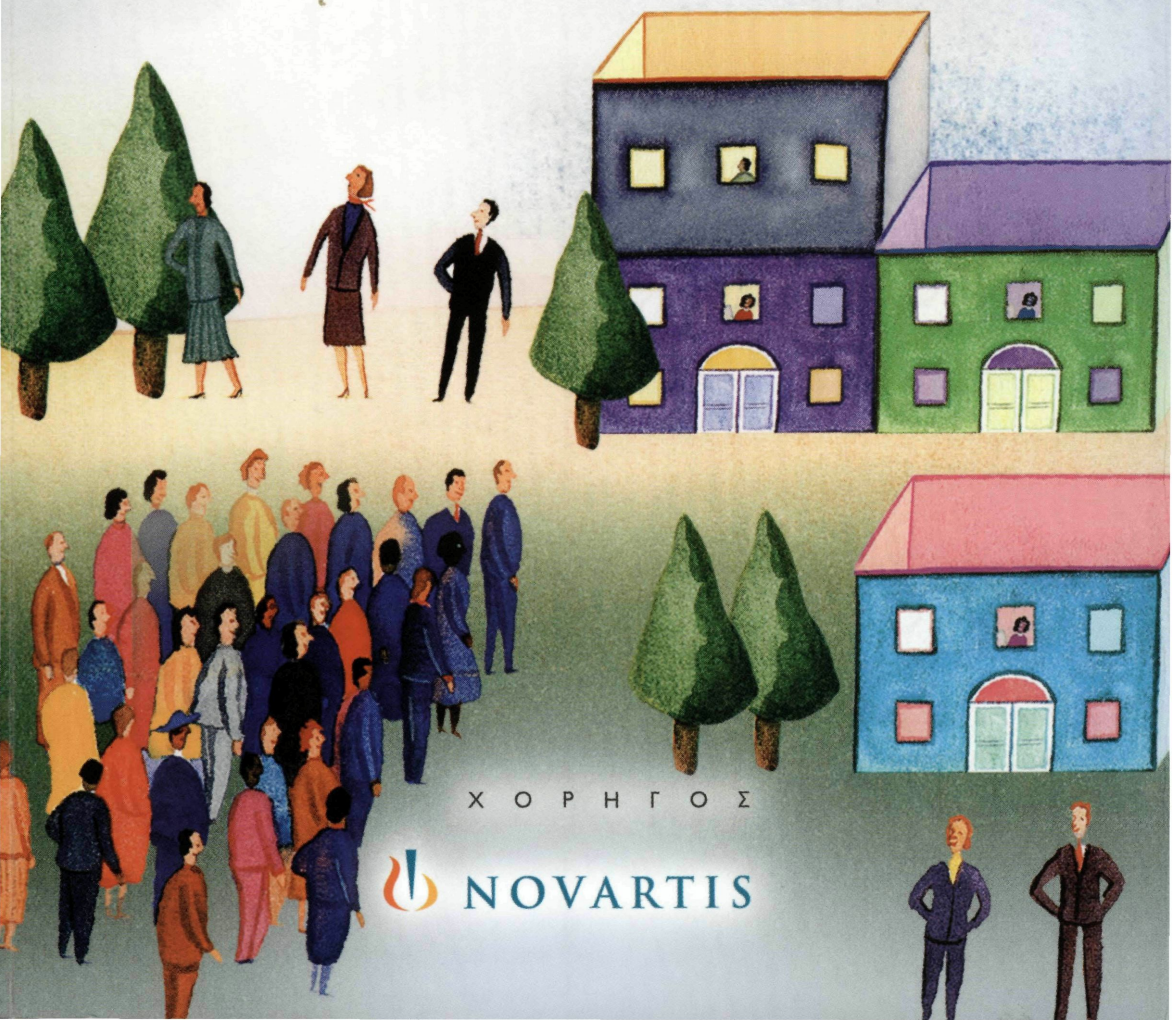




ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

# Κοινωνία & Υγεία III



Χ Ο Ρ Η Γ Ο Σ

 NOVARTIS





---

Στο πλαίσιο του προγράμματος των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ», το ΕΙΕ διοργανώνει κύκλους ομιλιών, με στόχο την παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών, καθώς και την προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας.



## ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ III

*Από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή*



ISBN: 960-7998-26-X

© Copyright 2004, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)

Υπεύθυνη του Προγράμματος των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων  
«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» και

επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Γραμματικοπούλου

Τηλ.: 210 72 73 501, Fax: 210 72 46 618, e-mail: [gamma@eie.gr](mailto:gamma@eie.gr)

Σχεδίαση, παραγωγή:

S&P ADVERTISING

Ασκληπιού 154, 114 71 Αθήνα

Τηλ.: 210 64 62 716, Fax: 210 64 52 570

e-mail: [central@spad.gr](mailto:central@spad.gr), [www.spad.gr](http://www.spad.gr)



# ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ III

*Από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή*



**ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ**

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ









Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, συνεχίζοντας την παράδοση της προσφοράς και της συμβολής στην ανάπτυξη της πνευματικής ζωής του τόπου μας, οργάνωσε για άλλη μια φορά κατά την περίοδο 2003-2004 τις καθιερωμένες πλέον Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ».

Η παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών, καθώς και η προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας εξακολουθούν να αποτελούν τα κύρια καθοδηγητικά κριτήρια και τον στόχο των διαλέξεων, που εντάσσονται στο Μορφωτικό Πρόγραμμα του ΕΙΕ.

Με αυτές τις προϋποθέσεις θεωρήθηκε σκόπιμο να συνεχιστεί και αυτή τη χρονιά ο κύκλος «**ΚΟΙΝΩΝΙΑ και ΥΓΕΙΑ**», καθώς η σταθερή και έγκυρη ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας και του ευρύτερου κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα αποδείχτηκε ιδιαίτερα σημαντική από την έκδηλη και άμεση ανταπόκριση και τη θερμή υποδοχή του κόσμου κατά τους προηγούμενους ομώνυμους κύκλους. Για τον λόγο αυτό στο νέο πρόγραμμα της χρονιάς αυτής συμπεριλήφθηκε και πάλι ο κύκλος «**ΚΟΙΝΩΝΙΑ και ΥΓΕΙΑ**» με τον υπότιτλο όμως: **Από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή**, καθώς αποσκοπεί να αναδείξει την προσφορά και συμβολή της βασικής βιοϊατρικής έρευνας στην πρόληψη ή και θεραπεία των νόσων.

Η θεματολογία του παρόντος κύκλου, ο οποίος πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος, καλύπτει ποικίλους θεματικούς άξονες από τον χώρο της Ιατρικής και της Βιολογίας, όπως: γήρανση και ευ ζην, ρύπανση του αέρα και υγεία, επιδημίες λοιμώδους αιτιολογίας στη σύγχρονη εποχή, αυτοάνοσα νοσήματα, έξυπνα φάρμακα και λειτουργικά τρόφιμα.

Στις εισηγήσεις τους οι ομιλητές καταδεικνύουν την άρρητη συνεργασία μεταξύ της έρευνας που διεξάγεται στο εργαστήριο και της αξιοποίησης των ερευνητικών αυτών αποτελεσμάτων από τον κλινικό γιατρό.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα των είκοσι διαλέξεων του κύκλου αυτού. Στο τέλος των ομιλιών, οι οποίες έγιναν στο Αμφιθέατρο «Λεωνίδας Ζέρβας» του ΕΙΕ κατά το διάστημα από 11 Νοεμβρίου έως 16 Δεκεμβρίου 2003, ακολουθούσε διαλογική συζήτηση μεταξύ ομιλητών και κοινού.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών επιθυμεί και από τη θέση αυτή να ευχαριστήσει τους ομιλητές και όλους όσοι συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση της σειράς των ομιλιών. Ειδικότερα τον Διευθυντή του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος, καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σέκερη, για τη συμμετοχή του και την πολύτιμη συμβολή του στον σχεδιασμό της σειράς αυτής.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλουμε να απευθύνουμε στην χορηγό Εταιρεία Novartis Hellas ΑΕΒΕ, και ειδικότερα στους κ. Michael Pluess, Πρόεδρο και Κωνσταντίνο Μανόπουλο, Διευθυντή Επικοινωνίας για την άμεση υποστήριξή τους και την άφογη συνεργασία μας, αλλά κυρίως για την ευαισθησία που επιδεικνύουν στηρίζοντας το συγκεκριμένο πρόγραμμα.

**Ελένη Γραμματικοπούλου**  
Υπεύθυνη Προγράμματος Μορφωτικών  
Εκδηλώσεων «Επιστήμης Κοινωνία»

# Περιεχόμενα

11 Νοεμβρίου 2003

Εισηγήσεις των κ. Κωνσταντίνου Σέκερη  
και Michael F. Pluess 9

**Γήρανση: κατακτώντας το ευ ζην**

Ευστάθιος Γκόνοσ  
*Τα γενετικά αίτια της γήρανης και της μακροβιότητας* 17

Κίμων Βολίκας  
*Ανθρώπινη μακροβιότητα* 25

Νικόλαος Παπαναγιώτου  
*Η διαγνωστική προσέγγιση των ανοιών* 33

18 Νοεμβρίου 2003

**Ρύπανση του αέρα και υγεία**

Σωτήρης Κυρτόπουλος  
*Ρύπανση του αέρα και υγεία* 51

Αντώνης Ρασιδάκης  
*Καρκίνος του πνεύμονα:  
προοπτικές έγκαιρης διάγνωσης* 71

Μαρία Μποτσιβάλη  
*Από την έρευνα στην πολιτική: η νομοθεσία για την  
αέρια ρύπανση και η προστασία της δημόσιας υγείας* 81

25 Νοεμβρίου 2003

**Επιδημίες λοιμώδους αιτιολογίας στη σύγχρονη εποχή**  
**Αλκιβιάδης Βατόπουλος**

*Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό  
άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας* 95

Ιωάννης Κοσμίδης  
*Λοιμώσεις: κίνδυνοι και προφυλάξεις* 109



**2 Δεκεμβρίου 2003**

**Αυτοάνοσα Συστηματικά Ρευματικά Νοσήματα: ερωτήσεις-απαντήσεις**

**Χ.Μ. Μουτσόπουλος**

*Τι είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα* 121

**Φ.Ν. Σκοπούλη**

*Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος: το πρότυπο των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων* 127

**Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλος**

*Συστηματικό σκληρόδερμα* 133

**Μ.Ν. Μανουσάκης**

*Ρευματοειδής αρθρίτιδα* 139

**Α.Γ. Τσιούφας**

*Σύνδρομο Sjogren: αυτοάνοση επιθηλιΐτιδα* 151

**9 Δεκεμβρίου 2003**

**Έξυπνα Φάρμακα**

**Αλέξανδρος Πίντζας**

*Η συμβολή της Γενωμικής στη δημιουργία νέων φαρμάκων* 159

**Σπύρος Λιναρδόπουλος**

*Έξυπνα φάρμακα στον καρκίνο* 163

**Δημήτρης Δ. Λεωνίδας**

*Ορθολογιστικός σχεδιασμός νέων υπογλυκαιμικών φαρμάκων* 173

**Παρασκευάς Χριστακόπουλος**

*Η εκλογίκευση της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II* 181

**16 Δεκεμβρίου 2003**

**Λειτουργικά Τρόφιμα**

**Θεόδωρος Σωτηρούδης**

*Ελεύθερες ρίζες, αντιοξειδωτικά και υγεία* 207

**Κωνσταντίνα Τζιά**

*Λειτουργικά τρόφιμα: τεχνολογία, προοπτικές, χρήσεις* 227

**Δημήτρης Κρεμασινός**

*Καρδιοπαθής και διατροφή* 245

# Εισαγωγή

Σύντομη εισήγηση από τον ομοτ. καθηγητή  
κ. Κωνσταντίνο Σέκερη

*Διευθυντή IBEB/EIE*

Κυρίες και Κύριοι,

Εκ μέρους του Προέδρου του ΕΙΕ καθηγητή κ. Πάνου Παπαγιαννακόπουλου και του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, σας καλωσορίζω στην αρχή της νέας αυτής σειράς των ομιλιών «Κοινωνία και Υγεία III», η οποία στοχεύει, όπως και τα προηγούμενα χρόνια, σταθερά στην ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας και του κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα.

Ο παρών κύκλος, με τον υπότιτλο «*Από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή*», αποσκοπεί να αναδείξει την προσφορά της βασικής βιοϊατρικής έρευνας στην κλινική πράξη, παραθέτοντας συγκεκριμένα παραδείγματα παθήσεων, των οποίων η αιτιοπαθογένεια και η θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν ιδιαίτερος ωφεληθεί από τα ερευνητικά επιτεύγματα. Με άλλα λόγια, θέλει να δείξει πώς από τη βασική έρευνα, δηλαδή από το εργαστήριο, φτάνουμε στην αξιοποίηση αυτών των αποτελεσμάτων και πώς ο κλινικός γιατρός αντλεί τις γνώσεις αυτές και τις αξιοποιεί στην κλινική πράξη. Σε μια εποχή όπου το κύριο ζητούμενο είναι το γρήγορο κέρδος –συνήθως επιφανειακό και πρόσκαιρο– οι διακεκριμένοι προσκεκλημένοι ερευνητές εστιάζουν στην ουσία της εις βάθος μακροχρόνιας ερευνητικής προσπάθειας, μέσω της οποίας επιτυγχάνεται και διασφαλίζεται η πρόληψη και η θεραπεία της νόσου.

Η θεματολογία του παρόντος κύκλου είναι ευρύτατη και καλύπτει τη σχέση γονιδίων και γήρανσης, τη διατροφή και τις επιπτώσεις της στις καρδιακές παθήσεις, την αξιοποίηση μοριακών μηχανισμών για την ανάπτυξη αντικαρκινικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων, τις μοριακές διαταραχές λόγω της αέριας ρύπανσης και τη σχέση τους με τον καρκίνο, τους κινδύνους από γνωστούς και νεοεμφανιζόμενους ιούς και τη μοριακή παθοφυσιολογία για την κλινική εικόνα των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Οι επιστημονικές εισηγήσεις καλύπτονται από ερευνητές που προέρχονται κατά πλειοψηφία από το Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB) του ΕΙΕ, οι οποίοι θα αναφερθούν στα πρόσφατα ερευνητικά τους αποτελέσματα στους συγκεκριμένους τομείς και από κλινικούς ιατρούς που συνδυάζουν αντίστοιχη κλινική και ερευνητική δραστηριότητα. Και εδώ θα ήθελα να τονίσω ότι στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών διεξάγεται βασική έρευνα στους τομείς της Βιοϊατρικής, της Χημείας και της Φυσικής με αποτέλεσμα να έχουμε μία δεξαμενή από ομιλητές επιπέδου οι οποίοι δεν κατέχουν την επιστημονική γνώση μέσω της μελέτης αλλά μέσω της έρευνας που οι ίδιοι κάνουν. Επομένως οι ίδιοι παράγουν γνώση, και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό.

Είμαστε ευτυχείς που για τρίτη συνεχή χρονιά συνεχίζουμε τη συνεργασία μας με τη Φαρμακευτική Εταιρεία Novartis Hellas. Δεν φοβόμαστε τις φαρμακευτικές εταιρίες και δεν νομίζουμε ότι οι φαρμακευτικές εταιρίες «ρουφούν» το αίμα του λαού. Έχουμε την αντίθετη γνώμη. Οι φαρμακευτικές εταιρίες ασκούν και κοινωνικό έργο. Όλοι ψάχνουμε να βρούμε το φάρμακο για τον καρκίνο ή για άλλες λιγότερο ή περισσότερο θανατηφόρες ασθένειες και όταν αυτό βγει –το οποίο για να βγει στοιχίζει 250-300 εκατομμύρια δολάρια– καιρόμαστε και τρέχουμε να το πάρουμε. Υπάρχουν καλοί και κακοί παντού. Υπάρχουν καλοί βιομήχανοι και κακοί βιομήχανοι, όπως υπάρχουν καλοί αθλοφόροι και κακοί αθλοφόροι.

Εμείς έχουμε την τύχη να έχουμε επιλέξει την Novartis –όπως και η Novartis επέλεξε εμάς– για να συνεργαστούμε με στόχο τη διάχυση της πληροφορίας, γιατί θεωρήσαμε ότι είμαστε συμβατοί, ότι έχουμε τα ίδια ιδανικά

και τις ίδιες τελικές απολήξεις. Θέλουμε να διαδώσουμε την πληροφορία για το καλό της υγείας των πολιτών της χώρας μας.

Αφού ευχαριστήσω τους ομιλητές που αποδέχτηκαν την πρόσκλησή μας, άλλωστε είναι όλοι αγαπτηοί και καταξιωμένοι συνάδελφοι είτε μέσα από το Ινστιτούτο είτε μέσα από το Πανεπιστήμιο, θα ήθελα να καλέσω τον Πρόεδρο της Εταιρείας Novartis, κύριο Michael Pluess για να ακούσουμε και τη δική του εκδοχή για το πώς μας βλέπει η εταιρεία, αφού βεβαίως τον ευχαριστήσω και πάλι για την πολύτιμη συμβολή του. Επίσης θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Διευθυντή Επικοινωνίας της Novartis, κύριο Κώστα Μανόπουλο για τη θερμή του υποστήριξη και αμέριστη συμπαράσταση για την πραγματοποίηση του παρόντος κύκλου.





Σύντομη εισήγηση από τον Πρόεδρο  
και Διευθύνοντα Σύμβουλο της NOVARTIS (HELLAS)  
κ. Michael F. Pluess

Αξιότιμε Καθηγητή κύριε Σέκερη,  
Αξιότιμε Πρόεδρε του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών  
Καθηγητή κύριε Παπαγιαννακόπουλε,  
Αξιότιμοι Καθηγητές και Ομιλητές  
Κυρίες και κύριοι, Καλησπέρα σας

Είμαι πάρα πολύ χαρούμενος που για τρίτη συνεχή χρονιά δίνεται η ευκαιρία στην εταιρία μου, την Novartis, να υποστηρίξει αυτή τη σειρά των μορφωτικών εκδηλώσεων με θέμα, «Κοινωνία και Υγεία».

Κυρίες και κύριοι: Η Υγεία δεν έχει τιμή αλλά έχει ένα κόστος!

Θα μου επιτρέψετε να εκφράσω μία υπόνοια που έχω: Παρά τα βαθιά αισθήματα που όλοι μας έχουμε ως πολίτες που ζούμε στην Ελλάδα, για το σύστημα φροντίδας της υγείας, η κυβέρνηση θα πρέπει να δουλέψει σκληρά και γρήγορα για να φέρει τις απαιτούμενες βελτιώσεις στο τωρινό σύστημα.

Το συνολικό κόστος για την υγεία το έτος 2000 ήταν της τάξεως του 9,1% του ακαθάριστου εγχωρίου προϊόντος. Αυτό το νούμερο είναι μικρότερο του ευρωπαϊκού μέσου όρου, αλλά αναπτύσσεται πολύ γρήγορα. Ακόμα και σήμερα, το μεγαλύτερο μέρος του προϋπολογισμού της υγείας προέρχεται από τον κεντρικό προϋπολογισμό της κυβέρνησης και γενικότερα από τα φορολογικά έσοδα. Το έτος 2000 έφτασε το 5,2% του ακαθάριστου εγχωρίου προϊόντος. Γι' αυτόν τον λόγο, πρέπει επίσης να δούμε ότι το μέρος του προϋπολογισμού που προέρχεται από ιδιωτικές πηγές μεγαλώνει ακόμα

γρηγορότερα και έφτασε το έτος 2000 το 3,9% του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος, περισσότερο από 43%.

Η υγεία μας κοστίζει περισσότερο και θα καταλάβει ακόμα μεγαλύτερο κομμάτι από τους μισθούς και τα εισοδήματά μας.

Είναι αυτό το αποτέλεσμα ενός γηράσκοντος πληθυσμού μόνο; Κοιπάζοντας τα νούμερα της Ελληνικής Εθνικής Στατιστικής Εταιρείας, βλέπουμε ότι οι άνθρωποι με ηλικία 65 ετών και πάνω, αντιπροσώπευαν το 1971 το 10,9% του συνολικού ελληνικού πληθυσμού ενώ το έτος 2001 ήδη αντιπροσώπευαν το 18,5%.

Αλλά η αύξηση του κόστους της υγείας δεν οφείλεται μόνο στις δημογραφικές αλλαγές. Οφείλεται επίσης στον τρόπο ζωής μας και ακόμα περισσότερο σε μία εσωτερική μας επιθυμία για αθανασία. Θέλουμε να διατηρήσουμε την ομορφιά, την καλή κατάσταση, την ποιότητα ζωής. Όλα αυτά μαζί μάς οδηγούν στο να χρησιμοποιούμε περισσότερο τις νέες τεχνολογίες για την υγεία, τα νέα προϊόντα και να επιθυμούμε να μοιραζόμαστε τη γνώση. Αυτό δεν είναι λάθος, είναι μία βασική αρχή του πολιτισμού μας.

Αλλά αυτό που απαιτείται είναι να μπορούμε να μιλάμε για όλα τα θέματα που αφορούν την κοινωνία και την υγεία. Πρέπει να μοιραζόμαστε την πληροφορία για την έρευνα και τις εξελίξεις. Ένας από τους στόχους αυτών των πολύ σημαντικών μορφωτικών εκδηλώσεων που ξεκινούν απόψε, στη χειμερινή περίοδο του 2003-2004, είναι ακριβώς η ανταλλαγή πληροφοριών και γνώσεων.

Είμαι σίγουρος ότι όλοι μας θα απολαύσουμε πολύ ενδιαφέρουσες παρουσιάσεις. Θέλω ακόμα να εκφράσω τον θαυμασμό και την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους ομιλητές που δέχθηκαν να μοιραστούν μαζί μας τις απόψεις τους και το ερευνητικό τους έργο.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Πρόεδρο του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών Καθηγητή κύριο Παπαγιαννακόπουλο, τον Καθηγητή κύριο Σέκερη για την αγάπη και τον ενθουσιασμό που δείχνει για την πραγματοποίηση αυτών των εκδηλώσεων, καθώς επίσης και την κυρία Γραμματικοπούλου για την όπως πάντα εξαιρετική οργάνωση!

Σας ευχαριστώ πολύ.

# ΓΗΡΑΝΣΗ: ΚΑΤΑΚΤΩΝΤΑΣ ΤΟ ΕΥ ΖΗΝ

Κείμενα των:

*Ευστάθιου Γκόνου*

*Κίμωνα Βολίκα*

*Νικόλαου Παπαναγιώτου*





# Τα γενετικά αίτια της γήρανσης και της μακροβιότητας

Ευστάθιος Γκόνος

*Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών  
Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*



ας καλωσορίζω κι εγώ με τη σειρά μου. Ξεκινάμε έναν κύκλο που αφορά τη ζωή, που αφορά την υγεία μας, προσπαθώντας να εμβαθύνουμε σε ένα βιολογικό αναπόφευκτο φυσιολογικό φαινόμενο που είναι η γήρανση. Και φυσικά τα βασικά ερωτήματα τα οποία τίθενται θα μπορούσαν να είναι και φιλοσοφικά, για παράδειγμα τι είναι ζωή; Γιατί πεθαίνουμε; Γιατί γηράσκουμε; Θα μπορούσαμε να είμαστε αθάνατοι;

Θέλω να πω εξαρχής ότι η παιδεία που έχουμε πάρει από την αρχαία Ελλάδα έγκειται στο ότι αν θέλουμε να καταλάβουμε το σύμπαν, αν θέλουμε να καταλάβουμε τι είναι ζωή, πρέπει να καταλάβουμε τους νόμους, τους φυσικούς νόμους που διέπουν όλα αυτά τα φαινόμενα.

Για να κατανοήσουμε λοιπόν το τι είναι ζωή, πρέπει να καταλάβουμε τη βιολογία, πώς λειτουργεί το ακρογωνιαίο λιθαράκι της ζωής που είναι το κύτταρο. Θα ξεκινήσω αυτή τη διάλεξη, ακριβώς μιλώντας για το πώς κανείς μπορεί να μελετήσει κύτταρα, κύτταρα τα οποία έχουμε απομονώσει από τον άνθρωπο, για παράδειγμα από την επιδερμίδα και να δούμε τα διάφορα χαρακτηριστικά τους.

Ξέρουμε λοιπόν ότι αν απομονώσουμε κύτταρα από ένα ζωντανό οργανισμό, επιδερμικά κύτταρα, αυτά για παράδειγμα διατηρούν ένα δεδομένο πολλαπλασιαστικό δυναμικό. Συγκεκριμένα σε εργαστηριακές συνθήκες, σε συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας, τα συγκεκριμένα κύτταρα θα πολλαπλασιαστούν για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και μετά θα γεράσουν, θα πάψουν να πολλαπλασιάζονται.

Τα νεαρά κύτταρα είναι υγιή και επιμήκη. Η κυτταροκαλλιέργειά μας θα είναι γεμάτη από κύτταρα. Έμμεσο δείγμα ότι αυτά τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται. Στις ίδιες πειραματικές συνθήκες τα γηρασμένα κύτταρα δεν είναι τόσο υγιή σε σχέση με τα αντίστοιχα νεαρά, καθότι έχουν αποκτήσει πεπλατυσμένο ακανόνιστο σχήμα και έχουν μια σειρά από διαφορετικά βιοχημικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα συνοδεύτηκαν από την παρατήρηση ότι αν απομονώσουμε κύτταρα από διάφορους ζωντανούς οργανισμούς και προβάλλουμε το πολλαπλασιαστικό δυναμικό τους σε σχέση με το μέγιστο προσδόκιμο ζωής του είδους, υπάρχει σχεδόν μια αμφίδρομη σχέση. Με άλλα λόγια αν απομονώσουμε για παράδειγμα επιδερμικά κύτταρα από τον άνθρωπο αυτά σε εργαστηριακές συνθήκες διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται πολύ περισσότερο, για παράδειγμα από αυτά των τρωκτικών, τα οποία όλοι μας ξέρουμε ότι ζουν πολύ λιγότερο. Ακριβώς αυτού του είδους η συσχέτιση όπως προέκυψε από πειράματα της δεκαετίας του '80 έδειξε ότι αυτές οι εργαστηριακές συνθήκες πραγματικά αντιπροσώπευαν το φαινόμενο της γήρανσης σε εργαστηριακές, σε κυτταρολογικές συνθήκες.

Το δίλημμα στο οποίο καλούμαστε να απαντήσουμε είναι κατά πόσο η γήρανση και κατ' επέκταση η μακροβιότητα είναι γενετικά προκαθορισμένες διαδικασίες, ελέγχονται δηλαδή από το γενετικό μας υπόβαθρο ή αν είναι ένα τυχαίο γεγονός ή αν το περιβάλλον επιδρά επιπρόσθετα.

Υπάρχουν λοιπόν γονίδια γήρανσης; Αυτό είναι ένα από τα ερωτήματα τα οποία θέσαμε στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και πιστεύω ότι με επιτυχία το απα-

ντήσαμε. Πώς κανείς θα μπορούσε να απομονώσει τέτοια γονίδια; Θεωρητικά η απάντηση είναι απλή, πρακτικά είναι δύσκολη και επίπονη.

Μπορούμε να απομονώσουμε γενετικό υλικό από νεαρά κύτταρα και αντίστοιχα γενετικό υλικό από γερασμένα κύτταρα. Υπάρχει μια μεθοδολογία η οποία σήμερα καλύπτεται από τον όρο «λειτουργική γονιδιωματική» κατά την οποία μπορεί κανείς να συγκρίνει αυτούς τους δύο γενετικούς πληθυσμούς.

