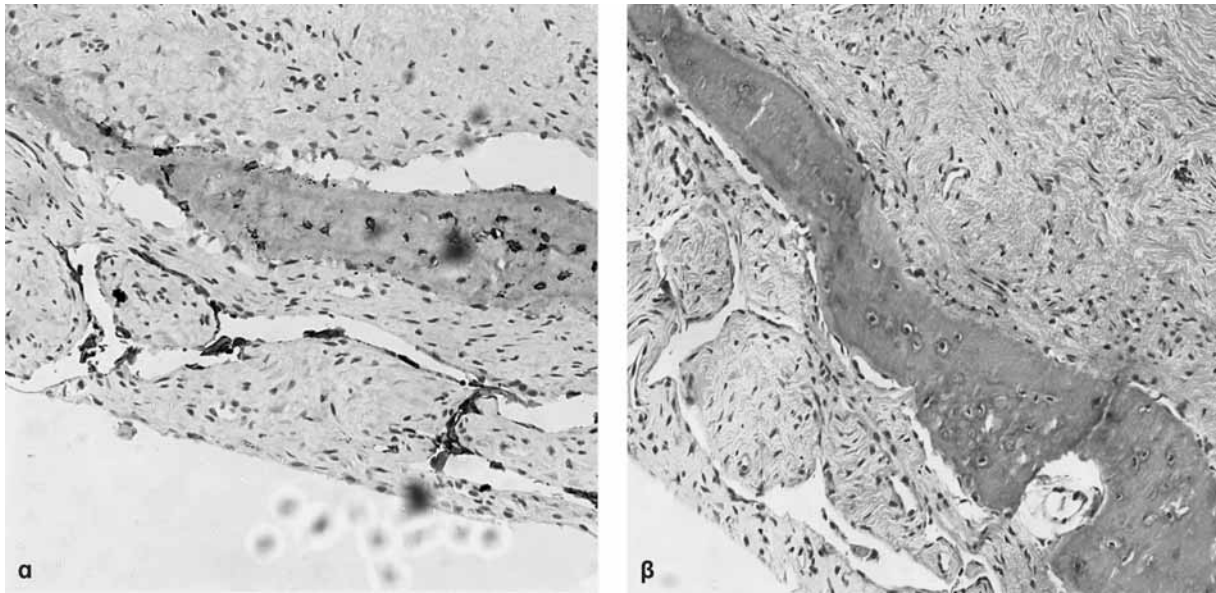
κού οστού και ανομοιογενή πρόσληψη στη δεξιά ιερολαγόνιο άρθρωση (Εικ. 1β).

Έγινε προσπάθεια βιοψίας του δεξιού ηβικού οστού με την βοήθεια CT η οποία ήταν μη διαγνωστική. Κατόπιν τούτου η ασθενής υπεβλήθη σε ανοιχτή βιοψία ηβικού οστού. Η ιστολογική έκθεση ανέδειξε οστίτη ιστό σπογγώδους τύπου, ο οποίος εμφανίζει διαταραχή της αρχιτεκτονικής με κύριο εύρημα την ενδομυελική ανώμαλη ανάπτυξη εκτροπικών αγγειακών χώρων με χαρακτηριστές λεμφαγγείων ή αιμοφόρων αγγείων. Οστεοκλαστική και οστεοβλαστική δραστηριότητα οστίτη ιστού. Συνοπτικά, ευρήματα συμβατά με την αναφερόμενη κλινική διάγνωση της νόσου Gorham (Εικ. 2).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος του Gorham είναι μια σπάνια και 'ιδιόρρυθμη' ασθένεια άγνωστης αιτιολογίας, απρόβλεπτη ως προς την πορεία και την πρόγνωση της. Αρχικά η ασθένεια χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη, καταστροφική ανάπτυξη αγγείων μέσα στον οστίτη ιστό, που μπορούν να έχουν τον χαρακτήρα τριχοειδικών αγγείων (capillary, sinusoidal or cavernous). Έτσι ο οστίτης ιστός σταδιακά αντικαθίσταται από ένα ταχέως αναπτυσσόμενο, χωρίς κακοήγη χαρακτήρα, αγγειακό ιστό, όμοιο με αυτόν του αιμαγγειώματος ή του λεμφαγγειώματος. Ο ταχέως αυξανόμενος αγγειακός ιστός προκαλεί απώλεια οστίτη ιστού, δηλαδή οστεόλυση που στο τέλος αντικαθίσταται από ινώδη ιστό. Μέχρι σήμερα η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει ασαφής. Το ερέθισμα που προκαλεί την ανάπτυξη του αγγειακού ιστού μέσα στα οστά δεν είναι ακόμη γνωστό<sup>4</sup>.

Η νόσος του Gorham μπορεί να προσβάλει



**Εικ. 2.** α) Λεμφικός πολλαπλασιασμός όπως φαίνεται με το αντιγόνο D2-40, β) υπερπλασία αγγειακού ιστού ο οποίος διηθεί το οστό.