Κάνοντας με επιτυχία μια τέτοια σύγκριση απομονώσαμε ορισμένα γονίδια γήρανσης. Με βάση μελέτες που έχουμε κάνει εμείς οι ίδιοι και αρκετοί συνάδελφοι εκτός Ελλάδας, γνωρίζουμε ότι περίπου το μισό τοις εκατό του ανθρώπινου γενετικού υλικού αλλάζει τη λειτουργία του με τη γήρανση. Άρα με βάση τον υπολογισμό ότι ο άνθρωπος κωδικοποιεί περί τα 30.000 γονίδια, σήμερα γνωρίζουμε ότι περίπου 150 γονίδια λειτουργούν διαφορετικά, όταν το κύτταρο και ο οργανισμός γηράσκει. Άρα το φαινόμενο της γήρανσης σαφέστατα σχετίζεται με κάποια γενετική προδιάθεση. Αυτή όμως η γενετική προδιάθεση δεν αφορά ένα γονίδιο ή μια γονιδιακή οικογένεια. Άλλωστε οι λειτουργίες αυτών των γονιδίων είναι πολύ διαφορετικές η μια με την άλλη.

Απ' όλα αυτά τα γονίδια θα φέρω το παράδειγμα της Απολιποπρωτεΐνης J ή Κλαστερίνης το οποίο για συντομία θα ονομάζω ApoJ. Οι συνάδελφοι γνωρίζουν ότι οι λιποπρωτεΐνες είναι εκκρινόμενες πρωτεΐνες και κυκλοφορούν σε κάθε ανθρώπινο υγρό. Τα εκκρινόμενα επίπεδα της ApoJ στο αίμα αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, όπως προσδιορίσαμε στον ορό αίματος από φυσιολογικούς δότες διαφόρων ηλικιών. Επίσης βρήκαμε ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα της ApoJ σε μια σειρά από επιλεγόμενες γεροντολογικές νόσους, για παράδειγμα σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, έμφραγμα του μυοκαρδίου, χρόνια στεφανιαία νόσος κ.ο.κ.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι όταν εκθέταμε κύτταρα σε διάφορους τοξικούς παράγοντες, οξειδωτικά, υπεριώδη ακτινοβολία, φορείς οι οποίοι επάγουν βλάβη στο DNA, η ApoJ επαγόταν. Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε κίνδυνο, ένεκα έκθεσης σε κάποιον τοξικό παράγοντα, έχουμε επαγωγή του συγκεκρι-

μένου γονιδίου. Τι θα συμβεί, πώς θα αντιδράσει το κύτταρο, όταν τεχνηέντως αυξήσουμε τις ποσότητες από το εν λόγω μόριο;

Δημιουργήσαμε στο εργαστήριο κυτταρικούς πληθυσμούς που έχουν αυξημένα επίπεδα της AroJ. Αν λοιπόν εκθέσουμε αυτά τα κύτταρα σε μια σειρά από κυτταροτοξικούς παράγοντες, όπως τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, δοξεροβουσίνη και ταξόλη, διαπιστώνουμε ότι σε κύτταρα στα οποία υπερεκφράζεται η AroJ επιβιώνουν πολύ καλύτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα μητρικά κύτταρα. Συμπερασματικά συγκρίνοντας το γενετικό υλικό φυσιολογικών κυττάρων, νεαρών και γερασμένων, απομονώσαμε ένα γονίδιο, το οποίο όταν υπερεκφράζεται στα γερασμένα κύτταρα, λειτουργεί ως επιβιωτικός παράγοντας. Δηλαδή βοηθάει το κύτταρο να αμυνθεί και να αντιμετωπίσει μια σειρά από κυτταροτοξικούς παράγοντες, όταν έρθει σε επαφή μαζί τους. Όμως και τα καρκινικά κύτταρα κάνουν το ίδιο. Θέλω να επισημάνω το εξής: το κύτταρο δεν γνωρίζει αν είναι φυσιολογικό ή καρκινικό. Το κύτταρο όταν βρεθεί αντιμέτωπο με ένα κίνδυνο, θα προσπαθήσει να αμυνθεί. Έχοντας λοιπόν επίγνωση ότι τα καρκινικά κύτταρα όταν υπερεκφράζουν το εν λόγω μόριο, είναι πολύ πιο χημειοανθεκτικά εξετάσαμε το εξής: τι θα συμβεί αν σταματήσουμε, αν αποσιωπήσουμε τη λειτουργία αυτού του νέου επιβιωτικού παράγοντα που είχαμε απομονώσει στο εργαστήριο;

Εφαρμόσαμε με επιτυχία την τεχνολογία αποσιώπησης RNA προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε τη λειτουργία αυτού του γονιδίου σε καρκινικά κύτταρα. Αν εκθέσουμε καρκινικά κύτταρα, στα οποία η AroJ πλέον δεν λειτουργεί, σε γνωστά χημειοθεραπευτικά τότε πεθαίνουν πιο εύκολα. Αν δε συνδυάσουμε γνωστά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με την αποσιώπηση του γονιδίου, παρατηρούμε μια ακόμα μεγαλύτερη ανταπόκριση των καρκινικών κυττάρων στο να πεθαίνουν.

Έχουμε λοιπόν αναπτύξει αυτή την τεχνολογία, που σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά, μπορούμε πλέον να εφαρμόσουμε σε καρκινικά κύτταρα, ούτως ώστε αυτά σε εργαστηριακές συνθήκες, να γίνονται πιο ευάλωτα και να πεθαίνουν. Με ιδιαίτερη λύπη θέλω να πω ότι ενώ αυτή η συγκεκριμένη μεθοδολογία αναπτύχθηκε κατ' αποκλειστικότητα στο ΕΙΕ, τόσο το ΕΙΕ όσο και η



Πολιτεία, αλλά και οι ιδιωτικοί φορείς, είτε ένεκα αδυναμίας, είτε ένεκα αδιαφορίας, δεν χρηματοδοτούν τέτοιες ενέργειες. Πραγματικά είναι κρίμα ν' αναγκάζομαστε να πουλάμε αυτή τη γνώση σε εταιρίες της Αμερικής, προκειμένου να αναπτυχθεί αυτή η τεχνολογία, όταν τέτοιου είδους ευρήματα θα μπορούσαν να μείνουν στη χώρα μας και να αναπτυχθούν από την ελληνική πολιτεία και από τους ελληνικούς ιδιωτικούς φορείς.

Ας δούμε άλλο ένα παράδειγμα, το οποίο αφορά το πώς τελικά το περιβάλλον επηρεάζει την κυτταρική γήρανση. Αρκετές βιταμίνες είναι αντιοξειδωτικές και αποτρέπουν τη δράση οξειδωτικών τα οποία προκαλούν βλάβες είτε στο DNA είτε στις πρωτεΐνες. Είναι γνωστό ότι ο βασικός πρωτολυτικός μηχανισμός στο κύτταρο, είναι το πρωτεόσωμα, ένα μακρομόριο το οποίο είναι υπεύθυνο να απομακρύνει επιβλαβείς πρωτεΐνες.

Έχοντας λοιπόν υπόψη μας ότι ακριβώς οι επιβλαβείς, οξειδωμένες πρωτεΐνες απομακρύνονται μέσα απ' αυτό το μακρομόριο, μελετήσαμε το τι συμβαίνει στο πρωτεόσωμα κατά τη γήρανση. Αρχικά μελετήσαμε τη λειτουργία του πρωτεοσώματος σε νεαρά και γερασμένα κύτταρα. Σε γερασμένα κύτταρα το πρωτεόσωμα υπολειτουργεί σε σχέση με τα αντίστοιχα νεαρά. Αυτό έχει ως συνέπεια τη συσσώρευση οξειδωμένων επιβλαβών πρωτεϊνών σε γερασμένα κύτταρα.

Μελετήσαμε στη συνέχεια σε καθαρά γενετικό επίπεδο, το ποια γονίδια είναι υπεύθυνα για την ελαττωματική λειτουργία του βασικού πρωτολυτικού μηχανισμού του κυττάρου του πρωτεοσώματος με τη γήρανση. Διαπιστώσαμε ότι πράγματι με τη γήρανση, ένας από τους βασικούς μηχανισμούς απομάκρυνσης τοξικών μορίων δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο σε νεαρά κύτταρα. Και φυσικά το ερώτημα ήταν, τι θα συμβεί σε νεαρά κύτταρα αν το εν λόγω μακρομόριο ανασταλεί. Σ' αυτή την περίπτωση τα κύτταρα παύουν να πολλαπλασιάζονται και γηράσκουν.

Υπάρχουν τρόποι ώστε να παραμείνει αυτό το μακρομόριο ενεργό; Υπάρχουν δυο τρόποι. Ο γενετικός κατά τον οποίο εντοπίσαμε τα γονίδια, τα οποία ευθύνονται για την παραγωγή του πρωτεοσώματος και που όταν τα ενεργοποι-

ήσαμε αυτό είχε ως συνέπεια η λειτουργία του πρωτεοσώματος να αυξηθεί σε σχέση με αυτή των αντίστοιχων φυσιολογικών κυτάρων. Επιπρόσθετα, αν επιδράσουμε με μια σειρά από κυτταροτοξικούς παράγοντες, για παράδειγμα οξειδωτικά ή άλλα χημικά, τα κύτταρα, των οποίων έχουμε γενετικά ενεργοποιήσει το πρωτεόσωμα, επιβιώνουν πολύ καλύτερα, πολύ περισσότερο, σε σχέση με τα αντίστοιχα που δεν έχουν υποστεί αυτή τη γενετική ενεργοποίηση του ενζύμου.

Αυτά τα γενετικά πειράματα μάς βοηθούν στο να καταλάβουμε τη γενετική λειτουργία του πρωτεοσώματος σε εργαστηριακές συνθήκες. Φυσικά, το ζητούμενο είναι να απομονωθούν φυσικές ουσίες, οι οποίες ενδεχομένως να φέρουν αυτές τις ιδιότητες. Σ' αυτό το πλαίσιο συνεργαζόμαστε με την Φαρμακευτική Σχολή και τον Τομέα Βοτανικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Συγκεκριμένα, απομονώνονται ενεργά μόρια από ελληνικά φυτά, φυσικά προϊόντα, και ελέγχουμε τους προαναφερόμενους μοριακούς δείκτες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν αυτές οι ουσίες σε εργαστηριακές συνθήκες καθυστερούν το φαινόμενο της γήρανσης. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και πιθανόν σε λίγα χρόνια να είμαστε σε θέση να πούμε δημόσια ποιες είναι αυτές και ποια πραγματικά είναι η δράση τους.

Ολοκληρώνοντας, θα εστιάσουμε στο κατά πόσο η μακροβιότητα είναι γενετικά προκαθορισμένη. Τα τελευταία χρόνια συλλέξαμε δείγματα από Έλληνες υγιείς υπεραιώνobiους και έχοντας αυτές τις κυτταρικές τράπεζες, ελέγξαμε μια σειρά από βιολογικούς δείκτες και απομονώσαμε γονίδια, τα οποία πιθανόν να σχετίζονται με την μακροβιότητα. Διαπιστώσαμε πρωτίστως ότι υγιείς υπεραιώνobiοι φέρουν λειτουργικό πρωτεόσωμα. Επίσης, εφαρμόζοντας τεχνικές λειτουργικής γονιδιοματικής, έχουμε απομονώσει μια σειρά από γονίδια από υγιείς υπεραιώνobiους και επί του παρόντος αξιολογούμε τη λειτουργία τους και την ακριβή βιολογική τους σημασία.

Σε μερικούς μήνες θα ξεκινήσει ένα ιδιαίτερα φιλόδοξο ερευνητικό πρόγραμμα σε όλη την Ευρώπη κατά το οποίο θα ταυτοποιηθούν οι παράγοντες μακροβιότητας και επιτυχούς γήρανσης στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Προς τούτο, το ζητούμενο είναι, να απομονωθούν περίπου 3.000 δείγματα από

αδέλφια αμφότερα εν ζωή και άνω των 90 ετών. Αυτό το υλικό θα συλλεχθεί από έντεκα διαφορετικές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μια από τις οποίες είναι και η δική μας. Είναι ιδιαίτερα τιμητικό ότι επιλεγήκαμε ακριβώς γι' αυτό το έργο στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών στην Ελλάδα. Ως εκ τούτου θα αναλύσουμε το γονιδίωμα και εκ παραλλήλου θα βρούμε εκείνους τους παράγοντες από το περιβάλλον οι οποίοι, είτε θετικά, είτε αρνητικά, συντελούν στη μακροβιότητα και φυσικά θα μελετήσουμε πιθανές γεωγραφικές ιδιομορφίες.

Ολοκληρώνοντας, θέλω να τονίσω ότι το ζητούμενο, προσωπικά, αλλά και όλης της επιστημονικής κοινότητας που ερευνά σ' αυτό τον χώρο, είναι να προσθέσουμε ζωή στα χρόνια που θα ζήσουμε και όχι απαραίτητα χρόνια στη ζωή που θα ζήσουμε. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και ευελπιστώ ότι στο εγγύς μέλλον τόσο το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, όσο και η Πολιτεία, και οι ελληνικοί ιδιωτικοί φορείς θα γίνουν όχι μόνο αρωγοί, αλλά και χορηγοί αυτής της προσπάθειας. Απαιτείται από τους λιγοστούς πόρους να χρηματοδοτείται η βασική έρευνα ώστε και η χώρα μας να προβάλλεται διεθνώς και τελικά να προκύψουν κάποια προϊόντα, τα οποία μακροπρόθεσμα θα φέρουν οικονομικό όφελος γι' αυτούς οι οποίοι δεν θα διστάσουν να επενδύσουν.



# Ανθρώπινη μακροβιότητα

Κίμων Γ. Βολίκας

Ειδικός παθολόγος - Γηρίατρος  
Αναπλ. Δ/ντής Α' Παθολογικής Κλινικής  
251 Γ. Ν. Αεροπορίας

Από την αρχαιότητα απασχολεί τον άνθρωπο το μήκος της ζωής του. Ο Αριστοτέλης στο «Περί μακροβιότητας και βραχυβιότητας» κεφάλαιο, αναφέρει: «πρέπει νυν να εξετάσωμεν τας αιτίας διά τας οποίας άλλα μεν όντα είναι μακρόβια και άλλα βραχύβια και εν γένει τας αιτίας του μήκους και της βραχύτητας της ζωής» και θεωρεί ξεχωριστό ερώτημα το «αν είναι το αυτό ή είναι διάφορον το αίτιο εις τα φυτά και τα ζώα να είναι άλλα μεν μακρόβια, άλλα δε βραχύβια...» Δύο ερωτήματα τίθενται στο απόσπασμα: γιατί άλλα όντα ζουν περισσότερο και άλλα λιγότερο και γιατί σε όντα του ίδιου είδους υπάρχει διαφορά ως προς το μήκος της ζωής;

Μία άλλη διαπίστωση, είναι αυτή που διατυπώνεται στο *The Mount Sinai Journal of Medicine* vol. 70 no 1 Jan.2003,

«Φαίνεται πως ο μόνος διαθέσιμος τρόπος για να ζήσεις πολλά χρόνια είναι να γεράσεις».

Η μελέτη της γήρανσης από βιολογικής πλευράς παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες, λόγω της φύσης του αντικειμένου αλλά και εξαιτίας ορισμένων μεθοδολογικών προβλημάτων. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο φαίνεται

χρησιμότερο να αποφευχθεί αρχικά ένας ορισμός της γήρανης και να δοθεί στο τέλος, αφού προηγουμένως εξεταστούν οι προαναφερθείσες δυσκολίες.

Από τη στιγμή της γονιμοποίησης ενός ωαρίου, σε όλους τους ανώτερους ζωντανούς οργανισμούς, αρχίζει μία διαδικασία μεταβολών, η οποία οδηγεί αρχικά στη *σεξουαλική τους ανάπτυξη*. Στη συνέχεια ακολουθεί μία φάση διεργασιών που χαρακτηρίζονται κυρίως από ανάπτυξη των ήδη υπαρχόντων ικανοτήτων και δυνατοτήτων τους, η οποία είναι ευρέως γνωστή ως ωρίμανση. Τέλος, οι διαδικασίες όχι μόνο δεν χαρακτηρίζονται από την περαιτέρω ανάπτυξη των υπαρχόντων δυνατοτήτων, αλλά μάλλον από μείωση ή εκφυλισμό της δραστηριότητάς τους. Αυτό ονομάζεται γήρανη.

Η προσέγγιση αυτή, αν και γενικά αποδεκτή, δεν αντικατοπτρίζει απόλυτα τα συμβάντα. Το φαινόμενο της γήρανης δεν αρχίζει την ίδια χρονική στιγμή στα διάφορα όργανα και ιστούς. Σε μερικά είναι δυνατόν η ανατομική και λειτουργική έκπτωση να αρχίσει πριν ολοκληρωθεί η ωρίμανση άλλου μέρους του ίδιου οργανισμού. Η διαδικασία αυτή διαφέρει μεταξύ των ειδών αλλά και μεταξύ μελών του ίδιου είδους.

Η γήρανη καθορίζεται μόνο συμβατικά από πλευράς χρονικής έναρξης, ενώ αποδεικνύεται πως πρόκειται για ετερογενή και πολύπλοκη διαδικασία.

Παρά τις προαναφερθείσες δυσκολίες της μελέτης του φαινομένου, υπάρχουν μερικά *κοινά γενικά χαρακτηριστικά της γήρανης*:

- ▶ Η ετερογένεια
- ▶ Η ελάτωση σε ανατομικές και λειτουργικές μονάδες
- ▶ Η μειωμένη αντιδραστικότητα
- ▶ Η μειωμένη ικανότητα ανάκαμψης-ανάρρωσης
- ▶ Αυξημένη ευαισθησία στο ενδογενές και εξωγενές στρες
- ▶ Διαταραχές ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής ομοιοστασίας
- ▶ Μείωση της αναπαραγωγικής δραστηριότητας
- ▶ Αύξηση της πιθανότητας θανάτου με την πάροδο της ηλικίας

Αν και επικρατεί η άποψη πως όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί γερνούν, αξίζει να σημειωθεί πως η διαδικασία της γήρανσης έχει παρατηρηθεί μόνο στον άνθρωπο, στα οικιακά ζώα και σε ζώα υπό αιχμαλωσία, καθότι οι ασθένειες, η φόνευση από άλλα ζώα ή τον άνθρωπο και τυχαία γεγονότα στην άγρια κατάσταση, δεν έχουν επιτρέψει τη μελέτη της διαδικασίας γήρανσης σε πολλά είδη ζώων. Αξίζει να αναφερθεί πως μερικά είδη ζώων κατά τη διάρκεια της ζωής τους παρουσιάζουν διαρκή αύξηση του σώματός τους και δεν στάθηκε δυνατό να αποδειχθεί ότι γερνούν.

Φαίνεται πως η γήρανση είναι η μείωση των ανατομικών και λειτουργικών μονάδων του οργανισμού και πρόκειται για ένα εξαιρετικά ετερογενές φαινόμενο, τόσο από άτομο σε άτομο όσο και από όργανο σε όργανο του ίδιου οργανισμού. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να επεξηγήσουν το φαινόμενο.

Η γήρανση παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον, δεδομένου ότι επιτρέπει στον μελετητή να εμβαθύνει στους παράγοντες που συμμετέχουν και εποπεύουν τη διάρκεια της ζωής, αλλά και στις παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας, όπως ο καταρράκτης, η άνοια, οι όγκοι.

Η πληθώρα των θεωριών ερμηνείας της γήρανσης χρήζει ταξινόμησης.

### ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

Μεταξύ των πολλών θεωριών που αναπτύχθηκαν στην κατηγορία αυτή, επικρατέστερες είναι:

**A. Η υπόθεση του Orgel ή η θεωρία του λάθους.** Κατά τη θεωρία αυτή, η γήρανση είναι το αποτέλεσμα λαθών στη σύνθεση πρωτεϊνών, τόσο κατά τη φάση αντιγραφής (DNA-RNA) όσο και κατά τη φάση της μετάφρασης (RNA-πρωτεϊνών). Η πληροφορία που περιέχεται στο DNA θα μπορούσε να αλλοιωθεί από εξωγενείς παράγοντες, όπως ιονίζουσες ακτινοβολίες, χημικούς παράγοντες, μεταλλαξιογόνους παράγοντες, ελεύθερες ρίζες κ.λπ. Πολλά πειραματικά δεδομένα όμως δεν υποστηρίζουν την άποψη αυτή, δεδομένου ότι:



- » Δεν υπάρχουν διαφορές στη σειρά των αμινοξέων στις ζωικές πρωτεΐνες μεταξύ νέων-γηρασμένων οργανισμών.
- » Δεν αποδείχθηκε έλλειψη ή περίσσεια RNA στις προχωρημένες ηλικίες.
- » Τόσο η αντιγραφή όσο και η μετάφραση του DNA φαίνεται πως συνεχίζουν να είναι αποτελεσματικές ακόμα και σε προχωρημένες ηλικίες.

**Β. Η θεωρία της επιδιόρθωσης του DNA:** Κατά τη θεωρία αυτή, το DNA είναι δυνατόν να πάθει βλάβη από μία σειρά ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Τα κύτταρα διαθέτουν σειρά μηχανισμών για τη διόρθωση αυτών των βλαβών, προκειμένου να μην μετεγγραφούν στο RNA και μεταδοθούν στις πρωτεΐνες. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, σε ορισμένα είδη θηλαστικών βρέθηκε θετική συσχέτιση της ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA με τη μακροβιότητα. Αυτή η ικανότητα μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας οδηγώντας σε προοδευτική αύξηση του αριθμού των βλαβών-λαθών. Η υπόθεση αυτή δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί, αν και βάσιμη και φαίνεται ότι εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο μελέτης.

**Γ. Η θεωρία των διασταυρούμενων δεσμών:** Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, γήρανση και ασθένειες σχετιζόμενες με την ηλικία, είναι αποτέλεσμα διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ πρωτεϊνών και άλλων κυτταρικών μεγαλομορίων. Η θεωρία αυτή θα μπορούσε να ερμηνεύσει μερικά φαινόμενα που συνοδεύουν τη γήρανση, όπως για παράδειγμα τη γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών. Ο διαδοχικός σχηματισμός διασταυρούμενων δεσμών θα μπορούσε να ευθύνεται για τη θόλωση του φακού του οφθαλμού και την ανάπτυξη καταρράκτη, ή για ανάλογο φαινόμενο ανάμεσα σε γλυκοζυλιωμένες ανοσοσφαιρίνες και πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης του σπειράματος.

**Δ. Η θεωρία των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO):** Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που είναι μόρια, τμήματα μορίων ή άτομα, παράγονται κατά τον φυσιολογικό μεταβολισμό του οξυγόνου. Είναι εξαιρετικά δραστικές και εξυπηρετούν διάφορους ρόλους: μεταβολισμό λιπιδίων, κυτταρική αναπνοή, παραγωγή προσταγλαδινών και λευκοτριενίων, φαγοκυττάρωση, ανοσολογική απάντηση. Υπό κανονικές συνθήκες παράγονται σε μικρές

ποσότητες από το οξυγόνο που φτάνει στα κύτταρα. Είναι λοιπόν χρήσιμες στη φυσιολογική ωρίμανση και διαφοροποίηση των κυττάρων. Δυστυχώς, όμως, ως εξαιρετικά δραστικές μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές βλάβες στις κυτταρικές δομές, ιδίως αν υπερπαράγονται από πηγές είτε ενδογενείς (μυοκόνδρια, ενδοπλασματικό δίκτυο, κυτταρόπλασμα, βιολογικές μεμβράνες, λευκοκύτταρα), είτε εξωγενείς (ιονίζουσα ακτινοβολία, φως, ατμοσφαιρικούς ρυπαντές).

Μία άλλη ομάδα θεωριών, είναι οι *γενετικές θεωρίες*, ενώ προσπάθειες ερμηνείας του φαινομένου έχουν κατά καιρούς αναπτυχθεί και αφορούν εκτός από τα γονίδια, νευροενδοκρινικά αίτια, ανοσολογικά αίτια και άλλα, που οδηγούν στη γήρανση και τον θάνατο του κυττάρου.

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του '60 επικρατούσε η αντίληψη πως τα φυσιολογικά κύτταρα είναι δυνατόν να πολλαπλασιάζονται σε καλλιέργειες αιώνια και επομένως η γήρανση είναι διαδικασία που προέρχεται από εξωτερικούς παράγοντες και λίγο έχει να κάνει με ενδοκυτταρικά φαινόμενα (Kletsas, 2003).

Στη δεκαετία του '60 ο Hiflick απέρριψε αυτή τη θεώρηση, δείχνοντας πως φυσιολογικοί άνθρωποι ινοβλάστες, έχουν περιορισμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα (όριο Hiflick), πράγμα που επιβεβαιώθηκε και σε άλλα είδη κυττάρων. Ο σχεδόν σταθερός αριθμός μιτώσεων έδωσε την αίσθηση ύπαρξης ενός μωτικού «ρολογιού».

Στη δεκαετία του '90 άρχισαν να πιστεύουν πως το φαινόμενο του περιορισμένου αριθμού πολλαπλασιασμών των κυττάρων, οφείλεται στο «μάζεμα» του τελικού τμήματος των χρωμοσωμάτων, που λέγονται τελομερή, πράγμα το οποίο ισχύει μέχρι σήμερα. Τα τελομερή είναι DNA πρωτεϊνικές δομές στο τέλος των χρωμοσωμάτων, που περιέχουν χιλιάδες TTAGGG ακολουθίες (15-20kb, σε ανθρώπινα germ cells). Προστατεύουν ως διπλά «φρένα» το τέλος των χρωμοσωμάτων, από τελικοτελικά συγκολλητικά φαινόμενα μεταξύ τους.

Από επίσημα επιβεβαιωμένα στοιχεία, φαίνεται πως το όριο της ανθρώπινης ζωής είναι γύρω στα 120 έτη. Αποδεδειγμένα έζησαν ένας Ιάπωνας 120, μία Γαλλίδα 122 και μία Αλβανίδα 120 έτη.

Στο σημείο αυτό, εντοπίζουμε δύο παρατηρήσεις. Η πρώτη αφορά το ότι τα ανώτερα θηλαστικά, ένα από τα οποία είναι ο άνθρωπος, ζουν επτά φορές την ηλικία ενηλικιώσής τους. Ως ηλικία ενηλικίωσης θεωρείται η ηλικία στην οποία το σπέρμα ενός όντος καθίσταται γόνιμο. Για παράδειγμα, το άλογο ενηλικιώνεται στα τρία περίπου χρόνια, επί επτά, ζει περίπου εικοσιένα χρόνια. Η δεύτερη παρατήρηση είναι πως στη Γένεση, στο έκτο κεφάλαιο, αναφέρεται «...έσονται δε αι ημέραι αυτών εκατόν και είκοσι έτη.»

Το προσδόκιμο της διαβίωσης, δηλαδή το πόσο «προβλέπεται» να ζήσει κάποιος, διαφέρει κατά περιοχές της γης. Στην Ιαπωνία και τη Σιγκαπούρη είναι 80 έτη, στην Ιταλία, Αυστραλία, Καναδά, Ισλανδία, Σουηδία και Ελβετία είναι 79 έτη. Στις χώρες της Αφρικής είναι 45 έτη. Στις γυναίκες είναι μεγαλύτερο απ' ότι στους άντρες. Στις ανεπτυγμένες κοινωνίες ανέβηκε, δεδομένου ότι εξαφανίστηκαν οι μεγάλες επιδημίες, δεν υπάρχουν πόλεμοι με μεγάλες ανθρώπινες απώλειες, προχώρησε η πρόληψη και γενικότερα βελτιώθηκε το υγειονομικό και οικονομικό επίπεδο.