εξίσου τα δυο φύλα, εμφανίζεται κυρίως πριν την ηλικία των 40 ετών και δεν έχει κληρονομικό χαρακτήρα. Προσβάλλει κυρίως την άρθρωση του ώμου, την λεκάνη, το μηριαίο οστό αλλά θεωρητικά μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε μέρος του σκελετού, ακόμη και το κρανίο, την γνάθο ή και την σπονδυλική στήλη. Αν η ασθένεια προσβάλλει τις πλευρές, την ωμοπλάτη ή την θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία χυλοθώρακα, είτε λόγω της άμεσης πρόκλησης λεμφαγγειεκτασίας στον υπεζωκότα, είτε λόγω της διήθησης του θωρακικού πόρου<sup>5</sup>. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν νόσο του Gorham και χυλοθώρακα έχουν αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα, εάν δεν υποβληθούν εγκαίρως σε χειρουργική επέμβαση (πλευρεκτομή, πλευροδεσία, απολίνωση θωρακικού πόρου).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας εξαρτώνται κυρίως από το σημείο εκείνο του σκελετού που θα προσβάλλει η ασθένεια. Μερικά άτομα παρουσιάζουν οξύ άλγος και οίδημα στο προσβεβλημένο άκρο, ενώ σε κάποιες άλλες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιάζουν ιστορικό άλγους, μείωσης της ικανότητας κίνησης του μέλους και προοδευτική αδυναμία. Μπορεί να συνυπάρχει εντοπισμένο οίδημα μαλακών μοριών, μυϊκή αδυναμία ή ακόμη και ατροφία. Μερικές φορές είναι δυνατόν οι ασθενείς να προσέρχονται αρκετό χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της νόσου λόγω ενός παθολογικού κατάγματος. Αν και η ασθένεια μπορεί να

χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμού οστικές αλλοιώσεις, οι σοβαρές επιπλοκές είναι σπάνιες. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παραπληγίας μετά από προσβολή της σπονδυλικής στήλης<sup>6</sup>. Σε περιπτώσεις προσβολής του θώρακα ή του υπεζωκότα μπορεί να επηρεαστεί η αναπνευστική λειτουργία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Τέλος έχουν περιγραφεί περιπτώσεις λοίμωξης του οστού και σηπτικό shock<sup>7</sup>.

Ο βιοχημικός έλεγχος των ασθενών είναι συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου του αίματος και της αλκαλικής φωσφατάσης. Για την διάγνωση της νόσου μπορεί να χρησιμοποιηθούν όλες οι γνωστές μέθοδοι απεικόνισης (κλασική ακτινογραφία, CT, MRI, σπινθηρογράφημα οστών), ενώ έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη και PET scan<sup>8</sup>. Η αρτηριογραφία, η φλεβογραφία και η λεμφογραφία μπορεί να αποκλείσουν την πιθανότητα κακοήθειας.

Οι αλλοιώσεις που μπορεί να φανούν στην ακτινογραφία του προσβεβλημένου μέλους είναι αρκετά ενδιαφέρουσες. Στην αρχική φάση της ασθένειας συνήθως παρατηρούνται ακτινοδιαυγείς εστίες στην ενδομελική ή υποφλοιώδη περιοχή του οστού, ευρήματα όμοια με αυτά της ανομοιογενούς οστεοπόρωσης. Προοδευτικά παρατηρείται βαθμιαία ατροφία, λύση, κάταγμα, θρυμματισμός, εξαφάνιση τμήματος του οστού, με λέπτυνση ή στίξη του εναπομείναντος οστίτη ιστού και ατροφία των μαλακών ιστών. Η νόσος μπορεί να επεκταθεί στα γει-



τονικά οστά μιας και οι παρεμβαλλόμενες αρθρώσεις δεν αποτελούν φυσικό φραγμό στην επέκταση της νόσου. Η καταστροφή των οστών μπορεί να συνεχιστεί για σειρά ετών, ενώ μερικές φορές είναι δυνατόν να σταθεροποιηθεί αυτομάτως.

Όπως σε όλους τους ασθενείς, έτσι και στην περίπτωση της νόσου Gorham βασικό ρόλο παίζει το σωστό και πλήρες ιστορικό, καθώς επίσης και η λεπτομερής φυσική εξέταση. Απαιτείται εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για να αποκλειστούν άλλες πιθανές και πιο συχνές αιτίες οστεόλυσης όπως λοιμώξεις, κακοήθεις νόσοι, μεταστατικές νόσοι ή ενδοκρινολογικά νοσήματα. Η νόσος Gorham τίθεται ως διάγνωση μόνο όταν οι άλλες αιτίες, που αναφέρθηκαν πιο πάνω, έχουν αποκλειστεί. Επίσης, χρειάζεται να αποκλειστούν και τα άλλα σπάνια αίτια οστεόλυσης, όπως: Acro-osteolysis of Hajdu and Cheney, Idiopathic multicentric osteolysis (carpal-tarsal osteolysis), Multicentric osteolysis with nephropathy, Hereditary multicentric osteolysis, Neurogenic osteolysis, Acro-osteolysis of Joseph, Acro-osteolysis of Shinz, Farber's disease, Winchester's syndrome, Osteolysis with detritic synovitis.

Η διάγνωση βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό (έλλειψη κληρονομικότητας), στα βιοχημικά ευρήματα (έλλειψη νεφροπάθειας), στα ακτινολογικά ευρήματα (οστεόλυση) και ασφαλώς στην ιστολογική επιβεβαίωση (ενδοοστική ανάπτυξη αγγείων, λεμφαγγείων ή και των δύο, ανάπτυξη ινώδους ιστού).

Σχετικά με την θεραπεία, λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν υπάρχει δεδομένη θεραπευτική αγωγή-προσέγγιση. Οι πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την ακτινοθεραπεία<sup>3,9,10</sup>, την χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα (διφωσφονικά)<sup>11,12</sup>, τη χορήγηση alpha-2b interferon<sup>11</sup>. Οι θεμελιώδεις θεραπευτικές αρχές είναι η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική αποκατάσταση. Συνήθως η ακτινοθεραπεία με (40-45 Gy) έχει πολύ καλά αποτελέσματα στον έλεγχο εξάπλωσης-αναχαίτισης της νόσου, με λίγες μακροπρόθεσμες επιπλοκές<sup>13</sup>. Χειρουργικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η μεταμόσχευση οστού (autologous or allogenic), ο ακρωτηριασμός, η αρθροπλαστική και τα οστικά προθέματα. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη μεταμόσχευση είναι η νόσος να μη βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε αντίθετη περίπτωση ο κίνδυνος προσβολής του μεταμοσχευθέντος οστού από αυτή είναι μεγάλος.

Η αυτόματη υποχώρηση της νόσου μετά από χρόνια έχει καταγραφεί σε μερικές περιπτώσεις<sup>14</sup>. Αυτό σημαίνει ότι σε μια τόσο σπάνια ασθένεια είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η σχετική βαρύτητα της ακτινοθεραπείας, της φαρμακευτικής θεραπείας ή της χειρουργικής θεραπείας<sup>15</sup>. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μια κοινά αποδεκτή-τυποποιημένη θεραπεία για την νόσο του Gorham. Αυτό οφείλεται στην σπανιότητα της ασθένειας αλλά κυρίως στην έλλειψη κατανόησης του υποκείμενου παθολογικού της μηχανισμού<sup>16</sup>.

Συμπερασματικά, η νόσος Gorham είναι μια σπάνια ασθένεια του εριστικού συστήματος της οποίας η διάγνωση συνήθως αργεί να τεθεί λόγω ακριβώς της σπανιότητάς της. Η αιτιολογία της παραμένει ακόμη ανεξιχνίαστη, χαρακτηρίζεται από αποδόμηση του οστού και αντικατάστασή του από αγγειακό, λεμφαγγειακό και εν τέλει ινώδη ιστό. Η κλινική της εικόνα εξαρτάται από την έκτασή της και το μέρος του σκελετού που προσβάλλει. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση απαιτείται σχολαστικό ιστορικό του ασθενούς, πλήρης κλινική εξέταση, εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για να αποκλειστούν τα συχνότερα αίτια οστεόλυσης, ενώ η βιοψία της βλάβης θέτει τελικά την διάγνωση. Η θεραπεία της νόσου είναι συντηρητική (ακτινοθεραπεία, διφωσφονικά, alpha-2b interferon) και χειρουργική. Η πρόγνωση της νόσου ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Εξαρτάται δε από την εξάπλωσή της κατά την διάγνωση καθώς επίσης και από τα οστά που έχει προσβάλλει. Μερικές φορές παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση της νόσου. Γενικά η πρόγνωση είναι καλή, εκτός αν έχουν προσβληθεί ζωτικά όργανα.

Η περίπτωση μας ήταν ένα διαγνωστικό δίλημμα οστεόλυσης της πυέλου σε μια νεαρή ασθενή. Η πιο πιθανή αιτία οστεόλυσης για την ασθενή μας ήταν η κακοήθεια, η οποία όμως αποκλείστηκε από τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο. Οι λοιμώξεις, μη ειδικές και ειδικές του τύπου της φυματίωσης ή της μυκητιάσης και οι ενδοκρινολογικές νόσοι που θα μπορούσαν να προκαλέσουν οστεόλυση απορρίφθηκαν από τον εργαστηριακό και μικροβιακό έλεγχο. Επιπρόσθετα, η γενική και εργαστηριακή εικόνα της ασθενούς ήταν εκπληκτική, χωρίς σημεία ενεργούς ασθένειας. Λιγότερο συχνά νοσήματα που προκαλούν οστεόλυση όπως η νόσος Hajdu and Cheney, η ιδιοπαθής πολυκεντρική οστεόλυση, πολυκεντρική οστεόλυση με νεφροπάθεια, νόσος του Gorham's, κ.λ.π. έπρεπε πλέον να τεθούν στη διαφορική διάγνωση.