Όπως προέκυψε από ένα συνέδριο, το οποίο πραγματοποίησε στην Πίζα της Ιταλίας ο Καθηγητής Senin στις 16/2/2001, το φαινόμενο της γήρανσης είναι έντονο και ταχύ κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η ομάδα ηλικιών 60-80 διπλασιάστηκε τα τελευταία 50 χρόνια και οι άνω των 80 ετών τετραπλασιάστηκαν. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ομάδα των ατόμων 95 ετών και πάνω, οι αιωνόβιοι και υπεραιωνόβιοι. Αυτοί, αποτελούν και το μοντέλο μελέτης της μακροβιότητας. Ο Καθηγητής Abate και οι συνεργάτες του, σε μελέτη που πραγματοποίησαν, έδειξαν πως οι αιωνόβιοι στις ανεπτυγμένες κοινωνίες φτάνουν τους 10-12 ανά 100.000 κατοίκους, εκ των οποίων 20% βρίσκονται σε άριστη κατάσταση και 40% με προβλήματα μέτριας βαρύτητας.

Μία άλλη παρατήρηση είναι πως, σημειώνεται μείωση της ταχύτητας θνητότητας στις προχωρημένες ηλικίες και σε αυτό δόθηκε η ερμηνεία πως σε «μικρότερες» ηλικίες αποχωρούν τα πιο εύθραυστα άτομα.

Στα μακρόβια άτομα και τα άτομα εξαιρετικής μακροβιότητας, διαπιστώθηκε από μελέτες πως υπάρχουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως η μείωση της παρουσίας ορισμένων γονιδίων και η αύξηση της παρουσίας ορισμένων άλλων.

Για παράδειγμα, γενετικές μελέτες έδειξαν μείωση στις προχωρημένες ηλικίες του αρσΕ ε-4 αλληλίου. Το ε-2 αλληλίο αυξάνεται σε συχνότητα στα άτομα μεγάλης ηλικίας και ιδιαίτερα στα άτομα Καυκάσιας προέλευσης [*J. Am. Ger. Soc.* 50 (2002), 359-368]. Η μελέτη αυτή έγινε σε 70.000.000 άτομα ηλικίας 80 ετών και 200.000 άτομα ηλικίας 100 ετών. Η μελέτη αυτή έδειξε επίσης μείωση της ταχύτητας του δείκτη θνητότητας ως τα 105 χρόνια στους άνδρες και τα 107 στις γυναίκες και ακόμη μεγαλύτερη μείωση ως τα 110 χρόνια.

Άλλη μελέτη από την Italian Centenarian Study έδειξε εξαιρετικά χαμηλή συχνότητα του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (HLA)-DRw9 και αύξηση συχνότητας του DR1. Το ίδιο γενετικό προφίλ συνδυάζεται με αυτοάνοσα νοσήματα και νοσήματα ανοσοανεπάρκειας [*J. Am. Ger. Soc.* 50 (2002), 359-368].

Άλλες μελέτες έδειξαν συσχετισμό της μακροβιότητας με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων στη διατροφή, μειωμένη πρόσληψη κρέατος και υιοθέτηση του μεσογειακού διαπολογίου.

Εκτός της κληρονομικότητας και του διαπολογίου, άλλα κοινά χαρακτηριστικά των μακρόβιων ατόμων φαίνεται πως είναι η ομάδα αίματος O, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή HDL χοληστερόλη, η χαμηλή Lp(a), και το θηλυκό γένος.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε πως η μακροβιότητα οφείλεται κατ' αρχήν σε κληρονομικά χαρακτηριστικά, όμως διάφοροι άλλοι παράγοντες φαίνεται πως παίζουν ρόλο, μερικοί από τους οποίους είναι δυνατόν, με αλλαγή του τρόπου ζωής, να συμβάλουν στο ποθητό αποτέλεσμα.

«Το να είσαι γέρος σημαίνει πως γεννήθηκες πριν από πολύ καιρό. Το να είσαι γέρος σημαίνει πως έχεις ζήσει πολύ. Όμως δεν είναι το ίδιο πράγμα».

Εμείς με την ευκαιρία θα εκφράσουμε μόνο μία απορία. Πού θα φθάσουμε, ζώντας σε έναν κόσμο στον οποίο η επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος προχωρούν ακάθεκτες, ενώ ταυτόχρονα ο άνθρωπος επιδίδεται σε οικολογικές και γενετικές παρεμβάσεις;

# Η διαγνωστική προσέγγιση των ανοιρών

**Νικόλαος Παπαναγιώτου**

*Παθολόγος - Γηρύαιρος  
Γηριατρικό – Γεροντολογικό Ιατρείο ΝΙΜΙΤΣ*

**T**ην προσεχή εικοσαετία η Ελλάδα θα είναι η γηραιότερη χώρα της Ευρώπης. Η Ευρώπη ήδη είναι η γηραιότερη ήπειρος της γης. Η σχέση θανάτων/γεννήσεων τείνει δραματικά υπέρ των πρώτων. Το κόστος της ζωής, η ανάγκη να εργάζονται και οι δύο γονείς, το ποσοστό των διαζυγίων και η όλο μεγαλύτερη απαίτηση να «χαρούμε τη ζωή» από όσο πιο νωρίς γίνεται, χωρίς μεγάλες θυσίες, μας οδηγεί στο «ένα παιδί» και στους δύο ηλικιωμένους στο σπίτι ή πολλές φορές στους τέσσερεις ηλικιωμένους στο σπίτι.

Οι δαπάνες για την υγεία, η αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων και η παράταση του μέσου όρου ζωής, οδηγεί τα ασφαλιστικά ταμεία της χώρας μας αλλά και ολόκληρης της Ευρώπης σε κατάρρευση, κάτι που όλες οι χώρες της Ε.Ε. φοβούνται ότι μπορεί να συμβεί με το φαινόμενο του ντόμινο.

Προγράμματα για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ηλικιωμένων και την παράτασή της, όπως τα ΚΑΠΗ και η στήριξη του Εθνικού Συστήματος Υγείας στην πρόληψη και την πρωτοβάθμια υγεία δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα. Τα προγράμματα «Βοήθεια στο Σπίτι», «Νοσηλεία στο Σπίτι», «Εθελοντισμός για την Τρίτη Ηλικία» και τα «Ανοικτά Πανεπιστήμια Πληροφόρησης για

την Τρίτη Ηλικία», που προτάθηκαν στην κυβέρνηση και τους εκάστοτε Υπουργούς Υγείας από το Γηριατρικό Ιατρείο του ΝΙΜΤΣ, άλλα εφαρμόστηκαν, άλλα όχι και άλλα ακόμα δεν έχουν ωριμάσει ώστε να προσφέρουν τα αναμενόμενα.

Λειτουργώντας από δωδεκαετίας το πρώτο Γηριατρικό – Γεροντολογικό Ιατρείο στο ΕΣΥ με περισσότερους από τριάντα χιλιάδες ασθενείς μέχρι σήμερα, αρχίζουμε να καταγράφουμε τη δική μας εμπειρία με τον Έλληνα Γηριατρικό Ασθενή: τις αδυναμίες του συστήματος, τις άσκοπες και τεράστιες δαπάνες για την υγεία και τη φροντίδα των ηλικιωμένων, την πολυφαρμακία, αλλά και τη νοσολογία αυτής της μεγάλης κοινωνικής ομάδας.

Η χωρίς νημό καταφυγή του ηλικιωμένου απευθείας στους ειδικούς λόγω της απουσίας επιλογής και κατεύθυνσης, προσπαθώντας να ερμηνεύσει το άγχος και τον φόβο του για το γήρας, την πολυσυμπωματολογία ή πολυπαθολογία του, προκαλεί αύξηση στον αριθμό των άσκοπων εργαστηριακών εξετάσεων. Είναι συχνά διπλάσιος ή και τριπλάσιος από αυτόν των υπολοίπων ευρωπαϊκών χωρών. Η δε συνταγογράφηση φαρμάκων γίνεται ανεξέλεγκτα και ο ασθενής οδηγείται στην πολυφαρμακία με όλες τις επιπτώσεις της.

Η έκπληξή μας μεγαλώνει χρόνο με το χρόνο, όταν διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς σε ποσοστό όλο και πιο μεγάλο δεν γνωρίζουν ούτε οι ίδιοι, ούτε το περιβάλλον τους, ούτε θυμούνται ποιος τους είχε δώσει φάρμακα όλων των ειδικοτήτων, για ποιο λόγο και για πόσο διάστημα.

Ακόμα μεγαλύτερη έκπληξη μάς προκαλεί η διαπίστωση ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% οι ασθενείς παραπέμπονται από τους συγγενείς στο γιατρό με την απαρίθμηση των προβλημάτων της υγείας τους και την επεξήγηση ότι ο ίδιος δεν θυμάται. Τότε διαπιστώνουμε ανοϊκές συνδρομές προχωρημένες ή αρχόμενες κάθε τύπου ή πολυπαραγοντικές όπως θα αναφέρουμε πιο κάτω. Ο ίδιος ο ασθενής μετά την αναφορά του ιστορικού του και την εξέταση αποδεικνύεται ανίκανος να διαχειριστεί φάρμακα, χρήματα και πολλές φορές δεν μπορεί να πραγματοποιήσει στοιχειώδεις εργασίες.

Στο επίμονο πολλές φορές ερώτημα, προσπαθώντας να εντοπίσουμε την έναρξη της νόσου ή της συνδρομής, δεν λαμβάνουμε απάντηση παρά σιωπή,

γιατί η αναγνώριση και παραδοχή της νόσου για την ελληνική οικογένεια και ειδικά της επαρχίας –όπου ο ασθενής είναι πιο επώνυμος– αποφεύγεται. Για πολλούς η ασθένεια αποτελεί κοινωνικό στίγμα σε τέτοιο βαθμό ώστε να αποφεύγεται ακόμα και η αναφορά στον παθολόγο ή τον οικογενειακό γιατρό, η δε επίσκεψη στον ειδικό νευρολόγο αποφεύγεται συστηματικά.

Η Ελλάδα είναι η μόνη χώρα στην Ε.Ε. χωρίς έδρες Γηριατρικής στο Πανεπιστήμιο και χωρίς διδασκαλία του μαθήματος στη βασική πανεπιστημιακή εκπαίδευση, αλλά και στην ειδίκευση της Παθολογίας. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην αργοπορημένη διάγνωση της νόσου, συχνά όταν είναι πια αργά και έχουν ήδη δημιουργηθεί κοινωνικά, ιατρικά, θεραπευτικά, ακόμα και νομικά προβλήματα.

Καλό θα ήταν να αναλάβει την ηγεσία του Υπουργείου Υγείας ένας διαπρεπής ακαδημαϊκός δάσκαλος-γιατρός, ώστε να δοθεί εντολή προς το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας να αναγνωριστεί η Γηριατρική ως εξειδίκευση, διάρκειας δύο ετών, της Παθολογίας ή ακόμα και της Γενικής Ιατρικής.

Ζώντας σε μια τόσο ωραία χώρα της Ευρώπης με την κοινωνική δομή ακόμα στέρεα, την παρουσία της πολυετίας και του ιατρικού κόσμου έντονη με πληθώρα γιατρών όλων των ειδικοτήτων, ποτέ δεν μπορούσα να φανταστώ την έκταση των ανοϊκών συνδρομών. Πίστευα ότι το πνεύμα του Έλληνα, η μεσογειακή διατροφή, η παρουσία της οικογένειας και της εκκλησίας αρκούσαν. Μπορούσα να παραβλέψω τις αρνητικές επιδόσεις της φυλής στο κάπνισμα και στη μόλυνση του περιβάλλοντος ή τη γρήγορη συνταξιοδότηση και άλλους παράγοντες στους οποίους δεν υπάρχει λόγος να αναφερθούμε.

Ως γηρίατρος θα αναφερθώ στη γεροντική άνοια και στους διάφορους τύπους ή μικτές μορφές που προσβάλλουν πλέον το 50-60% της κοινωνίας. Η γνώμη μου είναι ότι πρόκειται για το 60-70% της κοινωνίας, αλλά δεν γίνεται γνωστό στον γιατρό, γιατί υπάρχει η παραδοχή του «γέρος είναι και ξεχνά». Θα προσπαθήσω να γίνω πιο κατανοητός.

Αυτή είναι σήμερα η ελληνική πραγματικότητα για τη γήρανση και τα προβλήματά της, με κύριο πρόβλημα κατά τη γνώμη μου την άνοια, νόσο ρυθμιστι-



κή όλης της ζωής του γηριατρικού ασθενή και του περιβάλλοντός του.

Η προσπέλαση βέβαια δεν είναι διαγνωστικά εύκολη, γιατί πάρα πολλοί παράγοντες αλλοιώνουν την εικόνα, όπως το καταθλιπτικό στοιχείο που συνυπάρχει, η φτώχεια, η απομόνωση και η καταπίεση των ασθενών από τους συγγενείς αφού δεν τα καταφέρνουν πια. Έτσι δεν τους εμπιστεύονται, τους θεωρούν ανίκανους και πολλές φορές το λένε και παρουσία του ασθενή.

Φυσικά όταν πρόκειται για νέους άντρες ή γυναίκες η επίσκεψη προσπαθεί να κρατηθεί μυστική όταν έχουν έρθει μόνοι τους στο ιατρείο.

Για μας στον νοσοκομειακό χώρο αλλά και για σας η διάγνωση και η διαφορική διάγνωση, η πορεία, η εξέλιξη της νόσου, ο προγραμματισμός και ο εργαστηριακός έλεγχος γίνονται όλο και πιο δύσκολα παρόλο που πρόκειται πάντα για γιατρούς της πρώτης γραμμής. Σ' αυτό συμβάλλουν πολλοί παράγοντες και αναφέρω, πλην της νόσου, το περιβάλλον του ασθενή, το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων, την αποβολή του ερωτήματος «γιατρέ δεν υπάρχει φάρμακο για το μυαλό μου», αλλά και τη δυσκινησία των ασθενών της τρίτης ηλικίας ως και την ανάγκη συνοδείας του ασθενή στη διάρκεια όλου του ελέγχου.

## Η γεροντική άνοια

1. Κατά τη διάρκεια της εκφυλιστικής άνοιας υπάρχει σαφής ατροφία. Το πρώτο αντικειμενικό εύρημα είναι η ελάτπωση του μέσου βάρους του εγκεφάλου σε σχέση με αυτό του υγιούς ατόμου της ίδιας ηλικίας. Η διαφορά από την προγεροντική κατάσταση και η εντόπισή της είναι κυρίως κροταφική και μετωπιαία.
2. Με την ατροφία η σχέση **φαιάς-λευκής ουσίας δεν μεταβάλλεται**. Υπάρχει μια αραίωση των κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων του φλοιού, κυρίως στην κάτω βρεγματική έλικα και με την βαθμιαία επιδείνωση, επεκτείνεται στις συνδεσμικές περιοχές (βρεγματικές, κροταφικές, προαγωγού).
3. **Υποφλοιώδεις βλάβες:** Εκτός του φλοιού στη γεροντική άνοια υπάρχουν και υποφλοιώδεις βλάβες όπου υπερέχει μια πολύ σαφής ελάτπωση

του αριθμού των νευρώνων μέχρι και 50% στον βασικό πυρήνα *meynert* όπου ξεκινά η χολινεργική οδός.

4. **Τα νευρωτροπικά κύτταρα:** Εμφανίζουν σαφή υπερπλασία και ο αριθμός τους είναι τετραπλάσιος των αντίστοιχων φυσιολογικών της ίδιας ηλικίας.
5. **Νευροϊνιδικοί σχηματισμοί:** Κατά την άνοια παρατηρούνται στο αμόνιο κέρας, τον αμυγδαλοειδή πυρήνα, στον μετωπιαίο και ινιακό φλοιό.
6. **Οι γεροντικές πλάκες:** Είναι πολυάριθμες και φλοιώδεις και συναντώνται κυρίως στον ιππόκαμπο, στις συνδεσμικές περιοχές και λιγότερο στα βασικά γάγγλια και στο στέλεχος.

Μια άλλη μορφή ταξινόμησης είναι αυτή του Frederiks που αφορά:

- ▶ Την ανατομική ταξινόμηση
- ▶ Την αιτιολογική ταξινόμηση
- ▶ Την ανατομοκλινική διαίρεση, που βασίζεται στη διαφορετική τοπογραφική εντόπιση των βλαβών και τη συσχέτισή τους με τις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται.

## ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ FREDERIKS

#### 1. ΑΝΑΤΟΜΟΚΛΙΝΙΚΗ

##### A. Φλοιώδης

- |                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| • Νόσος Alzheimer | Διαταραχές μνήμης                |
| • Νόσος Pick      | Αφασο-άπρακτο-αγνώστικο σύνδρομο |

##### B. Υποφλοιώδης

- |  |               |           |
|--|---------------|-----------|
| • Νόσος Huntigton  | Βραδυψυχισμός |           |
| • Νόσος Wilson   | Αμνησία       |           |
| • Νόσος Parkinson  |               | Απάθεια   |
| • Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (Steele-Richarson-Desewski) |               | Κατάθλιψη |
| • Θαλαμικές βλάβες (όγκος έμφρακτος)                         |               |           |
| • Νωτιοπαρεγκεφαλικές εκφυλίσεις                             |               |           |

- Τοξικές και μεταβολικές εγκεφαλοπάθειες
- Υδροκέφαλος

**Γ. Μικτές μορφές**

- Πολυεμφραγματική άνοια
- Άνοια μετά από λοίμωξη
- Τραύμα, ανορεξία, κ.λπ.

**2. ΑΠΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

**A. Άνοια νόσος**

- Νόσος Alzheimer
- Νόσος Pick
- Νόσος Wilson
- Νόσος Creutzfeldt-Jacob (σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια)

**B. Νευρολογικά νοσήματα συνδεδεμένα με άνοια**

- Πολυεμφραγματική άνοια
- Υδροκέφαλος
- Υποσκληρίδιο αιμάτωμα
- Νευροσύφυλις
- Όγκος (μετωπιαίος λοβός-θάλαμος)
- Μετά από λοίμωξη-τραύμα-ανορεξία κ.λπ.

**Γ. Μη νευρολογικά νοσήματα συνδεδεμένα με άνοια**

- α) Μεταβολικές διαταραχές  
(ανορεξία, ενδοκρινικά νοσήματα, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, αβιταμίνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών κ.λπ.)
- β) Τοξικά αίτια  
(φάρμακα, οινόπνευμα, αλουμίνιο, μόλυβδος κ.λπ.).

**ΠΙΝΑΚΑΣ II**

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΦΟΡΟ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ  
ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΑΝΟΙΑΣ**

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ**

	<i>Ψευδοάνοια</i>	<i>Άνοια</i>
1. Η διαταραχή και η βαρύτητα είναι συνήθως από την οικογένεια:	Γνωστή	Άγνωστη
2. Ο προσδιορισμός της ημερομηνίας εμφάνισης της διαταραχής μπορεί να γίνει με:	Κάποια ακρίβεια	Αοριστία

3. Η διάρκεια των προϋπαρχόντων συμπτωμάτων είναι:	Μικρή	Μεγάλη
4. Η εξέλιξη των συμπτωμάτων με την εμφάνιση τους είναι:	Ταχεία	Βραδεία
5. Η ύπαρξη ιστορικού προηγούμενης διαταραχής (ψυχιατρικής) είναι:	Συνήθης	Ασυνήθης

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**

1. Η ικανότητα συγκέντρωσης και προσοχής:	Επαρκής	Ανεπαρκής
2. Οι απαντήσεις σε διάφορες ερωτήσεις είναι:	Τυπικές «Δεν γνωρίζω»	Άστοχες
3. Στα τεστ προσανατολισμού συνήθως απαντούν:	«Δεν γνωρίζω»	Συγχέουν το σύνθητες με το ασύνθητες
4. Απώλεια πρόσφατης και απώτερης μνήμης	Σοβαρή και για τις δύο μορφές	Πιο έντονη η απώλεια πρόσφατης μνήμης
5. Κενά μνήμης για ειδικά γεγονότα ή ειδικά διαστήματα:	Συνήθη	Ασυνήθη
6. Η ικανότητα για εκτέλεση έργων της ίδιας δυσκολίας	Μεταβάλλεται έντονα	Είναι περιορισμένη

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

1. Τα παράπονα των ασθενών για την απώλεια της γνωστικής λειτουργίας:	Συνηθισμένα και λεπτομερή	Ελάχιστα και αόριστα
2. Η παρουσία ανικανότητας (αδυναμίας)	Τονίζεται	Αποκρύπτεται
3. Η προσπάθεια που καταβάλλεται για την εκτέλεση κάποιου έργου	Ελάχιστη και για ασήμαντα ακόμη έργα	Ικανοποιητική, χαιρόνται και για ασήμαντα ακόμη έργα
4. Σε σχέση από το περιβάλλον τους συχνά υπάρχει έντονη:	Δυσφορία	Αδιαφορία
5. Η συναισθηματική κατάσταση μπορεί συχνά:	Να μεταβάλλεται	Να είναι αμετάβλητη

6. Η συμπεριφορά τους και η βαρύτητα της γνωσιακής τους δυσλειτουργίας συνήθως είναι:	Ανεξάρτητες	Συμβαδίζουν
7. Η κοινωνική τους δραστηριότητα είναι:	Ανύπαρκτη	Περιορισμένη
8. Η επιταγή της διαταραχής της νύχτας είναι:	Σπάνια	Συνήθης

### ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ

#### Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΕΡΟΝΤΙΚΗΣ ΑΝΟΙΑΣ ΑΠΟ ΜΕΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΓΑΛΗ

1. Αφηρημένη σκέψη	Η σκέψη σε αφαιρετικό επίπεδο γίνεται περίπου αδύνατη, ασχολείται μόνο με την καθημερινότητα
2. Η κρίση	Προσβάλλεται και κρίνει συνεχώς με τρόπο λανθασμένο (δεν μπορεί να πάρει αποφάσεις)
3. Η γλώσσα	Ο γλωσσικός πλούτος περιορίζεται (δυσκολεύεται να ονομάσει τα αντικείμενα)
4. Η συμπεριφορά	Γίνεται ανάρμοστη
5. Η αίσθηση του κινδύνου	Μειώνεται δραματικά – περνά δρόμους χωρίς να κοιτάξει – δεν υπολογίζει κοινωνικούς κανόνες
6. Προσανατολισμός	Χάνεται δραματικά (δεν θυμάται τη διεύθυνση του σπιτιού του κ.λπ.)
7. Η ομιλία	Χάνεται οριστικά στο τελικό στάδιο
8. Αλλοιώσεις συναισθηματικής σφαίρας: (προσωπικότητα)	Καχυποψία, επιθετικότητα –λεκτική και φυσική– ευερεθιστότητα μη ελεγχόμενη, άσκοπη περιπλάνηση, αυταπάτες, περιπλανήσεις

Έτσι λοιπόν η προοδευτική απώλεια των νοητικών λειτουργιών μοιάζει με το ξεφλούδισμα ενός κρεμμυδιού.

Μεγάλα στρώματα νοητικών λειτουργιών εκπίπτουν και χάνονται και οι απώλειες αρχίζουν από τις ικανότητες που αποκτήθηκαν τελευταίες, για παράδειγμα την **αφαιρετική σκέψη** και καταλήγει στις ικανότητες που αποκτήθηκαν στα πρώιμα στάδια της ζωής, δηλαδή στη **νηπιακή και παιδική ηλικία**.

Παρήγορο είναι ότι όλες οι άνοιες δεν εξελίσσονται με την ίδια ταχύτητα. Συχνά μας ρωτούν με αγωνία οι συγγενείς πότε και πόσο γρήγορα θα εξελιχθεί η νόσος και φυσικά είναι αδύνατο να δοθεί απάντηση.

Αυτά για την εμφάνιση, τη διάγνωση, την πορεία, αλλά και την κλινική πρόβλεψη.

## Νόσος Alzheimer

Στην αρχή του αιώνα μας, η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Alois Alzheimer. Η νόσος αυτή θεωρήθηκε ότι περιγράφει δύο διαφορετικές έννοιες, την προγεροντική και γεροντική άνοια, νόσους με συναφή συμπτωματολογία, αν και πολλοί ισχυρίζονται ότι είναι μία και μόνη νόσος.

Το πιο γνωστό όνομά της είναι **Dementia of the Alzheimer Type (DAT)**. Από αυτήν υποφέρει το 50-70% των ασθενών με άνοια. Περιγράψαμε πιο πάνω τη φλοιώδη και υποφλοιώδη προσβολή και τη σειρά της προοδευτικής έκπτωσης των λειτουργιών του εγκεφάλου.

Αν και ακόμα δεν γνωρίζουμε τα αίτια, εντούτοις πέντε διαφορετικοί παράγοντες έχουν επισημανθεί από τις έρευνες. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

### 1. Ένα μικρόβιο

Ακριβώς όπως και σε άλλο τύπο γεροντικής άνοιας, τη νόσο Creutzfeldt-Jacob όπου ένα μικρόβιο ή ιός ενεργεί υπόγεια, για δεκαετίες ίσως μέχρι να ολοκληρώσει το καταστροφικό του έργο, το ίδιο μπορεί να συμβεί και στη νόσο του Alzheimer.

### 2. Κάποια δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι φυσιολογικά αντισώματα στρέφονται εναντίον του οργανισμού και δημιουργούν ρήγμα από όπου εισέρχεται μικρόβιο ή τοξική ουσία στον οργανισμό και που εύκολα μπορεί να προσβάλει τον εγκέφαλο και να σημάνει την έναρξη της νόσου.

### 3. Το αλουμίνιο

Η τοξική ουσία του αλουμινίου έχει κατηγορηθεί ότι προκαλεί τη νόσο. Κι αυτό, διότι έχει ανευρεθεί μεγάλη συγκέντρωση αλουμινίου στους πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer. Ομοίως σε περιοχές όπου το νερό περιέχει μεγαλύτε-

ρες από τις κανονικές τιμές αλουμινίου, οι κάτοικοι εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα τη νόσο, αν και ακόμα το θέμα είναι υπό διερεύνηση.

#### 4. Γενετική ανωμαλία

Το 1987 ερευνητές απομόνωσαν ένα μικρό δείγμα ηλικιωμένων στους οποίους υπήρχε προΐστορία της νόσου. Το γενετικό σίγμα εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 21, όπου παρουσιάζεται και η γενετική ανωμαλία του συνδρόμου DOWN. Τα άτομα με σύνδρομο DOWN αναπτύσσουν –αν ζήσουν άνω των 40 ετών– καθολικά τη νόσο Alzheimer, δηλαδή είναι γενετικά καθορισμένα άτομα να αναπτύξουν την εκφυλιστική νόσο του εγκεφάλου.

Άλλοι ερευνητές υποθέτουν ότι ευθύνονται τα φυσιολογικά αποθέματα μιας πρωτεΐνης, του **β-αμυλοειδούς**, η οποία αναπτύσσεται στον εγκέφαλο. Αυτή η πρωτεΐνη είναι ένα από τα βασικά συστατικά που περιέχεται τόσο στις γεροντικές πλάκες όσο και στους νευρωνικούς σχηματισμούς. Το β-αμυλοειδές μπορεί να ελευθερωθεί από τους νευρώνες, από το γλοιοκύτταρο ή από αιματολογικά κύτταρα ως προϊόν του φυσιολογικού μεταβολισμού (Haas et al., 1992) και να εναποτεθεί στο νευρικό σύστημα με τη μορφή πλακών.

Στη συνέχεια, αυτές οι πλάκες ευνοούν τη βαθμιαία εκφύλιση των γειονικών νευρώνων. Η πρωτεΐνη β-αμυλοειδής θα μπορούσε κατά τη γνώμη ορισμένων συγγραφέων (Yanknez et al., 1992) να ασκήσει άμεση τοξικότητα στους νευρώνες ή να έχει άμεση τοξική δράση, εμποδίζοντας τη φυσιολογική λειτουργία των νευροδιαβιαστικών μηχανισμών ή αλλοιώνοντας τα αμυντικά συστήματα και κάνοντας τελικά τον μετασυναπτικό νευρώνα εξαιρετικά ευαίσθητο στην τοξική δράση ενδογενών ουσιών, τα δε κέντρα που προσβάλλονται είναι της μνήμης και μάθησης.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER

### 1. Η κλινική διάγνωση πιθανότητας βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια:

– Άνοια που διαγιγνώσκεται βάσει κλινικών κριτηρίων και τεκμηριώνεται

από το Mini-Mental Stage, Blessed Dementia Stage ή ανάλογα τεστ, και επιβεβαιώνεται από νευροψυχολογικά τεστ.

- Έλλειμμα δύο ή περισσότερων γνωσιακών λειτουργιών.
- Προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και των άλλων γνωσιακών λειτουργιών.
- Απουσία μεταβολών της συνείδησης.
- Έναρξη μεταξύ 40 και 90 ετών, συχνότερα μετά το 65ο έτος.
- Απουσία συστηματικών νόσων ή άλλων εγκεφαλικών νόσων που μπορεί να προκαλέσουν έλλειμμα της μνήμης και των γνωσιακών λειτουργιών.

## **2. Η διάγνωση πιθανότητας πρέπει να υποστηρίζεται από:**

- Προοδευτική επιδείνωση ειδικών γνωσιακών λειτουργιών όπως η ομιλία (αφασία), η κινητική δραστηριότητα (απραξία) και η αντίληψη (αγνώσια).
- Μεταβολή της καθημερινής ζωής και της συμπεριφοράς.
- Οικογενειακή προδιάθεση για παρόμοιες νόσους, ιδίως αν επιβεβαιώνεται παθολογοανατομικά.
- Εργαστηριακά δεδομένα.
- Αρνητική εξέταση ΕΝΥ με τις τυποποιημένες τεχνικές.
- Απουσία ΗΕΓ αλλοιώσεων ή παρουσία μικρών ανωμαλιών, όπως για παράδειγμα δραστηριότητα βραδέως κύματος.
- Εικόνα ΤΑC ατροφίας του φλοιού, με τεκμηρίωση της εξέλιξης με εξετάσεις επαναλαμβανόμενες στον χρόνο.

## **3. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (αν αποκλειστούν άλλα αίτια άνοιας)**

- Περίοδοι στασιμότητας των συμπτωμάτων της νόσου.
- Συμπαραμαρτούντα συμπτώματα: κατάθλιψη, αϋπνία, ακράτεια, ψευδαισθήσεις, καταστροφικές συγκινησιακές και κινητικές αντιδράσεις, σεξουαλικές διαταραχές, απώλεια βάρους, εμφάνιση στις προχωρημένες φάσεις της νόσου νευρολογικών συμπτωμάτων όπως υπερτονία, μυοκλονία, διαταραχές της βάδισης.



- Επιληπτικές κρίσεις στις προχωρημένες φάσεις της νόσου.
- Φυσιολογικό TAC ανάλογα με την ηλικία.

Ανατομοκλινική ταξινόμηση και διαίρεση των ανοιών κατά Frederiks βασισμένη στη διαφορετική τοπογραφική εντόπιση των βλαβών και τη συσχέτισή τους με τις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζουν.

Διακρίνονται σε φλοιώδεις, υποφλοιώδεις και μικτές.

**Οι φλοιώδεις άνοιες** χαρακτηρίζονται από διαταραχές μνήμης, αφασοπρακτικό σύνδρομο, με κύριο εκπρόσωπο τη νόσο Alzheimer.

**Στις υποφλοιώδεις** υπάρχει βραδυψυχισμός, απάθεια, διαταραχή μνήμης και κινητικές διαταραχές, ενώ δεν υπάρχει αφασοπρακτικοαγνωστικό σύνδρομο, με κύριο εκπρόσωπο τη νόσο Parkinson και του Huntington.

Η διάκριση όμως αυτή των ανοιών αμφισβητείται από πολλούς που υποστηρίζουν ότι συνυπάρχουν ταυτόχρονα υποφλοιώδεις και φλοιώδεις ανατομικές βλάβες. Για παράδειγμα στη νόσο Alzheimer, που είναι πρότυπο φλοιώδους άνοιας, συνυπάρχουν και υποφλοιώδεις άνοιες όπως στον πυρήνα Meynert.

## **Η αγγειακή άνοια**

Η αγγειακή εγκεφαλοπάθεια ή αγγειακή εγκεφαλική πάθηση είναι μετά τη νόσο Alzheimer η συχνότερη αιτία γεροντικής άνοιας. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αγγειακών ανοιών που οφείλονται σε διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

**A)** Η συνηθέστερη μορφή είναι η **άνοια των πολλαπλών εμφράκτων MID – MULTI – INFARCT – DEMENTIA**, μια εικόνα ολικού γνωσιακού ελλείμματος παρουσία πολλαπλών ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών. Καμία απ' αυτές δεν θα μπορούσε από μόνη της να προκαλέσει άνοια, αλλά ο συνολικός όγκος τους είναι τέτοιος ώστε να την προκαλέσει.

**Η συχνότερη** παθολογοανατομική εικόνα της είναι τα πολλαπλά μικρά βαθιά έμφρακτα, μερικές φορές εκτεταμένα που προκαλούνται από υπερφορ-

τική αρτηριοσκλήρυνση και συνοδεύονται συχνά με εκτεταμένες περιοχές εκφύλισης της λευκής ουσίας.

**Β) Λιγότερο συχνές αιτίες είναι η μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου, δευτεροπαθής οφειλόμενη σε απόφραξη των εξωκρανιακών αγγείων από αθηροσκληρωτική βάση.**

**Γ) Τα πολλαπλά έμφρακτα από αρτηρίτιδα και**

**Δ) Η λεγόμενη υποφλοιική αρτηριοσκληρωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (η νόσος του Biswanger).**

### **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΟΙΑΣ**

**Η διάγνωση είναι «πιθανή» όταν πληρούνται τα εξής κριτήρια:**

1. Άνοια
2. Ενδείξεις από το ιστορικό, νευρολογικά και ακτινολογικά σημεία εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων με σαφή χρονική σχέση με την έναρξη της άνοιας
3. Ακτινολογικά σημεία ενός τουλάχιστον έμφρακτου έξω από την παρεγκεφαλίδα

**Και υποστηρίζεται**

- Από σημεία πολλαπλών εμφράκτων στις περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στις γνωσιακές λειτουργίες
- Πολλαπλά παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
- Παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, καρδιοπάθειες, διαβήτης)
- Μεγάλη βαθμολογία στην Hachinski Ischemic Scale (HIS)
- Ακράτεια ούρων, πρώιμη διαταραχή της βάδισης

**Η ισχαιμική αγγειακή άνοια είναι πολύ πιθανή όταν υπάρχει:**

1. Άνοια

2. Μεμονωμένα αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια χωρίς χρονική σχέση με την άνοια (όχι πολλαπλά)
3. Σύνδρομο Biswanger χωρίς πολλαπλά αγγειακά επεισόδια που περιλαμβάνει:
  - α) Πρώιμη ακράτεια ούρων που δεν δικαιολογείται από ουρολογικές παθήσεις ή διαταραχές της βάδισης από μη περιφερική αιτία
  - β) Αγγειακούς παράγοντες κινδύνου
  - γ) Εκτεταμένες νευροακτινολογικές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας.

**Η ισχαιμική αγγειακή άνοια είναι σαφής όταν:**

- A) Υπάρχει κλινική ένδειξη άνοιας
- B) Κατά την ιστοπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου γίνεται επιβεβαίωση ιστοπαθολογική πολλαπλών εμφράκτων, μερικών δε έξω από την παρεγκεφαλίδα.

**Οι μικτές άνοιες**

Όπου συναντάμε την άνοια αγγειακής αιτιολογίας και την πρωτοπαθή εκφυλιστική άνοια στον ίδιο ασθενή, τότε μιλάμε για μικτή άνοια με ύπουλη κλινική πορεία.

**Δηλαδή όταν έχουμε**

1. Κλινική ένδειξη άνοιας
2. Επιβεβαίωση πολλών εμφράκτων, μερικών έξω από την παρεγκεφαλίδα

**Αλλά μπορεί να έχουμε**

Άνοια εκφυλιστική και υποθυρεοειδισμό ή όλους τους πιο πάνω συνδυασμούς.

**Βάσει της έκτασης των βλαβών στις αγγειακές άνοιες μιλάμε:**

- A) Για καταστροφική άνοια με μεγάλα έμφρακτα όπου η επιδείνωση αρχίζει κατά την ανάρρωση από εγκεφαλικά επεισόδια και όπου η οργάνωση της σκέψης και του αφηρημένου λόγου προσβάλλεται περισσότερο από τη μνήμη.

Β) Για καταστρεπτική άνοια από μικρά έμφρακτα. Η πορεία της κλινικής εικόνας είναι ακανόνιστα προοδευτική με επιδείνωση της συμπτωματολογίας με έντονη συγκινησιακή αστάθεια, ακράτεια των σφιγκτήρων και ψυχοκινητική σύγχυση, ανάλογα με την εντόπιση εμφράκτων και τον αριθμό των βλαβών.

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Χαρακτηριστική είναι η υποβάθμιση των γνωσιακών ικανοτήτων κατά βαθμίδες. Η έναρξη είναι τυπικά αιφνίδια και η πορεία στη συνέχεια κυμαινόμενη. Οι βλάβες εκδηλώνονται «εν είδη σκακιέρας», ανάλογα με τις περιοχές του εγκεφάλου που έχουν προσβληθεί.

Υπάρχουν νευρολογικά σημεία: 1) αδυναμία των άκρων, 2) ασυμμετρία των αντανακλαστικών, 3) απάντηση σε έκταση του πελματιαίου αντανακλαστικού, 4) δυσαρθρία και 5) βάδισμα με μικρά βήματα.

Η άνοια περιλαμβάνει τυπικά διαταραχές της μνήμης, της αφηρημένης σκέψης, της κρίσης, και μεταβολές της προσωπικότητας.

Βάσει της έκτασης των βλαβών, μιλάμε για καταστροφική άνοια με μεγάλα έμφρακτα ή καταστρεπτική άνοια με μικρά έμφρακτα. Στην πρώτη, η επιδείνωση αρχίζει μετά την ανάρρωση από εγκεφαλικό επεισόδιο και προσβάλλεται περισσότερο από τη μνήμη η οργάνωση της σκέψης και του αφηρημένου λόγου. Ενώ στη δεύτερη, η πορεία της κλινικής εικόνας είναι ακανόνιστα προοδευτική με επιδείνωση της συμπτωματολογίας, με έντονη συγκινησιακή αστάθεια, ακράτεια των σφιγκτήρων και ψυχοκινητική σύγχυση ανάλογη με την εντόπιση των εμφράκτων και τον αριθμό των βλαβών.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία με μια πρόσφατη σειρά φαρμάκων μάς δίνει δυνατότητες παρέμβασης και σταθεροποίησης της νόσου. Μελετήσαμε για ένα εξάμηνο ως

Γηριατρικό Κέντρο, τη θεραπευτική δράση της ριβασιγμίνης (exelor), μαζί με την Έδρα της Γηριατρικής και του Ινστιτούτου Ερευνών για το Γήρας του Πανεπιστημίου της Ρώμης «La Sapienza». Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά ως και πολύ θετικά. Θεραπεύουμε πάντα εναρμονίζοντας την αγωγή με τη συνοδό πολυπαθολογία του ασθενή υπό το γηριατρικό πρίσμα.

Ο σκοπός της θεραπείας είναι η σταθεροποίηση της εξέλιξης της νόσου, η παράλληλη θεραπεία της πολυσυμπτωματικής πολυπαθολογίας του ασθενή, η ψυχική του υγεία, η διατήρησή του μέσα στο κοινωνικό σύνολο και η ενεργοποίηση του περιβάλλοντός του.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ**

Η Ελλάδα σε λίγο θα είναι η γηραιότερη χώρα της Ευρώπης. Η μεγάλη κοινωνική ομάδα των ηλικιωμένων, απορροφά τα μεγαλύτερα κονδύλια για την υγεία. Η σωστή θεραπεία περνά μέσα από την επείγουσα ανάγκη εκπαίδευσης του ιατρικού κόσμου στη Γηριατρική.

Η ενημέρωση, η πρόληψη, η θεραπεία, η σφαιρική αντιμετώπιση του γηριατρικού ασθενή ως προς την πολυπαθολογία του, την πολυσυμπτωματολογία του, τον φόβο για το γήρας και τον θάνατο και η πνευματική και ψυχική του υγεία όχι μόνο θα μας δώσουν μια υγιή μεγάλη κοινωνική ομάδα, αλλά μόνο τότε θα έχουμε επιτελέσει το καθήκον μας ως γιατροί, ως κοινωνία, και ως ασφαλιστικό σύστημα σε μια ομάδα που αξίζει τη στοργή και την αγάπη μας.

## ΡΥΠΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΕΡΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

Κείμενα των:

*Σωτήρη Κυρτόπουλου*

*Αντώνη Ρασιδάκη*

*Μαρίας Μποτσιβάλη*



# Ρύπανση του αέρα και υγεία

Σωτήρης Κυρτόπουλος

*Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών  
Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**T**ο πρόβλημα της ρύπανσης του αέρα και των επιπτώσεών της στην υγεία προσελκύει το ενδιαφέρον πολλών ανθρώπων. Είναι ένα θέμα το οποίο συζητείται ιδιαίτερα συχνά στην Ελλάδα, αφού δεν περνάει σχεδόν εβδομάδα που να μην διαβάσουμε στις εφημερίδες κάτι σχετικό με την ατμοσφαιρική ρύπανση. Οφείλουμε όμως να γνωρίζουμε ότι δεν πρόκειται για ένα αποκλειστικά ή ιδιαίτερα ελληνικό πρόβλημα, αφού κατατάσσεται ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της δημόσιας υγείας διεθνώς. Χαρακτηριστικά, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει υπολογίσει ότι ίσως μέχρι και 30% των ασθενειών με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο σχετίζονται με τη ρύπανση του αέρα, η οποία και μπορεί να ευθύνεται για μέχρι και 5% των θανάτων. Επομένως πρόκειται για ένα σημαντικό πρόβλημα, το οποίο επηρεάζει την ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων, και κυρίως όσων ζουν στις πόλεις. Είναι επίσης ένα πρόβλημα από το οποίο δεν μπορούμε να προστατευτούμε με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο θα μπορούσαμε να προστατευτούμε από ένα επικίνδυνο καταναλωτικό προϊόν αποφεύγοντας τη χρήση του. Επιπλέον, πρόκειται για ένα πρόβλημα που δεν κάνει διακρίσεις, επηρεάζοντας όλους του ανθρώπους - ενήλικες, βρέφη, ηλικιωμένους, ασθενείς, ευαίσθητες ομάδες και άλλους.



## ΠΗΓΕΣ ΑΕΡΙΑΣ ΡΥΠΑΝΣΗΣ

Όταν μιλάμε για αέρια ρύπανση, μπορούμε να διακρίνουμε δύο είδη: Αφενός τη ρύπανση του αέρα των *εξωτερικών χώρων*, δηλαδή τη ρύπανση της ατμόσφαιρας, κυρίως των πόλεων, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στα καυσαέρια των αυτοκινήτων, των εργοστασίων, των κεντρικών θερμάνσεων κ.ο.κ. Υπάρχει όμως και το πρόβλημα της ρύπανσης του αέρα των *εσωτερικών χώρων*, όπως είναι οι κατοικίες, τα γραφεία, οι επαγγελματικοί χώροι, ακόμα και το εσωτερικό των αυτοκινήτων. Με δεδομένο ότι, σύμφωνα με τους υπολογισμούς, περνάμε μεταξύ 70 και 90% του χρόνου μας σε εσωτερικούς χώρους, η ρύπανσή τους δεν έχει μικρότερη σημασία από εκείνη των εξωτερικών χώρων.

Η ρύπανση του αέρα των εσωτερικών χώρων μπορεί να αποδοθεί σε τρεις κυρίως πηγές. Η μια πηγή είναι ο αέρας των εξωτερικών χώρων, δηλαδή η ατμοσφαιρική ρύπανση. Αν ζούμε σε μια πόλη η οποία έχει υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση, αναπόφευκτα και η ρύπανση του εσωτερικού χώρου των κατοικιών θα είναι μεγάλη, αφού η εξωτερική ρύπανση μπαίνει στο εσωτερικό των σπιτιών από τα ανοίγματά τους –παράθυρα και πόρτες. Αυτό δεν ισχύει μόνο για ζεστές χώρες όπως είναι η χώρα μας, όπου τείνουμε γενικά να έχουμε ανοικτά παράθυρα και πόρτες. Ακόμα και σε πιο κρύες χώρες, όπου τα σπίτια και τα δωμάτια είναι κλειστά περισσότερο χρόνο, έχει αποδειχθεί ότι η ρύπανση του αέρα των εσωτερικών χώρων σχετίζεται σημαντικά με τη ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα.

Μια δεύτερη πηγή ρύπανσης του αέρα των εσωτερικών χώρων σχετίζεται με την εξάτμιση πτητικών υλικών, δηλαδή που εξατμίζονται εύκολα, και τα οποία βρίσκονται σε οικιακά αντικείμενα, όπως, το βερνίκι, τα συγκολλητικά υλικά ξύλινων αντικειμένων κ.ο.κ.

Τέλος, μια τρίτη σημαντική πηγή ρύπανσης του αέρα των εσωτερικών χώρων είναι κάτι που προκαλούμε εμείς οι ίδιοι. Πρόκειται για τον καπνό του τσιγάρου. Είναι ίσως το σημαντικότερο, από πλευράς επικινδυνότητας, είδος ρύπανσης και προκαλείται με τη δική μας επιλογή και συνειδητή δράση. Η επι-

λογή αυτή όμως δεν επηρεάζει μόνο όσους επιλέγουν να καπνίζουν, αλλά και τους άλλους που δεν κάνουν αυτή την επιλογή. Παρακάτω θα δούμε κάποια περισσότερα πράγματα για την επικινδυνότητα αυτού του είδους ρύπανσης καθώς επίσης και κάποια απτά στοιχεία που προκύπτουν από τις σχετικές έρευνες και που δείχνουν ότι η λήψη μέτρων περιορισμού του καπνίσματος στους δημόσιους χώρους για την προστασία των μη καπνιστών από τον καπνό δεν είναι μια αυθαίρετη πράξη.

## ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗΣ ΡΥΠΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί κύρια πηγή της περιβαλλοντικής αέριας ή αστικής ρύπανσης είναι οι καύσεις των διαφόρων ειδών καυσίμων - πετρέλαιο, βενζίνη, κάρβουνο κ.λπ. Είναι γνωστό εδώ και χρόνια ότι η αστική ατμοσφαιρική ρύπανση έχει επιπτώσεις στην υγεία. Μπορούμε να διακρίνουμε δύο κατηγορίες επιπτώσεων στην υγεία. Η μία αφορά οξείες και η άλλη χρόνιες επιδράσεις. Όταν μιλάμε για οξείες επιδράσεις εννοούμε απλά τις άμεσες, αυτές που εμφανίζονται σύντομα μετά από τη σχετική έκθεση. Για οξείες επιδράσεις μιλάμε όταν μετά από ένα επεισόδιο ρύπανσης, την ίδια ή την επόμενη μέρα παρατηρούνται αυξημένες εισαγωγές εκτάκτων περιστατικών με καρδιοαναπνευστικά προβλήματα στα νοσοκομεία. Οι οξείες επιδράσεις σχετίζονται κυρίως με αναπνευστικά προβλήματα, όπως η αναπνευστική ανεπάρκεια, το άσθμα, η χρόνια βρογχίτιδα, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι αφορούν και καρδιακά ή κυκλοφοριακά νοσήματα. Τα σχετικά συμπτώματα εμφανίζονται με ένα εύρος σοβαρότητας και συνήθως σε άτομα με ήδη βεβαρημένο ιστορικό. Τα άτομα που εισάγονται στα έκτακτα περιστατικά μετά από επεισόδια ατμοσφαιρικής ρύπανσης τείνουν δηλαδή να είναι αυτά με ήδη βεβαρημένη υγεία, όπως με άσθμα, βρογχίτιδα κ.ο.κ.

Πέρα όμως από την επιδείνωση των συμπτωμάτων των ήδη βεβαρημένων στην υγεία τους, που προκαλεί η ατμοσφαιρική ρύπανση, υπάρχει ένα ερώτημα. Προκαλεί η ρύπανση του αέρα τέτοιου είδους νοσήματα σε υγιή άτομα; Άτομα τα οποία κατοικούν σε μια ρυπασμένη περιοχή και είναι υγιή, έχουν

αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μακροχρόνια άσθμα, αναπνευστική ανεπάρκεια ή κυκλοφοριακά προβλήματα λόγω της έκθεσής τους στη ρύπανση του αέρα; Αυτό το ερώτημα οδηγεί στο δεύτερο είδος επιπτώσεων της αέριας ρύπανσης, αυτό που ονομάζουμε χρόνιες επιπτώσεις. Για προφανείς λόγους οι χρόνιες επιπτώσεις είναι πολύ πιο δύσκολο να μελετηθούν από ότι οι οξείες. Πάντως οι ενδείξεις από μακροχρόνιες ερευνητικές μελέτες φανερώουν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση πράγματι έχει τέτοιου είδους χρόνιες επιπτώσεις, που αφορούν φαινόμενα όμοια με εκείνα που βλέπουμε ως οξείες επιπτώσεις, όπως την αναπνευστική ανεπάρκεια, το άσθμα, τη χρόνια βρογχίτιδα, και τα καρδιακά ή τα κυκλοφορικά νοσήματα. Κατά τα τελευταία χρόνια όμως εμφανίζονται ενδείξεις για πρόσθετα προβλήματα, όπως τον καρκίνο του πνεύμονα. Εδώ και χρόνια υπήρχαν ενδείξεις ότι παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στα άτομα που κατοικούν στα αστικά κέντρα παρά σ' αυτά που κατοικούν στην ύπαιθρο. Η παρατήρηση αυτή από μόνη της δεν αποδεικνύει ότι γι' αυτό ευθύνεται η ρύπανση του αέρα, αφού οι κάτοικοι των πόλεων γενικά έχουν διαφορετικό τρόπο ζωής απ' ότι οι κάτοικοι της υπαίθρου – διαφορετικό είδος διατροφής, διαφορετική εργασία κλπ. Όμως οι ερευνητικές ενδείξεις που αποδίδουν την ευθύνη στη ρύπανση του αέρα γι' αυτή την αυξημένη καρκινογένεση στον πνεύμονα μεταξύ των κατοίκων των αστικών κέντρων αυξάνονται.

Τελευταία στην ερευνητική βιβλιογραφία εμφανίζονται επίσης εντελώς απροσδόκτα ευρήματα, όπως ενδείξεις ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να οδηγεί σε ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου. Δηλαδή αν μια έγκυος γυναίκα εκτεθεί σε ψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να έχουμε ως αποτέλεσμα κάποιες αποκλίσεις στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, όπως τη γέννηση παιδιών με βάρος ή μέγεθος κάτω του κανονικού. Αν και οι αποκλίσεις αυτές εκ πρώτης όψεως δεν είναι σοβαρές, ίσως έχουν μεγαλύτερη σημασία μακροπρόθεσμα, αφού είναι γνωστό ότι το βάρος ενός νεογνού αποτελεί δείκτη της μελλοντικής εξέλιξης της υγείας του ως ενήλικου ατόμου. Αν και τα σχετικά ευρήματα είναι πολύ πρόσφατα και αποτελούν ακόμα αντικείμενο έρευνας και επιβεβαίωσης, οι υπάρχουσες

ενδείξεις συγκλίνουν μάλλον πειστικά. Τέλος, ανάλογες ενδείξεις έχουν επίσης αναφερθεί για επιδράσεις της αστικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης στη γονιμότητα, αφού έχει παρατηρηθεί ότι η ποιότητα του σπέρματος σε άτομα τα οποία ζουν σε ρυπασμένες περιοχές είναι μειωμένη κατ' αναλογία με τα επίπεδα της ρύπανσης στην οποία εκτίθενται.

Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι κατά τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί σειρά από ενδείξεις που υποδηλώνουν το ενδεχόμενο πρόκλησης από την αέρια ρύπανση χρόνιων επιδράσεων, οι οποίες όμως είναι ακόμα δύσκολο να επιβεβαιωθούν και να αναλυθούν με τρόπο που να επιτρέπει τη διαμόρφωση και άσκηση πολιτικών προστασίας, όπως για παράδειγμα τον προσδιορισμό επιτρεπτών ορίων στη βάση επαρκών επιστημονικών δεδομένων.

Επιστρέφοντας στο θέμα των βραχυχρόνιων επιδράσεων, μπορεί κανείς να διακρίνει ένα εύρος τέτοιων επιδράσεων (Σχήμα 1), που ξεκινούν από δυσδιάκριτες επιδράσεις, όπως μια δυσφορία, η οποία μπορεί να επηρεάζει ένα σχετικά μεγάλο αριθμό ατόμων. Με σειρά αυξανόμενης σοβαρότητας μπορεί κανείς να μιλήσει για μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αναπνευστικά και καρδιακά προβλήματα που ενδέχεται να χρειαστούν και φαρμακευτική στήριξη και να φτάσουμε σε σοβαρότερες περιπτώσεις, σε καταστάσεις δυσκολίας στην κίνηση και την φυσική δραστηριότητα, τα έκτακτα περιστατικά και, σε ακραίες περιπτώσεις, ακόμα και στον θάνατο. Όπως είναι γνωστό, το καλοκαί-



Σχήμα 1: Πυραμίδα των οξείων επιδράσεων ατμοσφαιρικής ρύπανσης.

ρι του 2003 στη Γαλλία πέθαναν περίπου 10.000 άτομα λόγω των καιρικών συνθηκών. Είναι πολύ πιθανό ότι η επιβάρυνση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης που προκλήθηκε από τις ακραίες αυτές καιρικές συνθήκες είχε κάποιο σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των θανάτων αυτών.

## ΧΗΜΙΚΟΙ ΡΥΠΟΙ ΚΑΙ ΑΙΩΡΟΥΜΕΝΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

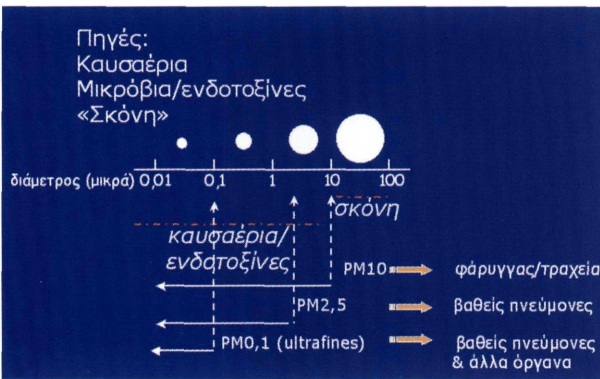
Ποιοί από τους ατμοσφαιρικούς ρύπους ενδέχεται να ευθύνονται για τις επιπτώσεις της ρύπανσης στην υγεία; Είναι γνωστό ότι στη ρυπασμένη ατμόσφαιρα υπάρχει ένας μεγάλος ο αριθμός τοξικών ουσιών που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην πρόκληση των φαινομένων αυτών. Μια πρώτη κατηγορία αφορά τους ονομαζόμενους «κλασικούς ρύπους». Πρόκειται για πολύ γνωστούς ρύπους, όπως τα διάφορα οξείδια - μονοοξείδιο του άνθρακα, διοξείδιο του άνθρακα, διοξείδιο του θείου, οξείδια του αζώτου, τον καπνό, το όζον και άλλα. Αυτοί οι κλασικοί ρύποι έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα εκτεταμένα και η τοξικολογία τους είναι σχετικά καλά γνωστή, όπως επίσης και η συσχέτισή τους με επιδράσεις στην υγεία. Κατά συνέπεια είναι δυνατό να διαμορφώσει κανείς και να ασκήσει πολιτικές προσασίας μέσω του ορισμού επιτρεπτών ορίων.