## ABSTRACT

**Tsakanikas A, Pesiridou K, Schina M, Pipis P, Takou A, Mousoulis G. Gorham's disease in a female patient 22 years old. *Hell Iatr* 2010, 76: 267-271.**

Gorham's disease is a rare condition characterised by progressive osteolysis of the bony structure and replacement by vascular, lymphangiomatous and fibrous tissue. The precise etiology of Gorham's disease is still unknown until today. There is no evidence of a malignant neuropathic or infectious process involved in the pathogenesis of this disorder. The exact mechanism of the osteolysis is not clear. We report a case of a 22 year girl with a previous history of edema, of the right thigh who was diagnosed with Gorham's disease once she presented with a ten year period duration of left pelvic pain on walking. The radiologic workup showed degenerative changes. The primary probable causes of this progressive osteolysis were malignancy or metastatic process. The possibility of malignancy was excluded with repeated tissue biopsies.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, Maxon FC, Jr. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis: report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954,17: 674-82.
2. Adapted from Resnick D. Osteolysis and chondrolysis. In: Resnick D, ed. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 4th Ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.; 2002, 4920-44.
3. Fontanesi J. Radiation Therapy in the treatment of Gorham Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25: 816-7.
4. Devlin RD, Bone HG 3rd, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1893-7.
5. Tie ML, Poland GA, Rosenow EC. Chylothorax in Gorham's syndrome: a common complication of a rare disease. *Chest* 1994, 105: 208-13.
6. Halliday DR, Dahlin DC, Pugh DG, Young HH. Massive osteolysis and angiomas. *Radiology* 1964, 82: 637-44.
7. Kery L, Wouters HW. Massive osteolysis: report of two cases. *J Bone Joint Surg [Br]* 1970, 52-B: 452-9.
8. Malde R, Agrawal H, Sarbani L, Dinshaw KA. Vanishing bone disease involving the pelvis. *J Cancer Res Ther* 2005, 1: 227.
9. Mawk JR, Obukhov SK, Nichols WD, Wynne TD, Odell JM, Urman SM. Successful conservative management of Gorham disease of the skull base and cervical spine. *Childs Nerv Syst* 1997, 13: 622-5.
10. McNeil KD, Fong KM, Walker QJ, Jessup P, Zimmerman PV. Gorham's syndrome: a usually fatal cause of pleural effusion treated successfully with radiotherapy. *Thorax* 1996, 51: 1275-6.
11. Hagberg H, Lamberg K, Astrom G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet* 1997, 350: 1822-3.
12. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, et al. Gorham-Stout disease – stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 350-3.
13. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, Rosenthal D, Suit HD. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26: 491-7.
14. Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg* 1985, 67-B: 88-93.
15. Ruggieri P, Montalti M, Angelini A, Alberghini M, Mercuri M. Gorham-Stout disease: the experience of the Rizzoli Institute and review of the literature. *Skel Radiol* 2010.
16. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, et al. Gorham-Stout Disease – Stabilization During Bisphosphonate Treatment. *Journal of bone and mineral research* 2005, 20: 350-3.

## Αλληλογραφία:

Γ. Μουσουλής  
Υψηλάντου 45-47  
106 76 Θεσσαλονίκη

## Corresponding author:

G. Mousoulis  
Ypsilantou 45-47  
106 76 Thessaloniki  
Greece

## 38<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

16 - 19 Μαΐου 2012  
Ξενοδοχείο «Hilton», Αθήνα

Το Συνέδριο περιλαμβάνει Διαλέξεις, Διευθυντικές Συζητήσεις, Στρογγυλά Τραπέζια, Συμπόσια, Κλινικά Φροντιστήρια, Σεμινάρια και Ελεύθερες Ανακοινώσεις

Ημερομηνία Υποβολής Περιλήψεων: **13 Ιανουαρίου 2012**

### Γραμματεία – Τουριστικές Υπηρεσίες:

Μαιάνδρου 23  
115 28 Αθήνα  
www.mednet.gr  
E-mail: ica@mednet.gr

## Ανακοίνωση

Σας πληροφορούμε ότι οι εκλογές που έγιναν στη Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία Θεσσαλονίκης την **Τετάρτη 20 Οκτωβρίου 2010** ανέδειξαν το νέο Διοικητικό Συμβούλιο που είναι:

Πρόεδρος:	Β. Καραγιάννης
Αντιπρόεδρος:	Μ. Γκουτζιούλης
Γεν. Γραμματέας:	Μ. Σιδέρη
Ειδ. Γραμματέας:	Θ. Μίκος
Ταμίας:	Ι. Καλογιαννίδης
Μέλη:	Π. Πετρόπουλος Κ. Χατζηγεωργίου

# Ελληνική Ιατρική

Ιδιοκτήτης: **ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

Εκδότης: **UNIVERSITY STUDIO PRESS A.E.**

Πρόεδρος Συντάξεως: **Μ. Σιών**

Επίτιμος Διευθυντής συντάξεως: **Ν. Ασημής**

Διευθυντής Συντάξεως: **Μ. Σιών**

Αναπλ. Διευ/ντής Συντάξεως: **Κ. Καλλαράς**

Επίκουροι Συντάκτες: **Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά**

**Χ. Παπανικολάου**

Επιτροπή συντάξεως:

**Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά,**

**Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης,**

**Α. Δρεβελέγκας, Χ. Ζαμπούλης,**

**Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαΐδης,**

**Δ. Παπαδημητρίου, Κ. Ράμμος, Μ. Τσολάκη**

**Τόμος 76, Τεύχη 1 - 4, 2010**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### *Ενημερωτικά άρθρα*

ΠΑΤΑΚΑ Α: Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άπνοια ύπνου .....	5
ΜΑΝΔΑΛΑ Ε, ΛΑΦΑΡΑΣ Χ: Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε νοσηλευόμενους ασθενείς – Διαστρωμάτωση κινδύνου .....	11
ΣΙΑΤΡΑΣ Θ: Επίδραση της ενόργανης γυμναστικής στην οστική πυκνότητα των νεαρών αθλητών .....	19
ΣΑΚΚΑΣ Η, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ: Η αντιμικροβιακή δράση των αιθέριων ελαίων βασιλικού, ρίγανης, θυμαριού, χαμομηλιού και τειλόδενδρου .....	28
ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ, ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ: Οι επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στην καρδιαγγειακή νόσο .....	85
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Χ, ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ: Μεταβολικό σύνδρομο στους ηλικιωμένους .....	161
ΠΑΡΛΑΠΑΝΗ Ε, ΚΡΑΣΣΑΣ Γ: Επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα .....	175
ΚΑΠΕΝΑΝΙΟΣ Δ, ΚΡΙΤΗΣ Α: Διεγερσιμοτοξικότητα, κυτταρικός θάνατος και νευροεκφυλιστικές καταστάσεις .....	184
ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΣ Φ: Απόψεις σχετικά με την άνοια Alzheimer .....	195

ΚΑΛΙΝΔΕΡΗ Κ, ΦΙΔΑΝΗ Σ: SNPs: ένα πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη Βιοϊατρική .....	225
ΒΑΒΙΛΗΣ Θ, ΤΖΙΑΜΟΥΡΤΑΣ Α: Ο ρόλος των βιολειτουργικών τροφίμων στην υγεία .....	233

### *Ερευνητικές εργασίες*

ΦΑΡΜΑΚΗ Ε, ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ-ΤΣΑΚΑΛΙΔΟΥ Φ, ΣΠΟΥΛΟΥ Β, ΤΡΑΧΑΝΑ Μ, ΤΡΙΤΣΩΝΗ Μ, ΠΡΑΤΣΙΔΟΥ-ΓΚΕΡΤΣΗ Π, ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ Μ: Η επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην αντισωματική απάντηση ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα στο επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο .....	37
ΛΑΦΑΡΑΣ Χ, ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Δ, ΜΑΝΔΑΛΑ Ε, ΒΑΛΕΡΗ Ρ, ΜΠΑΡΜΠΕΤΑΚΗΣ Ν, ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ, ΜΠΙΣΧΙΝΙΩΤΗΣ Θ: Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακό επιπωματισμό .....	46
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΙΜ, ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN Χ, ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ Π, ΜΑΓΙΑΚΟΥ ΑΑ, ΗΛΙΑΔΗΣ Σ, ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ Ι, ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ, ΧΡΟΥΣΟΣ ΓΠ: Η αύξηση των δεικτών του οξειδωτικού stress και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο .....	52
ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ, ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΤΣΟΛΠΑΚΗΣ Α, ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Ι, ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ: Πλεονεκτήματα της συνδυασμένης (γενικής και επισκληρίδιας) αναισθησίας έναντι της γενικής στις λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές .....	61
ΦΡΑΓΚΑΝΔΡΕΑΣ Γ, ΑΡΑΠΟΓΛΟΥ Σ, ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α, ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Ι, ΤΣΟΛΠΑΚΗΣ Α, ΛΑΖΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΦΛΑΡΗΣ Ν, ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ: Η σημασία του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα καρκίνου παχέος εντέρου .....	66
ΓΚΙΟΥΛΑ Γ, ΔΑΪΟΥ Α, ΚΑΠΠΟΣ Ν, ΚΑΨΑΛΗΣ Π, ΚΟΤΑΝΙΔΗΣ Χ, ΝΑΣΙΟΥΔΗΣ Δ, ΦΟΥΝΤΑΡΛΗΣ Α, ΕΞΗΝΤΑΡΗ Μ, ΜΑΛΙΣΙΟΒΑΣ Ν: Τα Rapid tests στην εντόπιση περιπτώσεων γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009 .....	102
ΚΑΡΑΝΑΣΤΑΣΗΣ Γ, ΒΟΛΑΚΛΗΣ Κ, ΖΩΗΣ Χ, ΣΠΑΣΗΣ Α, ΔΟΥΔΑ Ε, ΤΟΚΜΑΚΙΔΗΣ Σ, ΚΟΥΚΟΥΡΑΚΗΣ Μ: Η επίδραση ενός εξειδικευμένου προγράμματος άσκησης σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού .....	202
ΠΤΣΗ Ε, ΚΟΥΛΤΙΑΝΟΣ Ν, ΚΟΥΪΔΗ Ε: Η επίδραση των προγραμμάτων επαναδραστηριοποίησης στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα .....	242