Μια άλλη κατηγορία ρύπων σχετίζεται με τα βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, το νικέλιο, ο σίδηρος, το κάδμιο και άλλα, τα οποία έχουν επίσης μελετηθεί αρκετά. Αξίζει να θυμηθούμε ότι ο μόλυβδος αποτελούσε ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα, σε ό,τι αφορά τη ρύπανση της ατμόσφαιρας, όσο καιρό κυκλοφορούσε ακόμα η μολυβδωμένη βενζίνη και ότι η απαγόρευση του ήταν ένα από τα μεγάλα βήματα των τελευταίων χρόνων για τη βελτίωση της ποιότητας της ατμόσφαιρας.

Υπάρχουν και πολλοί άλλοι ρύποι, όπως για παράδειγμα το βενζόλιο ή το αρσενικό. Όμως οι ρύποι για τους οποίους ακούμε πολλά κατά τα τελευταία χρόνια είναι αφενός τα αιωρούμενα σωματίδια και αφετέρου οι πολυ-αρωματικοί υδρογονάνθρακες. Τα αιωρούμενα σωματίδια είναι πολύ μικρά σωματίδια, τα οποία αποτελούν επίσης προϊόντα της καύσης. Υπάρχουν όμως και άλλα

είδη αιωρούμενων σωματιδίων τα οποία δεν σχετίζονται με τα καυσαέρια, όπως είναι τα μικρόβια και άλλοι μικροοργανισμοί. Στα αιωρούμενα σωματίδια συμπεριλαμβάνεται επίσης και η φυσική σκόνη. Τα σωματίδια στα οποία αναφερόμαστε όταν μιλάμε για τοξικές επιδράσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης είναι πολύ μικρότερα από τη φυσική σκόνη.

Μια κατηγορία σωματιδίων έχει διάμετρο 10 ως 100 μικρά (εκατομμυριοστά του μέτρου – ένα μικρό είναι περίπου ίσο με το ένα δέκατο ως ένα εικοστό του πάχους μιας τρίχας) και σ' αυτήν ανήκουν τα σωματίδια που χαρακτηρίζουμε ως σκόνη. Αυτά είναι σχετικά χαμηλής επικινδυνότητας, αφού σταματούν στη μύτη και δεν μπορούν να εισχωρήσουν στους πνεύμονες (Σχήμα 2). Τα τοξικά σωματίδια έχουν διάμετρο από 10 μικρά και κάτω και είναι γνωστά ως PM10 –από τον αγγλικό όρο «particulate matter» που σημαίνει αιωρούμενη ύλη. Απ' αυτά, όσα έχουν διάμετρο 10-2,5 μικρά μπορούν να εισχωρήσουν σε κάποιο βαθμό μέσα στον πνεύμονα και να φτάσουν μέχρι την τραχεία, όπου μπορούν να προκαλέσουν βλάβες είτε τα ίδια, είτε μέσω των υλικών που μεταφέρουν μαζί τους. Όσα σωματίδια έχουν διάμετρο από 2,5 μικρά και κάτω (γνωστά ως PM2,5) μπορούν να εισχωρήσουν μέχρι τις κυψελίδες του πνεύμονα, δηλαδή το πιο βαθύ σημείο του πνεύμονα, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων και γι' αυτό θεωρούνται περισσότερο τοξικά. Τέλος, μια τρίτη κατηγορία η οποία πρόσφατα έχει αναγνωριστεί ως ιδιαίτερα τοξική είναι τα πολύ μικρά σωματίδια, με διάμετρο από 0,1 μικρά και κάτω. Λόγω του πολύ μικρού μεγέθους τους, όχι

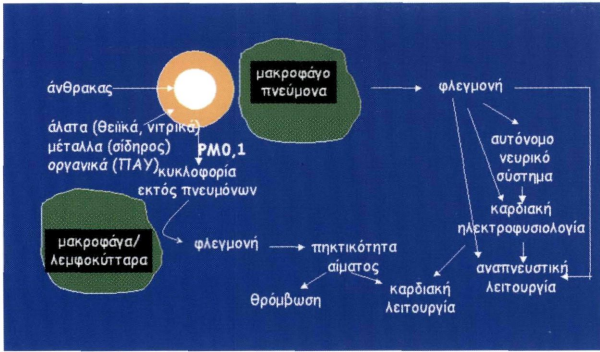


Σχήμα 2: Αιωρούμενα σωματίδια (PM).

μόνο μπορούν να φθάσουν μέχρι το πιο βαθύ μέρος των πνευμόνων, αλλά μπορούν να περνούν τα τοιχώματα των κυψελίδων και να μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος, φτάνοντας έτσι σε άλλους, πιο απομακρυσμένους ιστούς. Μάλιστα υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι αυτά τα πολύ μικρά φτάνοντας σε άλλους ιστούς μπορεί να προκαλούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα τα οποία συσχετίζονται με την ατμοσφαιρική ρύπανση.

Σε ό,τι αφορά τη χημική σύστασή τους, τα σωματίδια αποτελούνται από έναν πυρήνα άνθρακα (κάρβουνο) και περιβάλλονται από άλατα (κυρίωςθειικά και νιτρικά), μέταλλα (π.χ. σίδηρο) και, ίσως ιδιαίτερα σημαντικό, έχουν κολλημένες πάνω τους διάφορες οργανικές ενώσεις, σημαντικότερες από τις οποίες είναι οι πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες οι οποίοι αποτελούν μια κατηγορία καρκινογόνων ενώσεων.

Ποιος άραγε είναι ο μηχανισμός με τον οποίο τα σωματίδια προκαλούν τις τοξικές τους επιπτώσεις; Η ερώτηση αυτή αποτελεί σήμερα ίσως το κύριο αντικείμενο έρευνας για όσους ασχολούνται με την τοξικολογία της ατμόσφαιρας. Αρχικά πρέπει να σημειώσει κανείς ότι οι πνεύμονες αποτελούν μαζί με το στόμα τις δυο κύριες οδούς μέσω των οποίων συστατικά του περιβάλλοντος μπορούν να μπουν στον ανθρώπινο οργανισμό. Επειδή ο πνεύμονας είναι μια τόσο σημαντική οδός μέσω της οποίας εισβάλλουν στον οργανισμό φυσικοί και χημικοί παράγοντες του περιβάλλοντος, η φύση έχει προνοήσει για την παρουσία στους πνεύμονες μιας αμυντικής «στρατιάς» από μηχανισμούς που προστατεύουν τον οργανισμό. Από τα βασικά μέλη της στρατιάς αυτής είναι μια κατηγορία κυττάρων που λέγονται μακροφάγα, των οποίων η δουλειά είναι να «περιπολούν» μέσα στον πνεύμονα και, όταν συναντούν ξένα σωματίδια, να τα «αγκαλιάζουν» και να τα εξουδετερώνουν. Για την εξουδετέρωση των ξένων σωματιδίων, τα μακροφάγα κύτταρα παράγουν ορισμένες ουσίες οι οποίες διαλύουν τους ανεπιθύμητους επισκέπτες. Πλην όμως, υπό συνθήκες παρατεταμένης έκθεσης, η συνεχής παραγωγή των ουσιών αυτών καταλήγει να είναι βλαβερή και για τον ίδιο τον οργανισμό, αφού οδηγεί στην πρόκληση φλεγμονής η οποία μπορεί πια να επιδράσει στο νευρικό σύστημα, την καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία, την αναπνευστική λειτουργία και άλλα. (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Πιθανοί μηχανισμοί τοξικότητας των σωματιδίων.

Ένας δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο τα σωματίδια οδηγούν σε βλάβες της υγείας αφορά αυτά τα πολύ μικρά, για τα οποία έχει ήδη αναφερθεί ότι μπορούν να εισχωρήσουν στην κυκλοφορία του αίματος και να φτάσουν σε άλλα όργανα. Εκεί πάλι μπορεί να συναντήσουν μακροφάγα, να προκαλέσουν τοπική φλεγμονή και να επηρεάσουν για παράδειγμα την πηκτικότητα του αίματος, οδηγώντας σε θρόμβωση, καρδιακά νοσήματα και άλλα.

## ΑΙΩΡΟΥΜΕΝΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

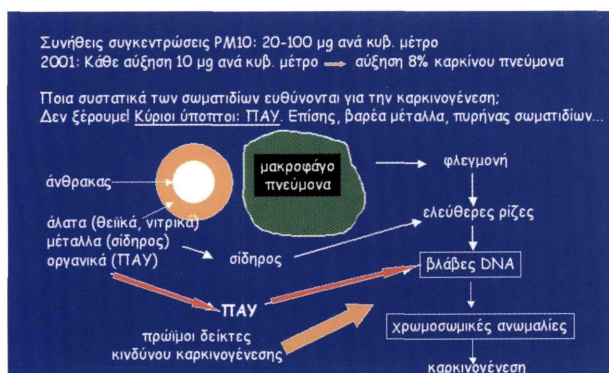
Ας στραφούμε στο θέμα του καρκίνου του πνεύμονα και πώς τα σωματίδια μπορεί να εμπλέκονται σ' αυτή τη διαδικασία. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ενδείξεις οι οποίες απευθείας συσχετίζουν την ατμοσφαιρική ρύπανση με τον καρκίνο του πνεύμονα ήταν μέχρι σχετικά πρόσφατα αρκετά ασαφείς. Παρά το γεγονός ότι εξακολουθούν να είναι ακόμα ασαφείς και ανεπαρκείς, οι ενδείξεις αυτές έχουν κατά τα τελευταία χρόνια ενισχυθεί. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες παρατηρήσεις εκτιμάται ότι οι κάτοικοι των αστικών κέντρων έχουν περίπου 50% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα, από ότι θα είχαν αν δεν κατοικούσαν στην πόλη. Το ποσοστό αυτό, ως ποσοστό αύξησης του κινδύνου στο επίπεδο του ατόμου, δεν είναι πολύ μεγάλο σε σχέση με άλλους κινδύνους. Όμως σε επίπεδο πληθυσμού, το ποσοστό αυτό αποτελεί ένα σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα, αφού σημαίνει ότι μεταξύ των εκατομμυρίων των ατόμων που κατοικούν σε αστικά κέντρα έχουμε 50%



περισσότερους καρκίνους του πνεύμονα από ότι θα είχαμε αν το πρόβλημα αυτό δεν υπήρχε.

Το 2001 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας αμερικανικής μελέτης στο πλαίσιο της οποίας είχε μελετηθεί επί πολλά χρόνια η έκθεση ενός μεγάλου αριθμού ατόμων σε ατμοσφαιρική ρύπανση, συμπεριλαμβανομένης και της έκθεσης σε αιωρούμενα σωματίδια PM10, σε συνάρτηση με την εμφάνιση μεταξύ των ατόμων αυτών καρκίνου του πνεύμονα. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των δύο και ότι για κάθε 10 μικρογραμμάρια ανά κυβικό μέτρο αύξηση στη συγκέντρωση των PM10 αντιστοιχούσε αύξηση κατά 8% στη συχνότητα του καρκίνου του πνεύμονα. Να σημειώσουμε ότι οι συνήθεις συγκεντρώσεις των σωματιδίων, για παράδειγμα των PM10, στις πόλεις κυμαίνονται από 20 ως 100 μικρογραμμάρια ανά κυβικό μέτρο. Στις αμερικανικές, καθώς και τις «καθαρές» ευρωπαϊκές πόλεις, οι αντίστοιχες τιμές κυμαίνονται συνήθως κάτω των 50 μικρογραμμάρια ανά κυβικό μέτρο. Συνεπώς μπορεί κανείς να υπολογίσει, ότι μια συγκέντρωση 50 μικρογραμμάρια ανά κυβικό μέτρο θα σήμαινε αύξηση κατά 40% του καρκίνου του πνεύμονα λόγω των σωματιδίων.

Όπως έχει αναφερθεί, τα αιωρούμενα σωματίδια περιέχουν διάφορα συστατικά. Ποιο ή ποια απ' όλα αυτά ευθύνονται για την καρκινογένεση; Η απάντηση στο ερώτημα θα είχε μεγάλη σημασία, αφού θα μπορούσε να οδηγήσει στη λήψη μέτρων προστασίας. Για παράδειγμα, αν ήταν γνωστό ότι κύρια ευθύνη έχει ο σίδηρος, μια λύση θα ήταν να παραχθούν καύσιμα που να ελευθερώνουν λιγότερο σίδηρο στα σωματίδια. Αν και η απάντηση στο ερώτημα αυτό δεν είναι ακόμα γνωστή με βεβαιότητα, οι υποψίες για την υπαιτιότητα της καρκινογένεσης των σωματιδίων επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο στους πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ). Πρόκειται για οργανικές ουσίες με γνωστή καρκινογόνο ικανότητα, οι οποίες βρίσκονται προσροφημένες στην επιφάνεια των PM και οι οποίες, μετά την είσοδο των σωματιδίων στον οργανισμό, απελευθερώνονται, υφίστανται μεταβολισμό και προκαλούν βλάβες στο DNA των κυττάρων οι οποίες οδηγούν σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τελικά στην καρκινογένεση (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Σωματίδια και καρκίνος του πνεύμονα.

Ένας άλλος ύποπτος παράγοντας για την καρκινογένεση από τα σωματίδια είναι ο σίδηρος, ο οποίος, μετά την απελευθέρωσή του στον οργανισμό, μπορεί να παράγει ελεύθερες ρίζες, δηλαδή πολύ δραστικά μόρια τα οποία επίσης προκαλούν βλάβες στο DNA και μπορούν να οδηγήσουν στην καρκινογένεση.

Τέλος, ένας τρίτος ενδεχόμενος μηχανισμός καρκινογένεσης από τα σωματίδια σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή τους με τα μακροφάγα και την πρόκληση φλεγμονής. Η φλεγμονή οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, όπως ακριβώς αναφέρθηκε παραπάνω για τον σίδηρο.

## ΑΝΑΖΗΤΩΝΤΑΣ ΤΙΣ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΕΡΙΑΣ ΡΥΠΑΝΣΗΣ – ΤΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ ΑΥΛΙΣ

Η κατανόηση των συγκεκριμένων συστατικών των σωματιδίων που έχουν την κύρια ευθύνη για την καρκινογένεση, και των μηχανισμών μέσω των οποίων δρουν, είναι ένα ιδιαίτερα δύσκολο πρόβλημα, αφού η καρκινογένεση είναι μια διαδικασία η οποία απαιτεί δεκαετίες. Επομένως για να μπορέσει κάποιος να μελετήσει τα αίτια της εμφάνισης ενός καρκίνου σήμερα θα πρέπει να μπορεί να διερευνήσει την έκθεση που προηγήθηκε πολλά χρόνια πριν, κάτι ιδιαίτερα δύσκολο. Λόγω των δυσκολιών αυτών, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στη χρήση «μοριακών δεικτών», οι οποίοι επιτρέπουν να γεφυρώσει κανείς σε κάποιο βαθμό το χρονικό αυτό χάσμα. Μεταξύ των πιο

χρήσιμων μοριακών δεικτών σε ό,τι αφορά την καρκινογένεση είναι οι βλάβες του DNA και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες που προκαλούν οι καρκινογόνες ουσίες και που σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Αν και συνεχώς σχηματίζονται βλάβες στο DNA όλων των ανθρώπων, υπάρχουν επιδιορθωτικοί μηχανισμοί που τις αφαιρούν και προλαμβάνουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους, όπως είναι ο καρκίνος. Όμως όσο πιο πολλές βλάβες έχει κάποιο άτομο στο DNA τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα υπάρχει να μην προλάβουν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί να το προστατεύσουν και να αποτρέψουν την καρκινογενετική διαδικασία. Ομοίως και με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Κατά συνέπεια, οι βλάβες του DNA και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν προκαρκινικούς δείκτες των οποίων η μελέτη μπορεί να προσφέρει μια ένδειξη σχετικά με τους καρκινογόνους παράγοντες στους οποίους εκτίθεται κάποιο άτομο καθώς και τον βαθμό της έκθεσης αυτής. Θα δούμε ένα παράδειγμα εφαρμογής της προσέγγισης αυτής στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου ΑΥΛΙΣ. Στόχος του ΑΥΛΙΣ, το οποίο εκτελέστηκε σε συνεργασία με μια σειρά από εργαστήρια του εσωτερικού και του εξωτερικού και με την ιδιαίτερα σημαντική συμβολή των συνεργατών του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB) του ΕΙΕ: Παναγιώτη Γεωργιάδη, Στέλλας Κάιλα και Μαργαρίτας Μπεκέρου, ήταν η διερεύνηση των προκαρκινικών επιδράσεων της αέριας ρύπανσης.

Στη μελέτη αυτή (Σχήμα 5) συμμετείχαν φοιτητές ΤΕΙ μη καπνιστές: ήταν σημαντικό να είναι μη καπνιστές, γιατί με κάθε τσιγάρο που καπνίζει κανείς εκτίθεται σε σωματίδια και πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες σε τέτοιες ποσότητες που θα ήταν σαν να κυκλοφορούσε σε μια ρυπασμένη πόλη για πολλές μέρες. Κάποιοι απ' αυτούς φοιτούσαν στο ΤΕΙ της Αθήνας, το οποίο βρίσκεται στο Περιστερί, μια περιοχή κατά τεκμήριο όχι ιδιαίτερα καθαρή από πλευράς ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Με βάση αυτό το δεδομένο, θεωρήθηκε αναγκαίο να συμπεριληφθούν στη μελέτη και φοιτητές από καθαρή περιοχή. Ως τέτοιοι επιλέχθηκαν φοιτητές του ΤΕΙ Χαλκίδας το οποίο βρίσκεται στα Ψαχνά, σε μια αγροτική περιοχή, χωρίς επιβάρυνση από αυτοκίνητα ή βιομηχανίες. Η ομάδα της Χαλκίδας περιλάμβανε φοιτητές οι οποίοι είτε κατοικούσαν στη Χαλκίδα και τα περίχωρά της και φοιτούσαν στο ΤΕΙ των Ψαχνών, είτε κατοικούσαν στην Εστία του ΤΕΙ στα Ψαχνά.

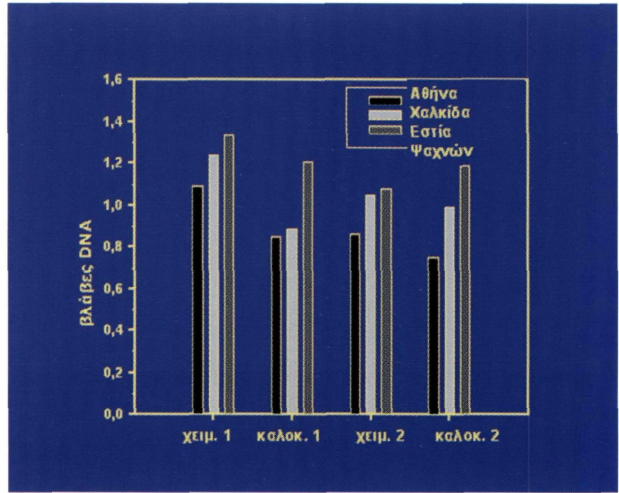
φοιτητές ΤΕΙ Αθήνας (Περιστερί)	ατμοσφ. ρύπανση σημαντική
φοιτητές ΤΕΙ Χαλκίδας (Ψαχνά) Χαλκίδα & περίχωρα Εστία Ψαχνών	μικρή ελάχιστη
Μη καπνιστές Μέτρηση προσωπικής έκθεσης σε σωματίδια (PM <sub>2,5</sub> ) & ITAY επί 24 ώρες Ημερολόγιο κίνησης ανά 15λεπτο, επί 4 ημέρες	

Σχήμα 5: Αναζητώντας τις προκαρκινικές επιδράσεις της αέριος ρύπανσης: Το έργο «ΑΥΛΙΣ».

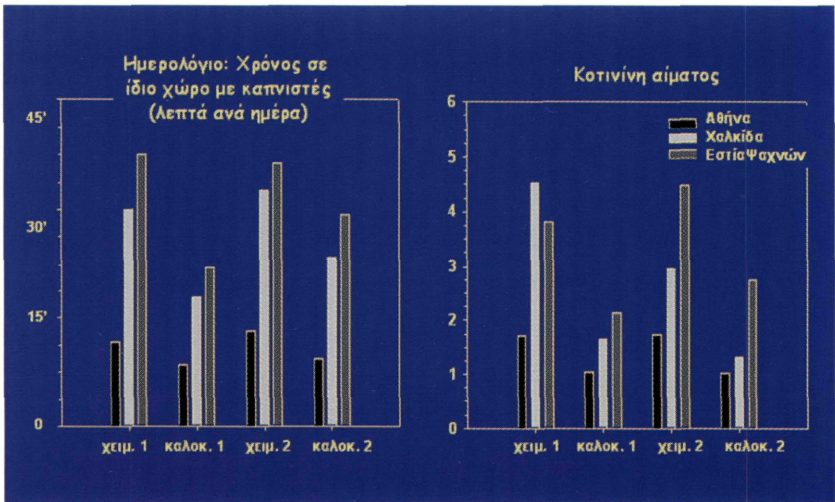
Όλοι οι φοιτητές επί τέσσερις μέρες σημείωναν σε ένα «ημερολόγιο δραστηριοτήτων» πληροφορίες σχετικά με τις δραστηριότητές τους, πού βρίσκονταν, αν βρίσκονταν εντός ή εκτός των κτιρίων, αν ταξίδευαν με αυτοκίνητο κ.ο.κ., έτσι ώστε να έχουμε πληροφορίες σε σχέση με τη ρύπανση στην οποία εκτίθονταν. Επιπλέον, κατά το τελευταίο εικοσιτετράωρο της περιόδου αυτής ο κάθε φοιτητής μετέφερε μαζί του ένα όργανο, το οποίο συνέλεγε τα σωματίδια PM<sub>2,5</sub> του αέρα, πράγμα που επέτρεπε να μετρήσουμε τη συνολική ποσότητα σωματιδίων στην οποία εκτέθηκαν επί ένα 24ωρο. Τα σωματίδια αυτά αναλύονταν επίσης ως προς την περιεκτικότητά τους σε πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες.

Στο τέλος της περιόδου αυτής, συλλέχθηκε ένα δείγμα αίματος από τον κάθε φοιτητή, για να γίνει έλεγχος των βλαβών του DNA και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Το αποτέλεσμα των αναλύσεων αυτών (Σχήμα 6) ήταν εντελώς απροσδόκητο, αφού βρέθηκε ότι συστηματικά οι φοιτητές της Αθήνας είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα βλαβών, οι φοιτητές που κατοικούσαν στη Χαλκίδα και φοιτούσαν στα Ψαχνά είχαν ενδιάμεσα επίπεδα, ενώ τα μεγαλύτερα επίπεδα βλαβών παρουσίαζαν οι φοιτητές που κατοικούσαν στην Εστία του ΤΕΙ στα Ψαχνά, περιοχή με τη χαμηλότερη ατμοσφαιρική ρύπανση!

Η εξήγηση για το αινιγματικό αυτό αποτέλεσμα βρέθηκε στα «ημερολόγια δραστηριοτήτων» των φοιτητών, όπου βρέθηκε ότι οι φοιτητές της Αθήνας



Σχήμα 6:  
Βλάβες DNA: Αθήνα,  
Χαλκίδα, εστία Ψαχνών.



Σχήμα 7: Έκθεση σε παθητικό κάπνισμα

είχαν περάσει κατά μέσο όρο λιγότερο χρόνο παρουσία καπνιστών σε κλειστό χώρο, οι φοιτητές που κατοικούσαν στη Χαλκίδα περισσότερο, ενώ οι φοιτητές που κατοικούσαν στην Εστία του ΤΕΙ Ψαχνών πολύ περισσότερο (Σχήμα 7). Ομοίως, όταν οι φοιτητές της Εστίας χωρίστηκαν με βάση τον χρόνο έκθεσής

τους στο παθητικό κάπνισμα, επιβεβαιώθηκε ότι τα επίπεδα βλάβης του DNA ήταν χαμηλότερα μεταξύ εκείνων που δεν είχαν περάσει χρόνο παρουσία καπνιστών, ενδιάμεσα μεταξύ εκείνων που είχαν περάσει μέχρι μισή ώρα σε κλειστό χώρο με καπνιστές και μέγιστα μεταξύ εκείνων που είχαν περάσει περισσότερο από μισή ώρα με καπνιστές.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα ήταν σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας για την πρόκληση δυνητικά προκαρκινικών βλαβών από ότι η έκθεση στην αστική ατμοσφαιρική ρύπανση την οποία υφίσταντο οι φοιτητές της Αθήνας και ενισχύει την πιθανότητα ότι το παθητικό κάπνισμα είναι καρκινογόνο.

## ΑΤΟΜΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Είναι γνωστό ότι πρόσφατα ολοκληρώθηκε η ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος, του DNA, το οποίο είναι ο φορέας των χαρακτηριστικών του κάθε ατόμου. Το DNA αποτελείται από κάποια δισεκατομμύρια «γραμμάτων», ενώ ομάδες «γραμμάτων» αποτελούν τα γονίδια τα οποία παράγουν τις πρωτεΐνες οι οποίες είναι τα εργαλεία του κυτάρου. Όλοι οι άνθρωποι έχουν τα ίδια γονίδια, αφού ανήκουν στο ίδιο είδος, έχουν όμως κάποιες μικροδιαφορές στη δομή τους. Αυτό σημαίνει ότι κάποιες φορές ένα «γράμμα» σε κάποιο γονίδιο διαφέρει από άτομο σε άτομο. Έχει υπολογιστεί ότι, κατά μέσο όρο, κάθε 3.000 «γράμματα» υπάρχει διαφορά («μετάλλαξη») σε ένα «γράμμα». Συνέπεια μιας τέτοιας διαφοράς είναι συνήθως η πρωτεΐνη η οποία παράγεται από το συγκεκριμένο γονίδιο ενός ατόμου να έχει κάποια διαφορά στη λειτουργικότητά της από εκείνη την οποία παράγει κάποιο άλλο άτομο. Διαφορά η οποία ενδέχεται να καθιστά το ένα από τα δύο άτομα περισσότερο επιρρεπές προς κάποια ασθένεια.

Υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις μεταλλάξεων που έχουν πολύ σοβαρές επιπτώσεις, αφού μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης κάποιας ασθένειας. Τέτοια παραδείγματα βρίσκονται στα λεγόμενα γονίδια του καρκίνου του μαστού, στα οποία συγκεκριμένες, σπάνιες μεταλλάξεις –συνα-

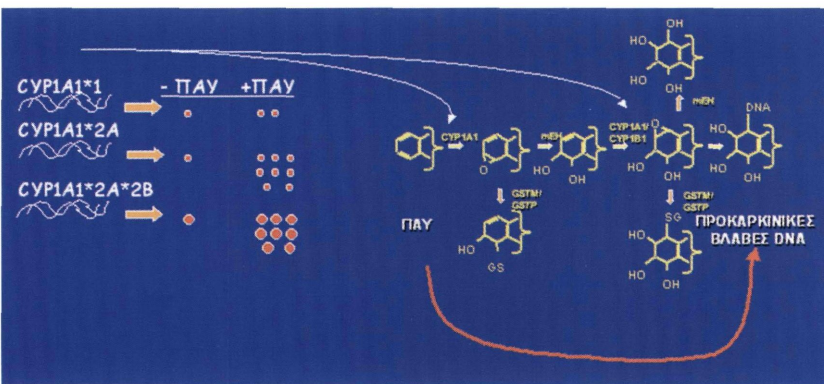
ντούνται συνήθως σε συγκεκριμένες οικογένειες– οδηγούν σε μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Οι περιπτώσεις μεταλλάξεων με τόσο σοβαρές επιπτώσεις είναι σχετικά λίγες. Αντίθετα, πολύ συχνότερες είναι οι περιπτώσεις μεταλλάξεων που οδηγούν σε μικροδιαφορές στη λειτουργία των αντίστοιχων πρωτεϊνών χωρίς εμφανή επίπτωση στην ομαλή λειτουργία ή την υγεία του ατόμου. Το είδος αυτό των σχετικά συχνών μεταλλάξεων ονομάζεται «γενετικό πολυμορφισμοί» και μπορεί να οδηγήσει σε μικρές διακυμάνσεις ως προς την ροπή προς κάποια ασθένεια ή ως προς την ευαισθησία του ατόμου σε κάποιους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι διακυμάνσεις αυτές, που οφείλονται σε κάθε γενετικό πολυμορφισμό ξεχωριστά, είναι συνήθως πολύ μικρής σημασίας. Όμως ένα σημαντικό ερώτημα είναι κατά πόσο η ταυτόχρονη παρουσία πολλών πολυμορφισμών στο ίδιο άτομο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή τροποποίηση της ευαισθησίας του ατόμου αυτού. Αυτό απασχολεί πολύ τους γενετιστές, αλλά ταυτόχρονα προσφέρει και μια μεγάλη ελπίδα για το μέλλον, αφού υπάρχει η πεποίθηση ότι μέσα στα επόμενα χρόνια, μέσω μιας σχετική εύκολης ανάλυσης του DNA, θα είναι δυνατό να διαγνωστεί αν κάποιο άτομο φέρει εκείνο τον συνδυασμό των πολυμορφισμών που το κάνουν ιδιαίτερα επιρρεπές ή ευαίσθητο και να ληφθούν τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα προστασίας, προτού προλάβει να εκδηλωθεί τυχόν ασθένεια.

Το έργο ΑΥΛΙΣ έδωσε τη δυνατότητα διερεύνησης των παραπάνω ερωτημάτων σε σχέση με την πρόκληση προκαρκινικών βλαβών από το παθητικό κάπνισμα. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι καρκινογόνες ουσίες δρουν ως τέτοιες επειδή προκαλούν βλάβες στο DNA. Για να το επιτύχουν αυτό πρέπει πρώτα να προκαλέσουν μια σειρά από μεταβολικές αλλαγές στον οργανισμό, διαδικασία που ελέγχεται από μια σειρά γονιδίων. Το καθένα από αυτά τα γονίδια ενδέχεται να εμφανίσει κάποιους πολυμορφισμούς, οι οποίοι οδηγούν σε διαφορετική λειτουργικότητα και αποτελεσματικότητα ως προς τον μεταβολισμό των καρκινογόνων. Οι διαφορές αυτές ίσως έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση περισσότερων ή λιγότερων βλαβών του DNA σε διάφορα άτομα μετά από όμοια έκθεση σε κάποιο καρκινογόνο, και κατά συνέπεια με διαφορετικό κίνδυνο καρκινογένεσης. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να μεγεθυνθούν σημαντικά αν κάποιο άτομο φέρει μια σειρά πολυμορφισμών στα κρίσιμα μεταβολικά γονίδια.



Στον μεταβολισμό των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων εμπλέκονται μια σειρά από γονίδια τα οποία τελικά οδηγούν στον σχηματισμό του τελικού μεταβολίτη που προκαλεί τις κρίσιμες προκαρκινικές βλάβες στο DNA. Το κάθε γονίδιο απ' αυτά έχει τους δικούς του πολυμορφισμούς. Ένα από τα σημαντικότερα γονίδια αυτά είναι το κυτόχρωμα P450-1A1 ή «CYP1A1» το οποίο εκτελεί το πρώτο βήμα του μεταβολισμού των καρκινογόνων πολυαρωματικών υδρογονανθράκων. Υπό κανονικές συνθήκες, το γονίδιο αυτό παράγει κάποια ποσότητα μιας πρωτεΐνης (ενός ενζύμου) που συμμετέχει στον μεταβολισμό των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων. Όταν ένα άτομο εκτεθεί σε ρύπανση που περιέχει πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες, το γονίδιο αυτό επάγεται, δηλαδή αυξάνει την παραγωγικότητά του και παράγει πιο πολλή πρωτεΐνη.

Αναγνωρίζονται τρεις γενετικές μορφές (πολυμορφισμοί) του γονιδίου αυτού: Το 80% των Ευρωπαίων ανήκουν στην κατηγορία CYP1A1\*1 (Σχήμα 8). Το 20% των Ευρωπαίων ανήκει στην κατηγορία CYP1A1\*2A, που φέρει μια μετάλλαξη στο γονίδιο με συνέπεια, όταν εκτεθούν σε πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες, η αύξηση στην παραγωγή πρωτεΐνης να είναι πολύ μεγαλύτερη, με συνέπεια ο μεταβολισμός να γίνεται πολύ πιο αποτελεσματικός. Τέλος, περίπου 5% του πληθυσμού, που ανήκει στην κατηγορία CYP1A1\*2A\*2B, εκτός από τη μετάλλαξη των 2A, φέρει ακόμα μία, με συνέπεια όχι μόνο να παράγεται περισσότερο ένζυμο (όπως για τους 2A) αλλά να είναι και πιο ενεργό.



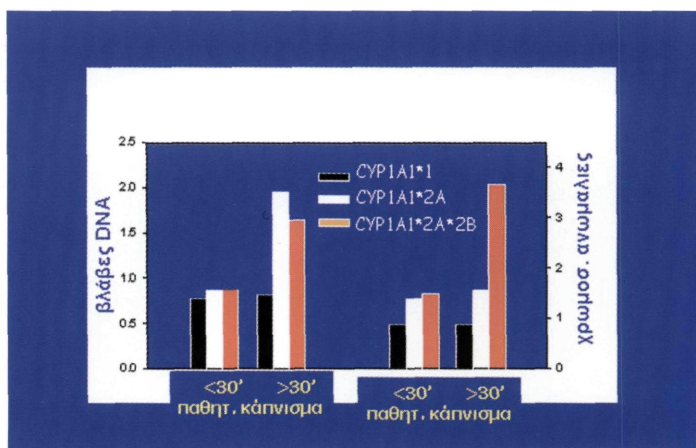
Σχήμα 8: Μεταβολισμός ΠΑΥ



Αναλύοντας τα αποτελέσματα του ΑΥΛΙΣ σε ό,τι αφορά την επίδραση των παραπάνω γενετικών πολυμορφισμών στα επίπεδα των γενετικών βλαβών, βλέπει κανείς (Σχήμα 9) ότι, υπό συνθήκες χαμηλής έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα, όπου δεν αναμένεται να υπάρχει διαφορά στην ικανότητα μεταβολισμού μεταξύ των τριών γενετικών κατηγοριών, πράγματι δεν παρατηρούνται διαφορές ούτε και στα επίπεδα των γενετικών βλαβών. Αντίθετα, υπό συνθήκες μεγαλύτερης έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα, όπου οι κατηγορίες CYP1A1\*2A και CYP1A1\*2A\*2B αναμένεται να αυξάνουν τη μεταβολική τους ικανότητα λόγω επαγωγής του γονιδίου CYP1A\*1, παρατηρούνται σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα βλαβών από ότι στην κατηγορία CYP1A1\*1. Συνεπώς στις δύο αυτές υποκατηγορίες (και ιδιαίτερα CYP1A1\*2A\*2B) η έκθεση στον καπνό αυξάνει ιδιαίτερα σημαντικά τις γενετικές βλάβες, πράγμα που φανερώ-νει αυξημένη ατομική ευαισθησία για τα άτομα αυτά.

Αν μάλιστα ληφθούν υπόψη και πρόσθετοι γενετικοί πολυμορφισμοί, σε άλλα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων, όπως είναι τα γονίδια της μεταφοράσης της γλουταθειόνης M1 (GSTM1), της μεταφοράσης της γλουταθειόνης θ1 (GSTT1) και της μιτοχονδριακής υδρολάσης των επιξειδίων 1 (mEH1), καταλήγει κανείς σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων τα οποία, φέροντας τους κατάλληλους πολυμορφι-

Σχήμα 9:  
Επίδραση γενετικών πολυμορφισμών στα επίπεδα γενετικών βλαβών από το παθητικό κάπνισμα



σμούς σε όλα τα γονίδια αυτά, εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα βλαβών και, ενδεχομένως, αντίστοιχα αυξημένη ατομική ευαισθησία.

Παρατηρήσεις όπως οι παραπάνω δημιουργούν την προσδοκία ότι, με την πρόοδο στην κατανόηση του ρόλου των διαφόρων γενετικών πολυμορφισμών στην τοξικότητα των περιβαλλοντικών παραγόντων, και με την ανακάλυψη μεγαλύτερου αριθμού σημαντικών πολυμορφισμών, θα καταστεί δυνατή η εντόπιση συνδυασμών πολυμορφισμών που οδηγούν σε σημαντική αύξηση της ατομικής ευαισθησίας και, κατά συνέπεια, τον εντοπισμό ατόμων με αντίστοιχα μεγάλη ροπή σε περιβαλλοντικής αιτιολογίας νοσηρότητα.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ζωή στη σύγχρονη τεχνολογική κοινωνία συνεπάγεται έκθεση σε επικίνδυνες ουσίες του περιβάλλοντος, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις δεν μπορεί ρεαλιστικά να μηδενιστεί. Η μείωση της έκθεσης αποτελεί πρώτιστα ευθύνη της οργανωμένης κοινωνίας και του κράτους, αλλά, όπως φαίνεται γλαφυρά από το παράδειγμα του παθητικού καπνίσματος, πολλά εξαρτώνται και από την προσωπική συμπεριφορά και ευθύνη του ατόμου. Πάντως, στον βαθμό στον οποίο η έκθεση στις τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος είναι αναπόφευκτη, υπάρχει ανάγκη για επιστημονική κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι ουσίες αυτές προκαλούν τις βλαπτικές τους συνέπειες, ώστε να διαμορφωθούν πολιτικές προστασίας, τόσο του συνόλου όσο και των ιδιαίτερα ευαίσθητων ατόμων. Ήδη οι εξελίξεις στη σύγχρονη βιολογία και τοξικολογία προσφέρουν βάσιμες ελπίδες ότι κατά τα επόμενα χρόνια θα αναπτυχθούν εργαλεία τα οποία θα παίξουν πολύ μεγάλο ρόλο, όχι μόνο στην έρευνα αλλά και στη ζωή πολλών ανθρώπων, αφού θα επιτρέπουν τον εντοπισμό των ατόμων που έχουν αυξημένη ευαισθησία σε οποιονδήποτε περιβαλλοντικό τοξικό παράγοντα και θα οδηγούν στη λήψη ειδικών μέτρων για την προστασία τους.

## **Ευχαριστίες**

Το ερευνητικό έργο ΑΥΛΙΣ επιδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και υπό τον συντονισμό του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Σε αυτό συμμετείχαν 7 Ευρωπαϊκά Εργαστήρια, συμπεριλαμβανομένων, από την Ελλάδα, του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (κ. Κ. Κατσουγιάννη) και του Εργαστηρίου Γενετικής του Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών (κ. Ν. Δημόπουλος).

# Καρκίνος του πνεύμονα: προοπτικές έγκαιρης διάγνωσης

Αντώνης Ρασιδάκης

*Διευθυντής Κέντρου Αναπνευστικής Ανεπάρκειας,  
Περ. Γεν. Νοσοκομείο Νοσημάτων  
Θώρακος Αθηνών «Σωτηρία»*

**Ο** ρόλος του γιατρού είναι δύσκολος και πολλές φορές καλείται να φοβίσει προκειμένου να ευαισθητοποιήσει ή να πείσει το κοινό. Ο Γιάννης ο Βαλτής, ένας φημισμένος φυματιολόγος στις αρχές του 20ού αιώνα (το 1925) έγραψε ένα καταπληκτικό βιβλίο για τη φυματίωση και στο τέλος του βιβλίου του πρόσθεσε κάποιες σελίδες, που αναφέρονταν σε μερικά σπάνια άλλα νοσήματα. Ενώ η φυματίωση κάλυπτε γύρω στις εξακόσιες σελίδες, το πρώτο νόσημα, το άσθμα, κάλυπτε μόνο τρεις-τέσσερις σελίδες και το δεύτερο, ο καρκίνος του πνεύμονα, μόλις μιάμιση σελίδα.

Σήμερα ο καρκίνος του πνεύμονα είναι θέμα τουλάχιστον πέντε ειδικοτήτων, ίσως και δέκα. Όσοι γιατροί εμπλέκονται στο θέμα αυτό ερευνητικά φαίνεται να έχουν πολλές δυνατότητες αντιμετώπισής του, ενώ δυστυχώς οι κλινικοί γιατροί καλούνται να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο του πνεύμονα όταν πια οι ελπίδες είναι μικρές.

Πρόκειται για ένα θανατηφόρο νόσημα και είναι ίσως από τους λίγους καρκίνους όπου μπορεί να εφαρμοστούν μέτρα για την πρόληψή του, όπως για παράδειγμα η διακοπή του καπνίσματος.

Αν για παράδειγμα πρόκειται για ένα καρκίνωμα μικροκυτταρικό η επιβίωση του έτους δεν ξεπερνάει το 15%. Αν το καρκίνωμα είναι μη μικροκυτταρικό η επιβίωση της διαίτης δεν ξεπερνάει το 30% και αν πρόκειται για καρκίνο μικρότερο σε έκταση, περιορισμένο ή ειδικού τύπου που μπορεί να χειρουργηθεί, ενδέχεται να δώσει επιβίωση πενταετή σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο του 65%.

Νωρίς, από το 1965 περίπου και για τα τελευταία 40 χρόνια, έχει γίνει μια προσπάθεια screening του καρκίνου του πνεύμονα. Θα μπορούμε να διαγνώσουμε τον βρογχικό καρκίνο πρόωρα ώστε να παρατείνουμε τη ζωή πριν ακόμα δώσει συμπτωματολογία σε ομάδες κινδύνου. Στο σημείο αυτό θα αναφερθώ σε πέντε μεγάλες μελέτες που έγιναν κυρίως στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ μεταξύ των ετών 1964-1982 και σε πληθυσμό ομάδων κινδύνου περίπου 94.000 χιλιάδων υγιών συστηματικών καπνιστών, που καπνίζουν είκοσι τσιγάρα τη μέρα επί είκοσι χρόνια. Αυτοί είναι σημείο αναφοράς γιατί αντιμετωπίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο καπνιστής των πέντε τσιγάρων δεν είναι συστηματικός καπνιστής, μπορεί να πάθει άλλα πράγματα αλλά η πιθανότητα να πάθει καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι μεγάλη. Ας μην είμαστε υπερβολικοί με τους καπνιστές.

Επομένως αυτές οι παρεμβάσεις που είχαν σκοπό να αποκαλύψουν έγκαιρα τον καρκίνο προτού γίνει κλινικά αναγνωρίσιμος χρησιμοποίησαν την τεχνολογία της εποχής η οποία ήταν η ακτινοσκόπηση, η ακτινογραφία του θώρακα σε συνδυασμό με την κυτταρολογική των πτυέλων σε τακτά διαστήματα των τεσσάρων ή έξι μηνών για τρία χρόνια.

Το πρόγραμμα screening είναι ένα αρκετά ελπιδοφόρο και ικανοποιητικό πρόγραμμα και αναμένεται να έχει αποτελέσματα. Η αρχική αποκάλυψη του ελέγχου ήταν της τάξεως των 100 υγιών κατά τεκμήριο και η τελική αποκάλυψη της τάξεως των 775 αριθμοί αρκετά μεγάλοι. Στην ομάδα control –η οποία δεν είχε παρακολουθήσει ανά τετράμηνο– οι αριθμοί ήταν λίγο χαμηλότεροι. Αυτό όμως που ήταν εντυπωσιακό ήταν ότι στο τέλος της τριετίας η ανά έτος θνησιμότητα ανά χίλια άτομα ήταν μικρότερη σε αυτούς που δεν έκαναν screening από αυτούς που έκαναν. Δηλαδή η ταλαιπωρία αυτών των 100.000

ανθρώπων -χωρίστηκαν σε δύο ομάδες βέβαια- να υφίστανται την ελπίδα της πρόωρης διάγνωσης του καρκίνου δεν είχε κανένα θετικό αποτέλεσμα όσον αφορά την τελική επιβίωση.

Διαγνώστηκε το νεόπλασμα του πνεύμονα έγκαιρα, αλλά η τελική επιβίωση δεν ήταν μεγαλύτερη και αυτό το παράδοξο γεγονός οφείλεται σε πολυπαραγοντικά μέτρα τα οποία δεν θα αναλύσω επί του παρόντος. Σημασία έχει ότι η τεχνολογία της εποχής δεν αρκούσε για να δώσει ευνοϊκά αποτελέσματα για την πρόωρη διάγνωση του καρκίνου και είναι πάρα πολλά τα στοιχεία που το κάνουν να φαίνεται λογικό, ενώ στην αρχή φαίνεται περίεργο.

Θα πρέπει να διευκρινίσω ότι όλοι οι καρκίνοι του πνεύμονα δεν έχουν την ίδια φυσική πορεία. Άλλος αναπτύσσεται σε διάστημα δεκαετίας και άλλος σε διάστημα μηνών. Υπάρχουν δε μερικοί καρκίνοι οι οποίοι γεννιούνται και μπορεί να παραμείνουν εν τω γεννάσθαι για όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου.

Επομένως η φυσική πορεία του καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται ότι επιδρά τόσο καταλυτικά σε αυτή την κατηγορία μελέτης, ώστε οι δυνατότητες της εποχής, ως το 1985 δηλαδή, δεν ήταν τέτοιες να μπορούν ν' ανακαλύψουν τη νόσο εγκαίρως και να προσφέρουν επί της ουσίας υπηρεσίες. Γι' αυτό οι μελέτες screening «κοιμήθηκαν» για αρκετά χρόνια και η νέα τεχνολογία ενδέχεται να προσφέρει κάτι σε αυτό που λέμε πρόωρη διάγνωση του καρκίνου ώστε να περιοριστεί σήμερα μόνο σε ομάδες κινδύνου, με προϋποθέσεις όμως, αφού πρόκειται για ένα πολύ ψηλό κόστος.

Οι ομάδες κινδύνου είναι διάφορες, όπως ο βαρύς καπνιστής, άνω των 60 ετών αν συνυπάρχουν κι άλλοι παράγοντες κινδύνου. Παράγοντες κινδύνου είναι το βεβαρημένο ατομικό αναμνηστικό, το οικογενειακό ιστορικό και η συνύπαρξη άλλων ειδικών νοσημάτων. Δηλαδή ένας άρρωστος που έχει πνευμονικό νόσημα το οποίο καταλείπει στον πνεύμονα ουλές, έχει πολύ περισσότερες πιθανότητες να πάθει καρκίνο από κάποιον που δεν έχει κάτι τέτοιο, έστω κι αν δεν καπνίζει. Επομένως όλα αυτά μαζί αποτελούν την ομάδα κινδύνου, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο για την τεχνολογία screening στον 21ο αιώνα.

Ένας άλλος περιορισμός της εφαρμογής μελετών screening για την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου είναι η κοινωνική ανισότητα, όσον αφορά τις κακές συνθήκες. Γιατί καπνίζει κανείς αφού γνωρίζει τους κινδύνους; Και γιατί πρέπει να πληρώσουν οι άλλοι το δικό του screening; Τα χρήματα αυτά θα μπορούσαν να συντηρήσουν έναν παιδικό σταθμό ή τα εκατομμύρια παιδιών που πεθαίνουν από ασπία. Αυτή τη φιλοσοφική θεώρηση δεν μπορεί κανείς να μην την πάρει σοβαρά αλλά και την ανάγκη του ανθρώπου να ζήσει επίσης δεν μπορεί να μην την πάρει σοβαρά. Επομένως το θέμα του screening και του καρκίνου είναι εν πολλοίς φιλοσοφικό.

Ακολουθεί η κατάταξη σε ομάδες ανάλογα με τον σχετικό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Ας υποθέσουμε ότι η κλίμακα είναι από 0 ως 50 και αφορά άτομα της ίδιας ηλικίας, δηλαδή με κοινά ανθρωπομετρικά στοιχεία. Οι ομάδες έχουν ως εξής:

- οι μη καπνιστές παρουσιάζουν κίνδυνο της τάξεως 1 ή λίγο πιο κάτω,
- οι παθητικοί καπνιστές διπλάσιο,
- αυτοί που εργάζονται σε μεταλλεία ουρανίου επαπλάσιο,
- αυτοί που καπνίζουν είκοσι τσιγάρα τη μέρα για είκοσι χρόνια δωδεκαπλάσιο,
- αυτοί που καπνίζουν σαράντα τσιγάρα τη μέρα για είκοσι χρόνια εικοσαπλάσιο και
- αυτοί που έχουν την ατυχία να δουλεύουν σε εργοστάσιο ή σε μεταλλείο επεξεργασίας βρίσκονται στο 50 της κλίμακας.

Πρόσφατα σε κάποιο περιοδικό γινόταν η παρουσίαση ενός συμπαθέστατου Κινέζου, του Σεκ Γι, ο οποίος έδωσε μια συνέντευξη στο Reuteur, διότι σε ηλικία 122 ετών αποδίδει τη ζωή του στον καπνό. Αυτό δεν είναι παράδοξο και δεν είναι ψέμα. Ο κίνδυνος δεν αφορά όλους. Κάποιοι ασθενείς παραπονιούνται ότι ο παππούς τους, που κάπνιζε μια ολόκληρη ζωή, πέθανε από άνοια και γεράματα, επομένως αυτά που οι γιατροί λένε είναι για εκφοβισμό ώστε να έρχεται κόσμος στα ιατρεία. Οι καπνιστές λένε συχνά πως όποιος καπνίζει είναι ελεύθερος άνθρωπος κι έχει γενναιότητα. Άλλωστε ο καπνός έχει γίνει

αντικείμενο ύμνων ζωγράφων, ποιητών και λογοτεχνών. Γνωστό είναι το παράδειγμα διάσημων ακαδημαϊκών οι οποίοι πέθαναν με το τσιγάρο στο στόμα.

Άλλος τρόπος διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα είναι η αξονική τομογραφία. Η νέα τεχνολογία εκμεταλλεύεται μία εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας της απεικονιστικής τεχνολογίας, η οποία λέγεται χαμηλής δοσολογίας και ψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (low dose city scan). Είναι δηλαδή μία αξονική τομογραφία με χαμηλή ακτινοβολία η οποία μπορεί -λόγω της μεγάλης διακριτικότητας της- να διακρίνει βλάβες ενός εκατοστού διαμέτρου ώστε να αποκαλύψει εγκαίρως τον καρκίνο του πνεύμονα. Αυτού του τύπου βλάβες είναι για παράδειγμα ο περιφερικός όζος, ένα σπυρί μέσα στον πνεύμονα με διάμετρο μικρότερη από τρία εκατοστά. Αν έχει διάμετρο άνω των τριών εκατοστών λέγεται μάζα. Η αξονική τομογραφία μπορεί να διακρίνει όζους μισού εκατοστού και πάνω κι αυτό είναι ήδη μια εντυπωσιακή ικανότητα.

Συνήθως ο περιφερικός όζος, επειδή δεν παρουσιάζει κανένα σύμπτωμα, εντοπίζεται τυχαία όταν κάποιος πάει να βγάλει ακτινογραφία για την άδεια αυτοκινήτου, τον διορισμό στο δημόσιο ή απλά επειδή έβηκε. Ο περιφερικός όζος είναι πρόκληση για την ιατρική, γιατί μπορεί να σώσει ζωές αν αποκαλυφθεί η φύση του. Δε είναι πάντοτε κακοήθης μπορεί να είναι και καλοήθης. Το 70% όμως των όζων, που είναι πάνω από δύο εκατοστά είναι κακοήθεις.

Υπάρχει όμως και σήμερα περίπτωση η τεχνολογία να προσπελάσει τον μονήρη όζο. Καταρχήν, πάλι εκμεταλλευόμενοι τη στατιστική, βλέπουμε ότι από πέντε τελευταίες πολυκεντρικές μελέτες που έγιναν το 2001 και το 2002 στις ΗΠΑ και στην Ιαπωνία, βρέθηκε ότι σε πολλά δείγματα πληθυσμού που έγινε ένα είδος προσπάθειας screening η αποκάλυψη του κακοήθους όζου ήταν αρκετά ψηλή. Το ποσοστό έφτανε στα 0,66% και είναι αρκετά ψηλό και αφορά τους ασυμπτωματικούς αρρώστους. Το ενδιαφέρον είναι ότι στο στάδιο 1α, στο στάδιο δηλαδή όπου μπορεί η νόσος να είναι χειρουργήσιμη, το ποσοστό επιβίωσης που έφτασε στη μεγαλύτερη επιβίωση εμφανίσθηκε το '81 με το 83% των ερωτηθέντων, δηλαδή την πλειονότητα. Όταν επαναλήφθηκε αυτό το screening με αξονική τομογραφία κάθε τέσσερις μήνες και μέχρι ένα χρόνο βρέθηκε ένας πρόσθετος αριθμός πάλι νέων κακοήθων όζων και ένας ικανο-



ποιοτικός αριθμός ανθρώπων υπέστησαν χειρουργική εξαίρεση του κακοήθους όζου. Σ' αυτά τα άτομα η πενταετής επιβίωση δεν ήταν 65% –για τα νεοπλάσματα που ανακαλύπτουμε συνήθως όπως σας είπα προηγουμένως– αλλά έφτασε το 85% κι αυτό αποτελεί πρακτικά για τον καρκίνο του πνεύμονα ίαση. Αυτή η προσπάθεια πρώιμης αποκάλυψης του καρκίνου έχει κόστος αλλά αντισταθμίζει η υψηλή επιβίωση.

Η σύγκριση της αξονικής τομογραφίας χαμηλής δοσολογίας με τις παλιές μελέτες που έκαναν στην προηγούμενη εικοσαετία με όπλο μόνο την ακτινογραφία θώρακα και την κυτταρολογική είναι εντυπωσιακή. Με την αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας η αποκάλυψη του καρκίνου είναι 0,5% ενώ είναι 0,03-0,05 περίπου δέκα φορές επάνω. Η πρώιμη αποκάλυψη σε στάδιο χειρουργήσιμο είναι 81% με την αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης, 42% με την ακτινογραφία θώρακα και την κυτταρολογική πτυέλων και πενταετής επιβίωσης είναι 82% μετά από επέμβαση με οδηγό την αξονική τομογραφία 48% μετά από τις απλές ακτινογραφίες της προηγούμενης εικοσαετίας.

Επομένως η τεχνολογία παρά τις δυσχέρειες που συναντά στην εφαρμογή σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού μόνο με τη low dose city scan έχει καταφέρει σε αυτές τις σειρές να διπλασιάσει την πενταετή επιβίωση. Αυτό για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι μεγάλη πρόοδος.