### *Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις*

ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ Δ, ΜΠΑΛΤΖΗΣ Δ, ΤΣΙΟΤΣΙΑ Ε, ΚΟΥΡΚΟΥΜΠΑΣ Β, ΜΗΛΙΩΝΗΣ Γ, ΚΙΝΤΙΡΑΚΗ Ε, ΣΙΩΝ Μ: Βρογχοπνευμονικό καρκινοειδές με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές περιφερικές εντοπίσεις .....	210
ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Χ, ΓΟΥΡΙΔΟΥ Ε, ΜΑΝΔΑΛΑ Ε, ΒΕΝΙΖΕΛΟΣ Ι, ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ, ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ: Νόσος Kikuchi-Fujimoto σε νεαρή γυναίκα με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια .....	216
ΒΑΓΡΟΠΟΥΛΟΣ Ι, ΑΓΑΠΙΔΟΥ Α, ΧΑΤΖΗΛΕΟΝΤΗΣ Κ: Δωδεκαετής επιβίωση ασθενούς, χωρίς υποτροπή, μετά από γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου,	

---

σταδίου IIIA (T3N1M0) .....	259
ΤΣΑΚΑΝΙΚΑΣ Α, ΠΕΣΙΡΙΔΟΥ Κ, ΣΧΙΝΑ Μ, ΠΙΠΗΣ Π, ΤΑΚΟΥ Α, ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ Γ: Εκσεσημασμένη οστεόλυση της λεκάνης. Νόσος Gorham σε νεαρή ασθενή 22 ετών .....	267
<i>Ειδικά άρθρα</i>	
ΦΥΝΤΑΝΙΔΟΥ Β, ΓΡΟΣΟΜΑΝΙΔΗΣ Β: Πολυτραυματίας – Προνοσοκομειακή φροντίδα – Αντιμετώπιση στο ΤΕΠ .....	71
ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ ΔΠ: Η επίδραση της φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων στη βιο-ιατρική έρευνα .....	107
ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ Κ, ΚΑΡΑΜΠΑΤΑΚΗΣ Β: Τα πολυμέσα στην ιατρική εκπαίδευση .....	251

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

---

- (ΑΣ) Άρθρο σύνταξης  
(ΕΑ) Ενημερωτικό άρθρο  
(ΕΔΑ) Ειδικό άρθρο  
(ΕΕ) Ερευνητική εργασία  
(ΕΠΕ) Ενδιαφέρουσα περίπτωση  
(ΣΤ) Στρογγυλή Τράπεζα
- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άπνοια ύπνου, 5  
Αδενοκαρκινώματος στομάχου, σταδίου IIIA (T3N1M0), δωδεκαετής επιβίωση ασθενούς, χωρίς υποτροπή, μετά από γαστρεκτομή, 259  
Αιθέριων ελαίων βασιλικού, ρίγανης, θυμαριού, χαμομηλιού και τειόδενδρου αντιμικροβιακή δράση, 28  
Αναισθησίας συνδυασμένης (γενικής και επισκληρίδιας) πλεονεκτήματα έναντι της γενικής στις λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές, 61  
Άνοια Alzheimer, απόψεις, 195  
Άπνοια ύπνου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 5  
Ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και επίδραση των προγραμμάτων επαναδραστηριοποίησης στην καθημερινή φυσική τους δραστηριότητα, 242  
Ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, η επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην ανοσοματική απάντηση στο επαδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, 37  
Βιοϊατρικής σύγχρονες, ένα πολύτιμο εργαλείο: SNPs, 225  
Βιολειτουργικών τροφίμων ο ρόλος στην υγεία, 00  
Βρογχοπνευμονικό καρκινοειδές με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές περιφερικές εντοπίσεις, 210  
Διεγερσιμότητα, κυτταρικός θάνατος και νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, 184  
Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνου πνεύμονα και καρδιακό επιπωματισμό, 46  
Ενόργανης γυμναστικής επίδραση στην οστική πυκνότητα νεαρών αθλητών, 19  
Εντόπιση περιπτώσεων γρίπης, από το πανδημικό στέλεχος 4(H1N1) 2009 με τα Rapid tests, 102  
Επαναδραστηριοποίησης προγράμματα και επίδρασή τους στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, 242  
Επιβίωση δωδεκαετής ασθενούς μετά από γαστρεκτομή για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, σταδίου IIIA (T3N1M0), 259  
Επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα, 175  
Επίδραση φυσικής των πολύπλοκων συστημάτων στη βιο-ιατρική έρευνα, 107  
Ηλικιωμένων, μεταβολικό σύνδρομο, 161  
Ιατρική εκπαίδευση και πολυμέσα, 251  
Καρδιαγγειακή νόσο και επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος, 85  
Καρκινοειδές βρογχοπνευμονικό με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές περιφερικές εντοπίσεις, 210  
Καρκίνος του μαστού και επίδραση ενός εξειδικευμένου προγράμματος άσκησης σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία, 202  
Καρκίνος παχέος εντέρου και σημασία του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, 66  
Λεμφαδένων εξαιρεθέντων αριθμού σημασία στο χειρουργικό παρασκεύασμα καρκίνου παχέος εντέρου, 66