Τα βήματα για τη διαχείριση του μονήρη όζου είναι συγκεκριμένα. Πρέπει να ανασκοπηθούν πολύ καλά οι ακτινογραφίες του παρελθόντος και το ιστορικό του αρρώστου και να γίνει μία μορφολογική ανάλυση του όζου για να εντοπιστούν τα στοιχεία της καλοήθειας ή της κακοήθειας. Αν υπάρχουν στοιχεία καλοήθειας στον όζο δεν ασχολούμαστε μαζί του. Αν δεν υπάρχουν στοιχεία καλοήθειας τότε προχωρούμε σε παραπέρα εξέταση. Αν η διάμετρος του όζου είναι κάτω από δύο εκατοστά υπάρχει ένας αλγόριθμος ελέγχου για τη συνέχεια. Αν όμως η διάμετρος είναι πάνω από δύο εκατοστά και δεν έχει εμφανή στοιχεία καλοήθειας πρέπει να εξαιρεϊται το ταχύτερο, γιατί η πιθανότητα να είναι καρκίνος είναι της τάξεως του 85%. Ίσως φαίνεται περίεργο να οδηγούμε σε επέμβαση έναν ασυμπτωματικό άρρωστο, ο οποίος τυχαία ανακάλυψε στον πνεύμονά του έναν όζο διαμέτρου 2,5 εκατοστών. Αν ανήκει σε ομάδα

κινδύνου και αν ο γιατρός έχει αμφιβολίες περί καλοήθειας του όζου η επέμβαση είναι αναγκαία. Αν τον αφήσουμε έτσι η επιβίωσή του, είναι δύο χρόνια σε ποσοστό 30%, ενώ αν του αφαιρέσουμε τον όζο εξασφαλίζεται η επιβίωσή του για πέντε χρόνια σε ποσοστό 85%. Αυτό ανακοινώνεται στον υποψήφιο άρρωστο κι εκείνος αποφασίζει. Σε αυτές τις πράξεις η προσθήκη της μαγνητικής τομογραφίας δεν προσφέρει πολλά πράγματα και γίνεται μόνο αν υπάρχει δυσανεξία στο σκιαγραφικό.

Υπάρχει μία καινούργια τεχνολογία της position emission tomography (PET), δηλαδή της αξονικής τομογραφίας εκπομπής εκποζιτρονίων, η οποία είναι μια πιο προηγμένη τεχνολογία απεικονιστικής εξέτασης που μπορεί να επαυξήσει την ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας για τον καθορισμό της καρκινικής προέλευσης του όζου. Είναι πολύπλοκη εξέταση. Χρειάζεται κύκλοτρο και ψηλή τεχνολογία και γι' αυτό είναι ιδιαίτερα δαπανηρή. Αλλά και η αξονική τομογραφία χαμηλής δοσολογίας και σε screening είναι επίσης πάρα πολύ ακριβή.

Στην Αθήνα πρόκειται να λειτουργήσει ένα ολόκληρο εργαστήριο στον Ευαγγελισμό, ενδέχεται και στην ιδιωτική ιατρική. Η Θεσσαλονίκη έχει ήδη έναν τέτοιο τομογράφο εκποζιτρονίων, ο οποίος καταγράφει τη μεταβολική δραστηριότητα των αδένων καθώς και τον τύπο της μεταβολικής τους δραστηριότητας, καθότι το πρώτο σημείο στο οποίο μεθίσταται ο καρκίνος του πνεύμονα είναι οι επιχώριοι λεμφαδένες, δηλαδή οι αδένες που είναι κοντά του. Η δε συμμετοχή των αδένων του μεσοθωρακίου σ' αυτή την καρκινική προέκταση κατευθύνει τον γιατρό στην ένδειξη της επέμβασης, κατευθύνει την όλη θεραπεία και προδιαγράφει το μέλλον του ατόμου. Άτομα δηλαδή που έχουν μεταστάσεις στους αδένες του μεσοθωρακίου μπορεί να μην είναι δυνατόν να χειρουργηθούν και να χρειάζεται άλλου είδους αγωγή.

Η τεχνολογία PET είναι τουλάχιστον εντυπωσιακή. Η positive emission tomography υπόσχεται για τις μελλοντικές γενιές μια μεγαλύτερη ειδικευση και ευαισθησία. Όσον αφορά την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα συγκρινόμενη με τη spiral sitee και εδώ προηγείται η PET. Αν υπάρχει ένας όζος γύρω στα 5 χιλιοστά και τον αποκαλύψει η spiral sitee δύσκολα, τον απο-

καλύπτει η PET, γιατί η PET αποκαλύπτει την μεταβολική του δραστηριότητα όταν είναι πάνω από 5 χιλιοστά. Δεν υπάρχουν πολύ ευαίσθητες PET για να αποκαλύπτουν όζους μικρούς. Αν ένας όζος που είναι γύρω στα 5 χιλιοστά έχει πενταετή επιβίωση 100%, αν αποδειχθεί ότι είναι νεόπλασμα 6-10 χιλιοστών, μέχρι 90% κι αν έχει κάτω από 10 χιλιοστά έχει επιβίωση γύρω στα 80%. Μόλις ο όζος είναι αναγνωρίσιμος στην επεμβατική τεχνολογία πρέπει αυτή η επεμβατική τεχνολογία να γίνει εκμεταλλεύσιμος όρος και πράξη από τους θεράποντες γιατρούς.

Οι ομάδες κινδύνου θεωρητικά, δηλαδή ο βαρύς καπνιστής που έχει έκθεση σε αμίαντο, σε ατμούς αρσενικού, νικελίου, χρωμίου και εργάζεται στη βαριά βιομηχανία είναι αυτές που ενδέχεται από μία τέτοια τεχνολογία να ευνοηθούν. Βέβαια, σ' αυτή τη διαδικασία του screening παρεμβαίνουν πολλοί ψυχολογικοί παράγοντες, οι οποίοι λειτουργούν αρνητικά. Δηλαδή μπορεί κάποιος να έχει έναν καλοήγη όζο και ν' αρχίσει να τρέχει από εργαστήριο σε εργαστήριο ψάχνοντας ν' αποκαλύψει έναν καρκίνο που δεν έχει. Δεν είναι απλό. Υπάρχουν όμως ομάδες κινδύνου, όπως τις έχω προαναφέρει.

Το τελευταίο κομμάτι που αφορά την τεχνολογία για την πρόωπη διάγνωση του καρκινώματος σε κεντρικούς βρόγχους είναι άλλη μια δύσκολη υπόθεση, αφού υπάρχει αόρατος καρκίνος. Ο αόρατος καρκίνος είναι αυτός που παρουσιάζει θετική κυτταρολογική πτυέλων με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα και με φυσιολογική αξονική τομογραφία. Ο καρκίνος εν τω γεννάσθαι είναι ένα πρόβλημα μειοψηφίας βέβαια στην ιατρική, αλλά πολλές φορές δημιουργεί διλήμματα. Υπάρχει μία τεχνολογία που στηρίζεται στον φθορισμό των βλεννογόνων. Οι βλεννογόνοι του σώματος επειδή έχουν μέσα στα δομικά τους στοιχεία κάποια που φθορίζουν, όπως ουσίες κολλαγόνου, φλανοδοειδή και άλλα, έχουν την ιδιότητα, όταν πέσει πάνω τους μία ακτινοβολία ειδικού μήκους κύματος 400-550 nanometres να παράγουν φθορισμό. Αυτή η ακτινοβολία δεν είναι ορατή με γυμνό μάτι και για να γίνει ορατή πρέπει να χρησιμοποιηθεί ψηλή τεχνολογία.

Πρώτα ρίχνουμε μέσα στους βρόγχους ένα ειδικό φως, αόρατο σε αυτό το μήκος κύματος, για να δώσουμε την ευκαιρία στον βλεννογόνο να αρχίσει να

φθορίζει και στη συνέχεια πολλαπλασιάζουμε αυτό τον φθορισμό 1.000 με 10.000 φορές, ώστε να γίνει ορατός. Με αυτή την τεχνολογία μπορούμε να δούμε τον φθορισμό των βλεννογόνων. Οι φυσιολογικοί βλεννογόνοι φθορίζουν σε μεγαλύτερη κλίμακα από τον βλεννογόνο του καρκινώματος που δεν φαίνεται και επομένως η διαφορά του φθορισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μιας αόρατης νεοπλασίας ώστε ο βρογχοσκόπος να κάνει εντοπισμένες και πολλαπλές βιοψίες για να ανακαλύψει επερχόμενο καρκίνωμα. Αυτή είναι τεχνολογία αιχμής της τελευταίας δεκαετίας και την διαθέτει το νοσοκομείο «Σωτηρία» εδώ και δύο χρόνια. Είναι επίσης επένδυση ψηλού κόστους.

Ο κλινικός γιατρός οφείλει να έχει αρκετά μεγάλη εμπειρία διότι για μία φθοριοβρογχοσκόπηση απαιτείται παραμονή περίπου 20 λεπτών σε σκοτάδι, διότι η προσαρμογή του πράσινου στο μάτι μας είναι πάρα πολύ δύσκολη και δυστυχώς η τεχνολογία δεν μπόρεσε να αντικαταστήσει το πράσινο με ένα χρώμα πιο ευδιάκριτο. Ενδέχεται τα επόμενα χρόνια η τεχνολογία να βελτιωθεί και ενδεχομένως να αποβεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή πράξη. Προς το παρόν το σύστημα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για την έρευνα της καρκινογένεσης και μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις ανθρώπου που έχει θετική κυτταρολογική και δεν έχει πουθενά κανένα είδος αυτής της νόσου. Προς το παρόν αυτή είναι η τεχνολογία για την αποκάλυψη του καρκίνου στους κεντρικούς αεραγωγούς και βέβαια η λύση δεν θα προέλθει τόσο από την απεικονιστική τεχνολογία –ίσως αυτή να φτάνει στο όριο της– όσο από την ενίσχυση της κυτταρολογικής επεξεργασίας των πτυέλων και των εξετάσεων που αυτές μπορεί να σωρεύσουν.

Τρεις μεγάλοι τομείς της έρευνας και της πρόόδου της κυτταρολογίας στον καρκίνο είναι: η ανισοϊσοχημεία, η ενίσχυση της εικόνας και της δομής των κυττάρων με σύστημα υπολογιστή και πάρα πολλές αντιδράσεις, όπως οι αντιδράσεις πολυμεράσης που έχουν ευρύτατη εφαρμογή στην έρευνα του καρκίνου του πνεύμονα.

Κάποιες υπόσχονται πολλά αλλά θα κλείσω με αναφορά στην πιο εντυπωσιακή που δημοσιεύτηκε πριν από μερικούς μήνες. Μία ομάδα ερευνητών

μέσα από mass spectrometry περιγράφει την αποκάλυψη ουσιών οξειδωσης (μεθυλιωμένα αλκάνια) τα οποία είναι προϊόντα υπεροξειδωσης και μεταβολής λιπιδίων, και παράγονται σε μεγάλες ποσότητες από καρκινικά κύτταρα. Η ερευνητική αυτή ομάδα μελέτησε 200 αρρώστους με διαγνωσμένο καρκίνο του πνεύμονα και πήρε και 200 άτομα control. Παρατήρησε ότι οι άρρωστοι με καρκίνο του πνεύμονα, ανεξάρτητα από το στάδιο στο οποίο βρίσκονται, έχουν αυξημένη πυκνότητα αυτών των ουσιών στον εκπνεόμενο αέρα. Ενδεχομένως οι γενιές που έρχονται να μπορούν μέσα από τον εκπνεόμενο αέρα να ανιχνεύουν τον καρκίνο του πνεύμονα. Όσο εξωπραγματικό κι αν αυτό φαίνεται σήμερα, οι σημαντικότερες επιστημονικές ανακαλύψεις είναι θέμα ονείρων και εμπνεύσεων κάποιων ερευνητών, αλλά ας μην ξεχνάμε ότι με τα όνειρα πορευόμαστε και με τα όνειρα ζούμε.

# Από την έρευνα στην πολιτική: η νομοθεσία για την αέρια ρύπανση και η προστασία της δημόσιας υγείας

Μαρία Μποτσιβάλη

*Δρ. Χημικός, τ. Διευθύντρια Τροφίμων και Περιβάλλοντος  
Γενικού Χημείου του Κράτους, επιστ. συνεργάτης IBEB/EIE*

**T**ο θέμα μας είναι η αξιοποίηση των επιστημονικών δεδομένων σχετικά με την ατμοσφαιρική ρύπανση για τη διαμόρφωση πολιτικών προστασίας της υγείας και του περιβάλλοντος. Πρόκειται για ένα εγχείρημα πολύ δύσκολο αλλά και πολύ ενδιαφέρον.

Οι κίνδυνοι για την υγεία από την ατμοσφαιρική ρύπανση είναι πολύ σοβαρό θέμα και μας απασχολεί όλους. Από τα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας προκύπτει ότι 5% των θανάτων και 30% με 35% των ασθενειών μπορούν να αποδοθούν στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Ο αέρας είναι ένα είδος μη επιλέξιμο, δηλαδή δεν μπορούμε να τον αποφύγουμε με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο μπορούμε να μην αγοράσουμε ένα τρόφιμο ή ένα καταναλωτικό αγαθό. Γι' αυτό και η ευθύνη για καθαρό αέρα ανήκει κατά κύριο λόγο στο κράτος.

Σήμερα υπάρχει ένα μεγάλο κοινοτικό πρόγραμμα, το Έκτο Πρόγραμμα Δράσης για το Περιβάλλον, το οποίο καλύπτει την περίοδο από το 2002 μέχρι

το 2012 και καθορίζει για το περιβάλλον τέσσερεις μεγάλους τομείς προτεραιότητας. Ο ένας από αυτούς τους τομείς είναι "περιβάλλον και υγεία". Το θέμα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης συμπεριλαμβάνεται ειδικά στον τομέα αυτό, πράγμα που δείχνει τη σημασία και τη βαρύτητα του θέματος για την Ευρωπαϊκή Κοινότητα και για όλους μας, για όλα τα κράτη μέλη.

Επιπλέον, η περιβαλλοντική πολιτική αποτελεί αυτή τη στιγμή μια από τις τρεις σημαντικότερες πολιτικές που απασχολούν όλα τα κράτη. Οι τρεις αυτές πολιτικές αφορούν την ανάπτυξη, την κοινωνική συνοχή και το περιβάλλον. Το περιβάλλον σήμερα έχει γίνει ισότιμο με τις άλλες δύο σημαντικές πολιτικές. Επιπλέον είναι υποχρεωτικό να ενσωματώνεται σε όλες τις νομοθεσίες η περιβαλλοντική διάσταση, δηλαδή δεν μπορεί να γίνει κάποια οικονομική μελέτη ή κάποια μελέτη για την ανεργία, αν δεν υπάρχει πρόνοια και για το περιβάλλον. Η δε ανάπτυξη χαρακτηρίζεται πλέον ως βιώσιμη ή αειφόρος γιατί οφείλει να διατηρεί το περιβάλλον, τη φύση και τις φυσικές πηγές για τις επόμενες γενιές. Όλα αυτά δείχνουν τη σημασία του θέματος του περιβάλλοντος στην πολιτική.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, λόγω ακριβώς της μεγάλης σημασίας του θέματος της ρύπανσης του αέρα, λειτουργούν αυτή την εποχή δύο μεγάλα προγράμματα για το θέμα αυτό. Το ένα ονομάζεται CAFE (Clean Air For Europe), δηλαδή Καθαρός Αέρας για την Ευρώπη. Πρόκειται για ένα μεγάλο πρόγραμμα το οποίο ασχολείται με τις μετρήσεις, τα επιστημονικά δεδομένα και τη σχετική πολιτική. Το δεύτερο, το οποίο λέγεται AIRNET, είναι ένα δίκτυο για την ατμοσφαιρική ρύπανση το οποίο έχει ως στόχο να αξιολογήσει τα πιο πρόσφατα επιστημονικά αποτελέσματα –τοξικολογικά, επιδημιολογικά κ.λπ.– τόσο των Κοινοτικών Ερευνητικών Προγραμμάτων όσο και από τη διεθνή έρευνα και να τα μεταφέρει στην πολιτική και τη νομοθεσία. Λειτουργεί δηλαδή ως διαμεσολαβητής.

Τα μέτρα τα οποία τελικά λαμβάνονται αφορούν είτε απαγορεύσεις, είτε μειώσεις των επιτρεπομένων συγκεντρώσεων διαφόρων ουσιών. Με την αφαίρεση του μολύβδου από τη βενζίνη μειώθηκε δραματικά σε όλα τα μέρη η συγκεκριμένη ρύπανση. Το ίδιο έγινε με τη μείωση των θειικών στα καύσιμα, που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του διοξειδίου του θείου στην ατμόσφαιρα.

Πλην όμως υπάρχουν άλλες ουσίες, που δεν μπορούμε να αφαιρέσουμε και συνεπώς εκεί πρέπει να ασκηθούν άλλες περιοριστικές πολιτικές. Για παράδειγμα, δεν μπορούμε να εξαφανίσουμε τα καυσαέρια των αυτοκινήτων, συνεπώς πρέπει να υπάρχουν περιοριστικές πολιτικές, που μπορεί να αφορούν καινούργιες τεχνολογίες, φίλτρα, καταλύτες, μείωση της κυκλοφορίας, διάφορα κυκλοφοριακά αλλά και οικιστικά προγράμματα.

Σε όλες βέβαια τις περιπτώσεις χρειάζεται να μουν όρια. Και το ερώτημα είναι: υπάρχουν ασφαλή όρια; Σε πολλές περιπτώσεις είναι δυνατόν να προσδιοριστούν όρια που θεωρούνται ασφαλή. Η επιστήμη σήμερα με τους διάφορους κλάδους της, όπως τη βιολογία, την τοξικολογία, την επιδημιολογία (στατιστική παρακολούθηση ολόκληρων πληθυσμών ή ομάδων), τη μοριακή επιδημιολογία κ.λπ., μπορεί να μας δώσει τα ασφαλή όρια της έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού χωρίς επιβλαβείς συνέπειες. Η ύπαρξη ασφαλών ορίων έκθεσης σε τοξικές ουσίες δεν πρέπει να μας ξενίζει, γιατί στην πραγματικότητα η ζωή αναπτύχθηκε μέσα σε ένα πολύ επικίνδυνο περιβάλλον και αναγκάστηκε να αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς άμυνας. Έτσι διαθέτουμε πολλούς αμυντικούς μηχανισμούς, των οποίων όμως οι δυνατότητες προστασίας φτάνουν μέχρι ενός σημείου. Αυτά είναι τα όρια ασφαλείας και ονομάζονται κατώφλια, “thresholds”. Υπάρχουν λοιπόν ουσίες για τις οποίες η επιστήμη γνωρίζει σε ποιες ποσότητες είναι ασφαλείς. Υπάρχουν όμως και ουσίες για τις οποίες δεν υπάρχει όριο ασφαλείας, και αυτές είναι οι καρκινογόνες ουσίες και πιο ειδικά οι γονοτοξικές καρκινογόνες ουσίες, αυτές που επιδρούν πάνω στο γενετικό υλικό, το DNA.

Σήμερα γίνεται τεράστια επιστημονική έρευνα για όλες τις κατηγορίες ουσιών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνεργάζεται με πολλούς επιστήμονες και προτείνει όρια για τις διάφορες ουσίες που σχετίζονται με την ατμοσφαιρική ρύπανση. Είναι τα λεγόμενα όρια – στόχοι, guidelines. Όμως κι αυτά δεν είναι οριστικά, γιατί η επιστήμη συνεχώς εξελίσσεται και ανακαλύπτει καινούργια στοιχεία.

Η εν λόγω πολιτική παίρνει τα επιστημονικά δεδομένα και επιδιώκει να θέσει κάποια όρια ασφαλείας για τον άνθρωπο μέσω της νομοθεσίας. Τι κάνει



για τον σκοπό αυτό; Για όποιες μη καρκινογόνες ουσίες υπάρχει όριο ασφαλείας –κατώφλι– προσπαθεί να θέσει τα χαμηλότερα δυνατά όρια, τα οποία ιδανικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν το κατώφλι. Βέβαια, για αντικειμενικούς λόγους το όριο αυτό ενδέχεται να μην είναι επιτεύξιμο.

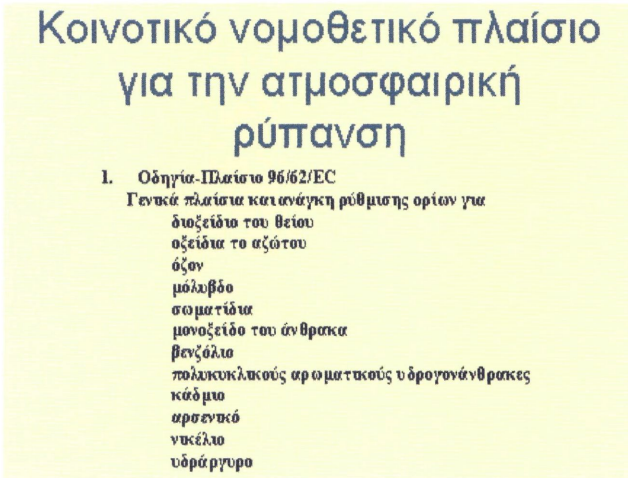
Όσον αφορά τις καρκινογόνες ουσίες, αν δεν είναι δυνατή η πλήρης αποφυγή της έκθεσης, η πολιτική η οποία ακολουθείται στοχεύει στο να μπαίνουν τέτοια όρια –προερχόμενα από ειδική επιστημονική επεξεργασία– ώστε, αν αναπνέουμε αυτές τις ουσίες για όλη μας τη ζωή εντός αυτών των ορίων, η πιθανότητα προσβολής κάποιου από καρκίνο να είναι μία στο εκατομμύριο. Αυτό είναι ένα αυστηρό όριο ασφαλείας, γιατί πρέπει να ξέρουμε ότι σήμερα για κάθε ένα εκατομμύριο θανάτων ήδη οι 200.000 περίπου οφείλονται σε καρκίνο που οφείλεται σε διάφορες αιτιολογίες. Βέβαια, η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση αφορά εκατομμύρια ανθρώπους, συνεπώς θα μπορούσε να οδηγήσει σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου.

## ΝΟΜΟΘΕΣΙΕΣ

Στη χώρα μας, όπως και στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπήρχαν παλιότερα πολλές νομοθεσίες για την ατμοσφαιρική ρύπανση. Όμως το 1996 δόθηκε μια βασική οδηγία (96/62), η οδηγία-πλαίσιο, η οποία συγκέντρωσε ό,τι υπήρχε, έθεσε γενικές διατάξεις και πρόβλεψε τη θεσμοθέτηση νέων θυγατρικών οδηγιών για τις επιμέρους ουσίες. Με τις γενικές διατάξεις αυτής της οδηγίας προβλέπονται τα εξής σημαντικά:

- α) Η Ένωση οφείλει να παρακολουθεί συνεχώς την επιστημονική έρευνα και ανάλογα με τα νέα δεδομένα να αναθεωρεί τα όρια,
- β) Οφείλει να γίνεται έλεγχος των πηγών της ατμοσφαιρικής ρύπανσης,
- γ) Επιβάλλεται να καταρτιστούν προγράμματα για τη μείωση της ρύπανσης και όχι απλά για μετρήσεις και
- δ) Επιβάλλεται να δημοσιοποιούνται όλες οι μετρήσεις αλλά και τα προγράμματα για τη μείωση της ρύπανσης.

Μετά από τη θεσμοθέτηση της οδηγίας αυτής εκπονήθηκαν τέσσερις θυγατρικές οδηγίες, που αναφέρονται στους επιμέρους ρύπους. Η πρώτη, που κυκλοφόρησε το 1999 (99/30), θεσπίζει όρια για τα οξειδία του αζώτου, για το



διοξείδιο του θείου, για τον μόλυβδο και για τα σωματίδια. Η δεύτερη, που κυκλοφόρησε το 2000 (2000/69), θεσπίζει όρια για το βενζόλιο –καρκινογόνο προερχόμενο από καυσαέρια και καύσιμα– και το μονοξείδιο του άνθρακα. Η τρίτη κυκλοφόρησε το 2002 (2002/3) και θεσπίζει όρια για το όζον, για το οποίο αρκεί να συγκρατήσουμε ότι το ανεκτό όριο για την υγεία είναι τα 120 μικρογραμμάρια ανά κυβικό μέτρο αέρα. Τέλος, υπάρχει μια τέταρτη οδηγία η οποία είναι υπό εκπόνηση. Αυτή τη στιγμή είναι έτοιμη για να ψηφιστεί και θεσπίζει όρια για τους πολυπυρηνικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ), το κάδμιο, το αρσενικό, το νικέλιο και τον υδράργυρο, ουσίες για τις οποίες θεσπίζονται όρια για πρώτη φορά.

Μερικά παραδείγματα ορίων έχουν ως εξής:

- α) Για τα οξειδία του αζώτου υπάρχει ωριαίο όριο 200  $\mu\text{g}/\text{κυβικό μέτρο}$  αέρα, δηλαδή αφορά οξεία περιστατικά. Υπάρχει ακόμη όριο 40  $\mu\text{g}/\text{κυβικό μέτρο}$ , που αναφέρεται στον ετήσιο μέσο όρο, και 400  $\mu\text{g}/\text{κυβικό μέτρο}$  που είναι το όριο συναγερμού, δηλαδή σε τέτοια περίπτωση πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα.

- β) Για τον μόλυβδο το όριο είναι στα 0,5 μg/κυβικό μέτρο, για το βενζόλιο 5 μg/κυβικό μέτρο και για το μονοξείδιο του άνθρακα 10 mg/κυβικό μέτρο.
- γ) Για το όζον το όριο είναι 120 μg/κυβικό μέτρο, ενώ στα 180 μg/κυβικό μέτρο επιβάλλεται άμεση πληροφόρηση του κόσμου και στα 240 μg/κυβικό μέτρο σημαίνει συναγερμός.
- δ) Για τα σωματίδια PM10 το όριο είναι 50 μg/κυβικό μέτρο ως ημερήσιος μέσος όρος, όριο που δεν μπορεί να ξεπεραστεί 35 φορές το χρόνο, και 40 μg/κυβικό μέτρο επίσης μέσος όρος. Τα όρια αυτά ισχύουν μέχρι το 2005. Μέχρι το 2010 επιβάλλεται το όριο των 50 μg/κυβικό μέτρο να μην υπερβαίνεται παρά μόνο 7 φορές ετησίως, ενώ ο ετήσιος μέσος όρος θα φτάσει στα 20 μg/κυβικό μέτρο, που είναι πραγματικά πολύ χαμηλό. Για τα PM2,5, που είναι και τα πιο επικίνδυνα, η οδηγία προβλέπει ότι όλα τα κράτη-μέλη όφειλαν μέχρι το τέλος του 2003 να έχουν εγκαταστήσει σταθμούς μέτρησής τους, ώστε στο τέλος του 2003 να είναι γνωστή η κατάσταση του αέρα σχετικά με αυτά για να θεσμοθετηθούν τα αναγκαία όρια.

Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν θεσμοθετηθεί όρια για τα PM2,5 από το 1997 –για τα PM10 αυτό έγινε πολύ παλιότερα. Το όριο αυτό φτάνει μέχρι τα 15 μg/κυβικό μέτρο!

Παρακάτω γίνεται μια σύντομη αναφορά σε τρεις ουσίες και τις επιπτώσεις τους στην υγεία: στο όζον, στα σωματίδια και στους πολυκυρηνικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες.