- Μεταβολικό σύνδρομο στους ηλικιωμένους, 161
- Μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακού επιποματισμού ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη, 46
- Νευροεμφυλιστικές καταστάσεις και διεγερσιτοξικότητα και κυτταρικός θάνατος, 184
- Νόσος Kikuchi-Fujimoto σε νεαρή γυναίκα με τραχηλικά λεμφαδενοπάθεια, 216
- Νόσος Gorham σε νεαρή ασθενή 22 ετών με εκσεσημασμένη οστεόλυση λεκάνης, 267
- Οξειδωτικού stress αύξηση των δεικτών και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο, 52
- Οστεόλυση εκσεσημασμένη της λεκάνης σε νεαρή ασθενή 22 ετών με Νόσο Gorham, 267
- Οστική πυκνότητα των νεαρών αθλητών και επίδραση της ενόργανης γυμναστικής, 19
- Παθητικού καπνίσματος επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νόσο, 85
- Παραγόντων αντι-TNF επίδραση στην αντισωματική απάντηση ασθενών, με ιδιοπαθή αρθρίτιδα, στο επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, 37
- Πασυχαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα, επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες, 175
- Παχύσαρκων κοριτσιών προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με πλήρες ή μερικό μεταβολικό σύνδρομο, αύξηση των δεικτών του οξειδωτικού stress και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητάς, 52
- Περιπτώσεων γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009 εντόπιση με τα Rapid tests, 102
- Πολυμέσα στην ιατρική εκπαίδευση, 251
- Πολυτραυματίας, προνοσοκομειακή φροντίδα – αντιμετώπιση στο ΤΕΠ, 71
- Προγράμματος άσκησης, εξειδικευμένου, η επίδραση σε γυναίκες που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, 202
- Προνοσοκομειακή φροντίδα πολυτραυματία, αντιμετώπιση στο ΤΕΠ, 71
- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε νοσηλευόμενους ασθενείς, διαστρωμάτωση κινδύνου, 11
- Σισπλατίνης ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακό επιποματισμό, 46
- Συνδυασμένης (γενικής και επισκληρίδιας) αναισθησίας πλεονεκτήματα έναντι της γενικής στις λαμπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές, 61
- Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια σε νεαρή γυναίκα, με νόσο Kikuchi-Fujimoto, 216
- Τροφίμων βιολειτουργικών ο ρόλος στην υγεία, 233
- Φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου προφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς, διαστρωμάτωση κινδύνου, 11
- Φυσικής των πολύπλοκων συστημάτων επίδραση στη βιο-ιατρική έρευνα, 107
- Χημειοθεραπεία ενδοπερικαρδιακή με σισπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και καρδιακό επιποματισμό, 46



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

---

- ΑΓΑΠΙΔΟΥ Α., 259  
ΒΑΒΙΛΗΣ Θ., 233  
ΒΑΓΡΟΠΟΥΛΟΣ Ι., 259  
ΒΑΛΕΡΗ Ρ., 46  
ΒΕΝΙΖΕΛΟΣ Ι., 216  
ΒΟΛΑΚΛΗΣ Κ., 202  
  
ΓΕΡΑΣΙΜΙΔΗΣ Θ., 61  
ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Ι., 61  
ΓΚΙΟΥΛΑ Γ., 102  
ΓΟΥΡΙΔΟΥ Ε., 216  
ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΣ Φ., 195  
ΓΡΟΣΟΜΑΝΙΔΗΣ Β., 61  
  
ΔΑΙΟΥ Α., 102  
ΔΟΥΔΑ Ε., 202  
  
ΕΞΗΝΤΑΡΗ Μ., 102  
  
ΖΩΗΣ Χ., 202  
  
ΗΛΙΑΔΗΣ Σ., 52  
ΗΛΟΝΙΔΗΣ Γ., 46, 85, 216  
  
ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ Μ., 37  
  
ΚΑΛΙΝΔΕΡΗ Κ., 225  
ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN Χ., 52  
ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ-ΤΣΑΚΑΛΙΔΟΥ Φ., 37  
ΚΑΠΕΤΑΝΙΟΣ Δ., 184  
ΚΑΠΠΟΣ Ν., 102  
ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ Δ., 210  
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Ι.Μ., 52  
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ., 52  
ΚΑΡΑΜΠΑΤΑΚΗΣ Β., 251  
ΚΑΡΑΝΑΣΤΑΣΗΣ Γ., 202  
ΚΑΨΑΛΗΣ Π., 102  
ΚΙΝΤΙΡΑΚΗ Ε., 210  
ΚΟΤΑΝΙΔΗΣ Χ., 102  
  
ΚΟΥΪΔΗ Ε., 242  
ΚΟΥΚΟΥΡΑΚΗΣ Μ., 202  
ΚΟΥΡΚΟΥΜΠΑΣ Β., 202  
ΚΟΥΤΛΙΑΝΟΣ Ν., 242  
ΚΡΑΣΣΑΣ Γ., 175  
ΚΡΙΤΗΣ Α., 184  
  
ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ Δ. Π., 107  
ΛΑΦΑΡΑΣ Χ., 11, 46  
  
ΜΑΓΙΑΚΟΥ Α.Α., 52  
ΜΑΛΙΣΙΟΒΑΣ Ν., 102  
ΜΑΝΔΑΛΑ Ε., 11, 46, 216  
ΜΗΛΙΩΝΗΣ Γ., 202  
ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ Γ., 267  
ΜΠΑΛΤΣΗΣ Δ., 210  
ΜΠΑΡΜΕΤΑΚΗΣ Ν., 46  
ΜΠΙΣΧΙΝΙΩΤΗΣ Θ., 46  
ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗΣ Γ., 85, 161, 216  
  
ΝΑΣΙΟΥΔΗΣ Δ., 102  
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Χ., 161  
ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Χ., 216  
  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ Κ., 251  
  
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ., 19  
ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ Ι., 52  
ΠΑΡΛΑΠΑΝΗ Ε., 175  
ΠΑΤΑΚΑ Α., 5  
ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ Π., 52  
ΠΕΣΙΡΙΔΟΥ Κ., 267  
ΠΙΠΗΣ Π., 267  
ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Δ., 46  
ΠΡΑΤΣΙΔΟΥ-ΓΚΕΡΤΣΗ Π., 37  
ΠΤΣΗ Ε., 242  
  
ΣΑΚΚΑΣ Η., 28  
ΣΙΑΤΡΑΣ Θ., 19  
ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ Α., 61

ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Ε., 61  
ΣΙΩΝ Μ., 210  
ΣΠΑΣΗΣ Α., 202  
ΣΠΟΥΛΟΥ Β., 37  
ΣΧΙΝΑ Μ., 267

ΤΑΚΟΥ Α., 267  
ΤΖΙΑΜΟΥΡΤΑΣ Α., 233  
ΤΟΚΜΑΚΙΔΗΣ Σ., 202  
ΤΡΑΧΑΝΑ Μ., 37  
ΤΡΙΤΣΩΝΗ Μ., 37

ΤΣΑΚΑΝΙΚΑΣ Α., 267  
ΤΣΑΝΤΗΛΑΣ Δ., 61  
ΤΣΙΟΤΣΙΑ Ε., 210  
ΤΣΟΛΠΑΚΗΣ Α., 61

ΦΑΡΜΑΚΗ Ε., 37  
ΦΙΔΑΝΗ Σ., 225  
ΦΟΥΝΤΑΡΛΗΣ Α., 102  
ΦΥΝΤΑΝΙΔΟΥ Β., 71

ΧΑΤΖΗΛΕΟΝΤΗΣ Κ., 259  
ΧΡΟΥΣΟΣ Γ.Π., 52

## *Ευχαριστίες*

Στην επιλογή των εργασιών που δημοσιεύθηκαν στα τεύχη του 2010 βοήθησαν ουσιαστικά οι ακόλουθοι κριτές:

Ευδοξία Δίζα-Ματαυτσή  
Μάγδα Τσολάκη  
Αστέριος Δεληγιάννης  
Δημήτριος Καραμήτσος  
Νικόλαος Γρηγοριάδης  
Δημήτριος Παπαδημητρίου  
Γεώργιος Καπετάνος

Νόρμα Βαβάτση-Χρηστάκη  
Ιωάννης Τριαντόπουλος  
Κωνσταντίνος Αρβανιτάκης  
Κυριάκος Ψαρράκος  
Νικόλαος Μαλισιόβας  
Δημήτριος Βαβίλης  
Γεώργιος Γιαννόγλου

Η Επιτροπή Συντάξεως τους ευχαριστεί θερμά.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

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

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Helliniki Iatriki



# Ελληνική Ιατρική

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

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

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

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

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

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

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

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