### Όζον

Υπάρχουν δύο κατηγορίες όζοντος, το λεγόμενο “καλό” όζον και το “κακό” όζον. Το “καλό” όζον είναι αυτό το οποίο βρίσκεται ψηλά στην ατμόσφαιρα, δηλαδή από 10 κλμ. μέχρι 30 κλμ. και πάνω και είναι αυτό που μας προστατεύει από την υπεριώδη ακτινοβολία και συνεπώς από τους καρκίνους του δέρματος. Είναι αυτό στο οποίο γίνεται αναφορά όταν μιλάμε για την τρύπα του όζοντος. Αυτό το ψηλό όζον είναι καλό και δεν πρέπει να το μπερ-

## Θυγατρικές Οδηγίες

**1) 99/30/EC**  
 Θεσπίζει όρια-στόχους για

οξείδια αζώτου	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ωριαίο
	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ετήσιο
	400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ συναγερμός
διοξείδιο του θείου	350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ωριαίο
	125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ημερήσιο
μόλυβδος	0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ετήσιο
σωματίδια (PM10)	
2005	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ημερήσιο (υπερβίαση μέχρι 35 φορές)
	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ετήσιο
2010	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ημερήσιο (υπερβίαση μέχρι 7 φορές)
	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ετήσιο
σωματίδια (PM2,5)	μετρήσεις & ανακοίνωσή τους μέχρι 2003

**2) 2000/69/EC**  
 Θεσπίζει όρια για

βενζόλιο	5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
μονοξείδιο του άνθρακα	10 $\text{mg}/\text{m}^3$

**3) 2002/3/EC**  
 Θεσπίζει όρια για

οζόν	2010	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 8ωρο (μέχρι 25 υπερβάσεις)
	(στόχος 2020)	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 8ωρο, χωρίς υπερβάσεις)
		180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ άμεση πληροφόρηση
		240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ συναγερμός

**4) Υπό εκπόνηση, έκδοση σύντομα**  
 Θα θεσπίζει όρια για

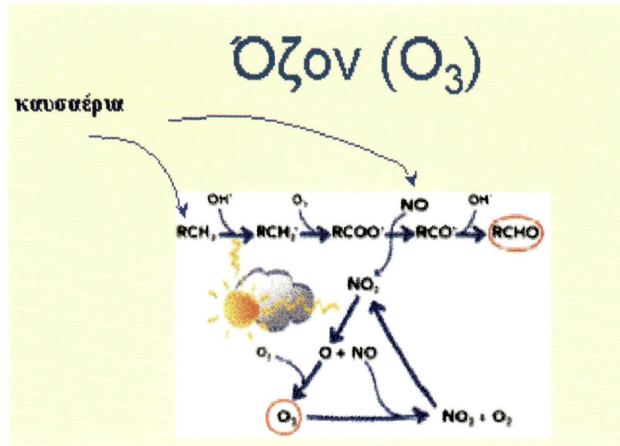
ΠΑΥ, κάδοιο, αρσενικό, νικέλιο, υδράργυρο

ΠΑΥ: μέτρηση 8 ουσιών σε PM10  
 όριο-στόχος για βενζο[α]πυρένιο: 1  $\text{ng}/\text{m}^3$

δεύουμε με το όζον για το οποίο μιλάμε στην καθημερινότητα σε σχέση με την ατμοσφαιρική ρύπανση. Αυτό το δεύτερο όζον είναι το “κακό” όζον και δημιουργείται από τα καυσαέρια. Είναι ένας δευτερογενής φωτοχημικός ρύπος που παράγεται από την αντίδραση των υδρογονανθράκων με τα οξείδια του αζώτου, παρουσία φωτός και θερμοκρασίας.

Ο περιορισμός του όζοντος στον αέρα είναι πολύ δύσκολος, γιατί έχει βρεθεί ότι ακόμα κι αν μειώσουμε τα καυσαέρια κατά 50% το όζον θα μειωθεί μόνο κατά 20%.

Αν και είμαστε μια χώρα με αυξημένες συγκεντρώσεις όζοντος στον αέρα, θα πρέπει να ξέρουμε ότι παρόμοιες συγκεντρώσεις βρίσκουμε και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Φέτος το καλοκαίρι στη Γαλλία πέθαναν 10.000-11.000 άνθρωποι και από μελέτες της Κοινότητας φαίνεται ότι κατά πάσα πιθανότητα



το μεγαλύτερο μέρος αυτών των θανάτων οφείλεται στην αύξηση του όζοντος, η οποία σχετίζεται με την υψηλή θερμοκρασία και την ηλιοφάνεια που επικράτησαν. Την ίδια εποχή σε όλη την Ευρώπη υπήρχαν αυξημένες συγκεντρώσεις όζοντος στον αέρα, στο Λονδίνο, στο Βέλγιο, στην Ολλανδία, στο Λουξεμβούργο και προφανώς εδώ, καθώς και στις άλλες μεσογειακές χώρες.

Ποιες είναι οι τοξικές επιδράσεις του όζοντος; Το όζον είναι ένα τριπλό οξυγόνο, πολύ δραστικό, που όταν μπει στους πνεύμονες λειτουργεί ως οξειδωτικό. Καταναλώνει τα αντιοξειδωτικά του πνεύμονα και προκαλεί οξειδώσεις και φλεγμονές. Ο πνεύμονας διαθέτει αντιοξειδωτικές ουσίες που τον προστατεύουν, το όζον όμως τις καταναλώνει και προκαλεί βλάβες. Έχει βρεθεί από μελέτες ότι η διατροφή με βιταμίνες και ιδίως με βιταμίνη E και C, που είναι αντιοξειδωτικές, περιορίζει τις βλάβες από το όζον στον πνεύμονα. Επίσης έχει βρεθεί ότι, όταν είναι μειωμένη η βιταμίνη A, οι βλάβες του όζοντος είναι μεγαλύτερες. Άρα γενικώς οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, αν και τις παίρνουμε από το στόμα, βοηθούν στο να είναι λιγότερες οι βλάβες από το όζον στον πνεύμονα.

Εκτός από την οξειδωτική του δράση (φλεγμονές), το όζον αυξάνει και τη διαπερατότητα των μεμβρανών των κυττάρων του πνεύμονα κι έτσι διευκολύνει τη διέλευση άλλων ουσιών, όπως τα σωματίδια. Επίσης, λόγω της δράσης του στους πνεύμονες, διευκολύνει τις διάφορες λοιμώξεις. Έχει βρεθεί ότι ανάμεσα στο όζον και στα σωματίδια υπάρχει συνέργεια και μάλιστα από πειράματα

που έχουν γίνει σε ζώα τελευταία, σε μια μελέτη του 2003, έχει βρεθεί ότι η συνύπαρξη όζοντος και σωματιδίων αυξάνει την τοξικότητα των σωματιδίων στο τριπλάσιο.

Ορισμένα άτομα έχουν ιδιαίτερη ευαισθησία στο όζον, όπως άτομα με άσθμα, τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι. Έχει επίσης βρεθεί ότι η επίδραση του όζοντος είναι μεγαλύτερη κατά την ώρα της άσκησης, δηλαδή η άσκηση είναι ένας παράγοντας που ευνοεί τη βλαπτική επίδραση του όζοντος. Μάλιστα στην Αμερική δίνονται οδηγίες, για την προστασία των παιδιών το καλοκαίρι, να μην παίζουν πολύ έξω, γιατί εκτίθενται περισσότερο στο όζον.

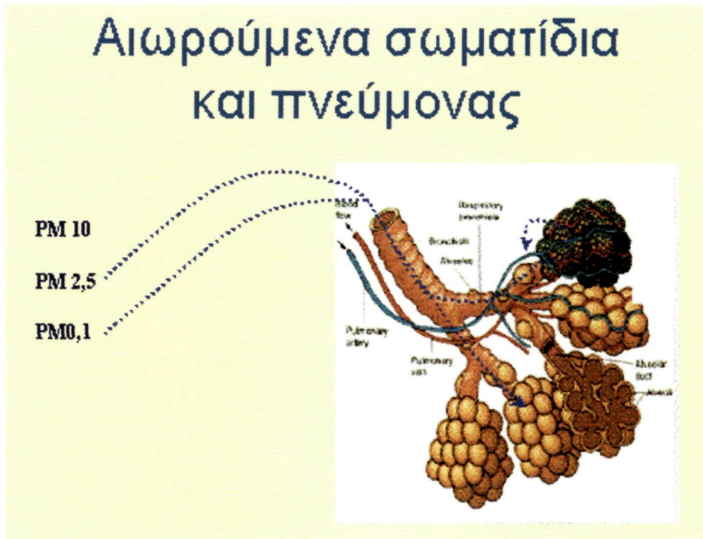
### **Αιωρούμενα σωματίδια**

Σε προηγούμενη ομιλία έγινε εκτενής αναφορά στα σωματίδια, γνωστά ως PM (particulate matter). Εδώ θα γίνει αναφορά μόνο σε μία από τις τρεις κατηγορίες των σωματιδίων (PM10, PM2,5 και PM0,1), τα PM0,1. Αυτά είναι πολύ μικρά σωματίδια (αεροδυναμική διάμετρος 0,1 μικρά) τα οποία παράγονται κυρίως από την καύση του ντίζελ και της βενζίνης. Αν και ως μάζα αποτελούν λιγότερο από το 1% όλων των σωματιδίων, ως αριθμός αποτελούν το 90%. Τα PM2,5, που είναι επίσης επικίνδυνα, αποτελούν περίπου το 60% της μάζας των σωματιδίων.

Για τα PM0,1 γίνονται σήμερα πολλές έρευνες, αφού έχει βρεθεί ότι, ενώ τα άλλα σωματίδια παραμένουν στις κυψελίδες του πνεύμονα, τα PM0,1 διαπερνούν τις μεμβράνες και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι μπορούν να φτάσουν σε άλλους ιστούς. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι τα PM0,1 περνούν μέσα από τα οσφρητικά νεύρα της μύτης και πηγαίνουν στο νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα στον εγκέφαλο, γεγονός πολύ σημαντικό.

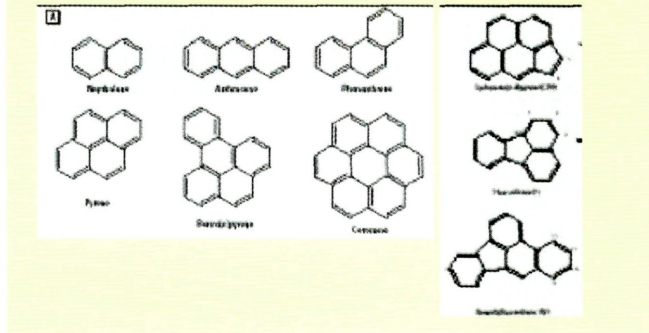
Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η πορεία των διαφόρων σωματιδίων μέσα στον πνεύμονα.

## Αιωρούμενα σωματίδια και πνεύμονας



Πολυκυκλικό αρωματικό υδρογονάνθρακες

## Πολυκυκλικό αρωματικό υδρογονάνθρακες



Πρόκειται για μια μεγάλη οικογένεια συγγενικών ουσιών (ίσως 200 και πλέον μέλη). Κάποιοι από αυτούς έχουν χαρακτηριστεί ως καρκινογόνοι και επιπλέον, πρόσφατα, έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνοι και για θέματα της εμβρυοτοξικότητας καθώς και φλεγμονών.



Στη νέα κοινοτική νομοθεσία το όριο που προτείνεται αφορά μία συγκεκριμένη ουσία, ως αντιπροσωπευτική των ΠΑΥ, το βενζο[α]πυρένιο (BaΠ). Η ουσία αυτή θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα ο πιο καρκινογόνος ΠΑΥ και σ' αυτήν αναφέρονται όλες οι μελέτες και οι νομοθεσίες. Όμως τελευταία έχει βρεθεί ότι ένας άλλος ΠΑΥ, το διβένζο[α,ι]πυρένιο, μπορεί να είναι από δέκα ως και εκατό φορές πιο καρκινογόνος. Ευτυχώς συναντάται σε πολύ μικρά ποσοστά σε σχέση με το βενζο[α]πυρένιο. Το όριο της νέας νομοθεσίας είναι 1 νανογραμμάριο BaΠ/κυβικό μέτρο αέρα. Τονίζεται ότι πρόκειται για νανογραμμάριο, όχι μικρογραμμάριο όπως στα όρια άλλων ουσιών που έχουν ήδη αναφερθεί, δηλαδή χίλιες φορές μικρότερο. Όμως, αν και πρόκειται για ένα πολύ χαμηλό όριο, εντούτοις η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εκτιμά ότι το όριο αυτό αντιστοιχεί σε πιθανότητα καρκινογένεσης μία ανά δέκα χιλιάδες, αντί τις μίας ανά εκατομμύριο που, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, είναι ο επιθυμητός στόχος. Παρόλ' αυτά το όριο αυτό προτείνεται διότι δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί τη στιγμή αυτή το αναγκαίο όριο, που θα ήταν εκατό φορές χαμηλότερο. Σχεδόν σε όλη την Ευρώπη οι πραγματικές συγκεντρώσεις του BaΠ στον αέρα κυμαίνονται από 0,3 ως 1ng/κυβικό μέτρο ή λίγο παραπάνω, και η μείωση των επιπέδων αυτών είναι πάρα πολύ δύσκολη. Ήδη η νομοθεσία προβλέπει ότι επιβάλλεται να γίνουν έρευνες που θα καταστήσουν εφικτή τη μείωση του.

Στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών αυτή τη στιγμή λειτουργεί ένα μεγάλο ερευνητικό πρόγραμμα, το AMBIPAH ("Mechanism-based approaches to cancer risk assessment of ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons"), το οποίο μελετά τους μηχανισμούς δράσης τέτοιων υδρογονανθράκων χωριστά αλλά και σε μίγματα, όπως υπάρχουν στην ατμόσφαιρα, με στόχο τη βελτιωμένη εκτίμηση των κινδύνων καρκινογένεσης από τους ΠΑΥ της ατμόσφαιρας.

### **Κοινωνία διακινδύνευσης - Ανοικτή κοινωνία**

Η κοινωνία μας μπορεί να ονομασθεί "κοινωνία διακινδύνευσης". Είναι ένας κοινωνιολογικός όρος αποδιδόμενος στον κοινωνιολόγο Ulrich Beck, ο οποίος κινείται μέσα στο φιλοσοφικό ρεύμα του Χάμπερμας και που, κατ' ανα-



λογία προς τη βιομηχανική κοινωνία ή την κοινωνία της πληροφορίας, ονομάζει έτσι τη σημερινή κοινωνία. Χρησιμοποιεί αυτόν τον όρο γιατί, ενώ στις παλιότερες εποχές αντιμετωπίζαμε παραδοσιακούς κινδύνους, δηλαδή κινδύνους που προέρχονταν από έξω, όπως οι μεγάλες φυσικές καταστροφές, τώρα αντιμετωπίζουμε κινδύνους που οι ίδιοι προκαλούμε. Εμείς οι ίδιοι τους παράγουμε και καλούμαστε να τους ελέγξουμε. Για τον σκοπό αυτό δημιουργούνται οι ελεγκτικοί μηχανισμοί, οι οποίοι οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη την εξέλιξη της επιστήμης και να οδηγούν σε προσαρμογές της νομοθεσίας.

Συμπληρωματικά με τα παραπάνω, ζώντας σε μια ανοιχτή και δημοκρατική κοινωνία, έχουμε τη δυνατότητα της πληροφόρησης. Η πολιτεία είναι υποχρεωμένη να δημοσιοποιεί τις μετρήσεις και τα προγράμματα που εκπονεί ώστε οι πολίτες να γνωρίζουν. Επιπλέον δε, μια νέα Οδηγία (4/2003) δίνει τη δυνατότητα για πρωτοβουλία και απρόσκοπτη πρόσβαση του πολίτη στην περιβαλλοντική πληροφορία. Αυτό σημαίνει ότι, ενώ μέχρι τώρα μπορούσε κανείς να ρωτήσει τις υπηρεσίες του κράτους για περιβαλλοντικά θέματα μόνο αν είχε νόμιμο συμφέρον, σήμερα ο κάθε πολίτης έχει το δικαίωμα να ρωτήσει και να πάρει οποιαδήποτε πληροφορία για περιβαλλοντικά θέματα, γιατί έχει δικαίωμα να γνωρίζει για την υγεία του και τους κινδύνους που την απειλούν.

ΕΠΙΔΗΜΙΕΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ  
ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΠΟΧΗ

Κείμενα των:

*Αλκιβιάδη Βατόπουλου*

*Ιωάννη Κοσμίδη*



# Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας

Αλκιβιάδης Βατόπουλος

*Καθηγητής Μικροβιολογίας,  
Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας*



α προσπαθήσω με απλά λόγια να εξηγήσω ορισμένες δύσκολες επιστημονικές έννοιες. Γνωρίζω ότι είναι δύσκολο να συμβιβαστεί η απλότητα με την επιστημονική ορθότητα. Το θετικό όμως είναι ότι όταν απευθύνεσαι στο ευρύ κοινό είναι σίγουρο ότι αυτό έρχεται στην ομιλία, διότι πραγματικά ενδιαφέρεται για το αντικείμενο της διάλεξης, ενώ οι ειδικοί μπορεί να έρχονται από συνήθεια.

Το θέμα μου είναι: «Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας». Το θεωρώ άγνωστο, διότι, παρόλο που θεωρείται ένα από τα πλέον σημαντικά προβλήματα της δημόσιας υγείας, δεν έχει λάβει την αντίστοιχη δημοσιότητα. Ίσως διότι δεν φαίνεται τόσο εντυπωσιακό όπως το SARS ή το AIDS, ίσως διότι είναι αρκετά πολύπλοκο για να γίνει κατανοητό.

Ας δώσουμε κάποιους ορισμούς για να μπει το θέμα σε μια σωστή βάση. Καταρχήν τα αντιβιοτικά είναι ουσίες που καταστρέφουν το μικρόβιο χωρίς να βλάπτουν τον ξενιστή, τον άνθρωπο. Τα αντιβιοτικά είναι είτε φυσικές ουσίες, παράγονται δηλαδή στη φύση συνήθως από μικροοργανισμούς ή είναι συνθετικές ουσίες, που έχουν παρασκευαστεί στο εργαστήριο. Για να θεωρηθεί ένα αντιβιοτικό κλινικά δραστικό και συνεπώς χρήσιμο στην ιατρική, θα πρέπει η καταστροφή ή καλύτερα η αναστολή ανάπτυξης του μικροοργανισμού να επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνουμε στον ανθρώπινο οργανισμό.

Υπάρχουν πολλές ομάδες αντιβιοτικών (Πίν. 1). Κάθε ομάδα αντιβιοτικών δρά με συγκεκριμένο τρόπο σε συγκεκριμένο στόχο μέσα στο μικροβιακό κύτταρο (Πίν. 2). Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό διαθέτει συγκεκριμένη φαρμακοκινητική, που περιγράφει τα τμήματα του

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

*Κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών*

#### ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

##### β-λακτάμες

Πενικιλίνες  
Κεφαλοσπορίνες  
“Παλιότερες”  
Αντισταφυλοκοκκικές  
Αντιψευδομοναδικές

##### Μακρολίδες

Παλιότερες  
Νεώτερες  
Κετολίδες  
Κιπροφλοξασίνη

##### Άλλες Ομάδες

Τριμεθοπρίμη  
Τετρακυκλίνες  
Χλωραμφαινικόλη

##### Αμινογλυκοσίδες

Γενταμικίνη  
Τομπραμικίνη  
Αμικασίνη  
Νετελμικίνη  
Στρεπτομικίνη

##### Κινολόνες

Παλιότερες  
Νεώτερες (φθοριο-)  
Νορφλοξασίνη

##### Γλυκοπεπτιδία

Βανκομικίνη  
Τείχοπλανίνη

ανθρώπινου σώματος στα οποία εισέρχεται και τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνει σε αυτά. Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό έχει συγκεκριμένο φάσμα, δηλαδή καταστρέφει συγκεκριμένες ομάδες μικροοργανισμών. Έτσι η πενικιλίνη αναστέλλει τον στρεπτόκοκκο όχι όμως το E coli, ενώ η αμπικιλλίνη αναστέλλει το E coli όχι όμως την ψευδομονάδα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

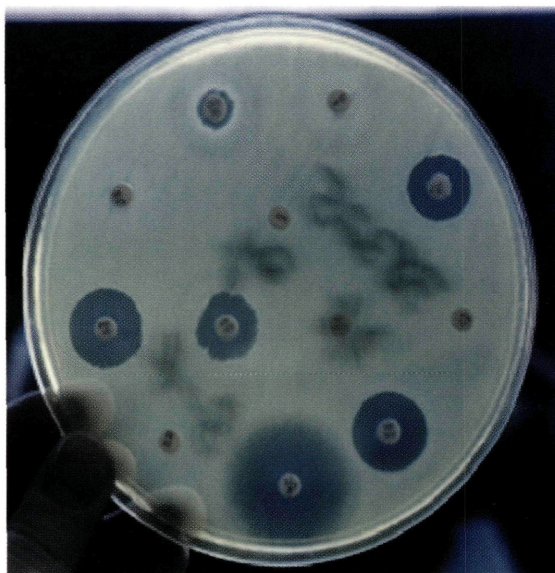
### Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών

Μηχανισμός	Ομάδα Αντιβιοτικών
Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος	B-λακταμικά Γλυκοπεπίδια
Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης	Αμινογλυκοσίδες Μακρολίδες, Τετρακυκλίνες, Χλωραμφαινικόλη
Αντιμεταβολίτες	Σουλφοναμίδες, Τριμεθοπρίμη
Αναστολείς DNA γυράσης - τοποϊσομεράσης	Κινολόνες

Η δραστικότητα των αντιβιοτικών κατά του μικροβίου που απομονώθηκε από κάποιον ασθενή ελέγχεται με μια εργαστηριακή, μικροβιολογική, τεχνική, το αντιβιογράμμα (σχήμα 1). Σε κάθε μικροοργανισμό ελέγχουμε προφανώς μόνο τα αντιβιοτικά που περιλαμβάνονται στο φάσμα του.

Μικροβιακή αντοχή καλείται η κατάσταση όπου ο μικροοργανισμός εμφανίζεται ανθεκτικός σε κάποιο ή κάποια αντιβιοτικά του φάσματός του.

Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε αλλαγές στο γενετικό υλικό του μικροοργανισμού που είναι είτε μεταλλαγές σε κάποιο ή κάποια γονίδια ή, συνθέστερα, σε εμπλουτισμό με το νέο(α) γονίδιο(α) (πίν. 3) μέσω της «μόλυνσης» του μικροοργανισμού με πλασμίδια (σχήμα 2), μεταθετά στοιχεία (σχήμα 3), ινεργόνια (σχήμα 4), φάγους (σχήμα 5) και άλλων.



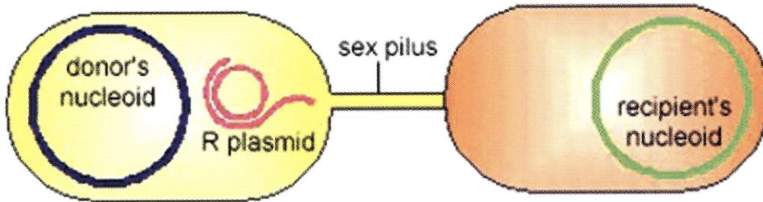
Σχήμα 1: Το αντιβιογράμμα

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

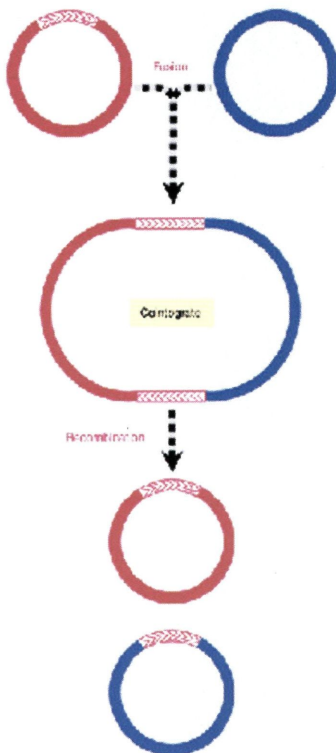
*Είδη πρόσθετου γενετικού υλικού στο βακτηριακό κύτταρο*

#### ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Είδος Γενετικού Υλικού	Περιγραφή
Πλασμίδιο (σχήμα 1)	Κυκλικό τμήμα DNA, μέσα στο μικροβιακό κύτταρο. Υπάρχει αυτόνομα από το «χρωμόσωμα» του μικρο-οργανισμού και έχει τη δυνατότητα να μεταφέρεται από κύτταρο σε κύτταρο
Μεταθετό Στοιχείο (σχήμα 2)	Τμήμα μορίου DNA (χρωμοσώματος ή πλασμίδιου) που έχει την ικανότητα να μετακινείται από μόριο σε μόριο
Ιντεγρόνιο (σχήμα 3)	Τμήμα μεταθετού στοιχείου στο οποίο μπορούν και ενσωματώνονται γονίδια
Φάγος (σχήμα 4)	Ιός που μολύνει βακτηριακά κύτταρα

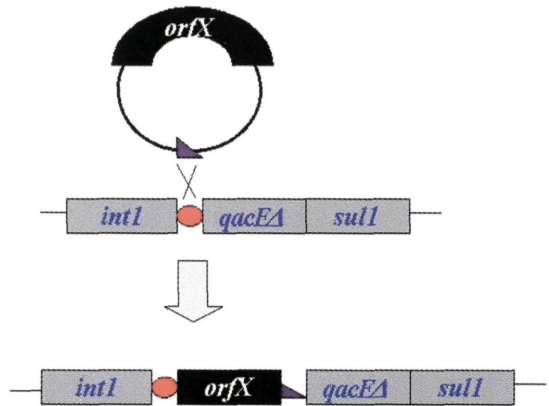


Σχήμα 2: Μεταφορά πλασμιδίων μεταξύ μικροοργανισμών (σύζευξη)

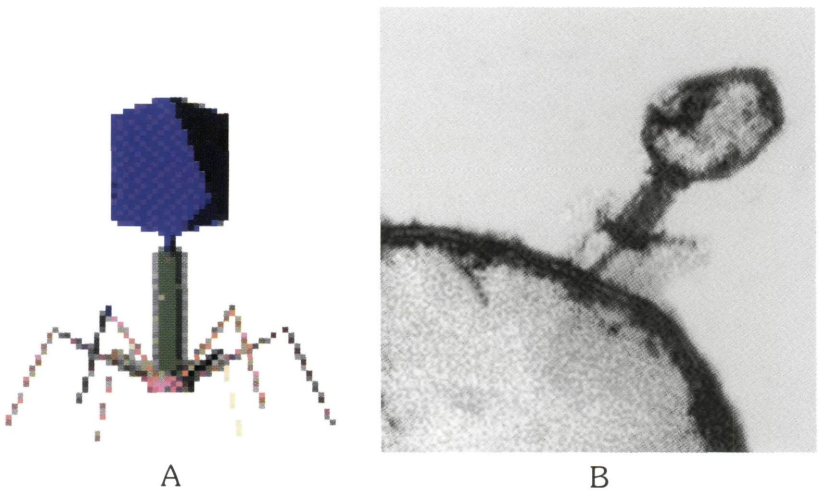


Σχήμα 3: Μεταφορά μεταθετού στοιχείου από DNA σε DNA





Σχήμα 4: Ενσωμάτωση γονιδίου σε ιντεγρόνιο



A

B

Σχήμα 5: Α. Σχηματική παράσταση φάγου  
 Β. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία φάγου σε επαφή με βακτήριο

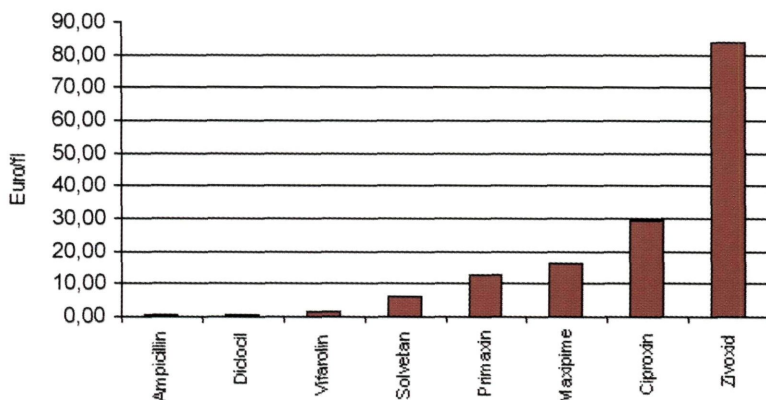
Τα μεταλλαγμένα ή νέα γονίδια κωδικογραφούν για άλλοτε διαφορετικούς μηχανισμούς (πίν. 4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4**  
*Μικροβιακή αντοχή*

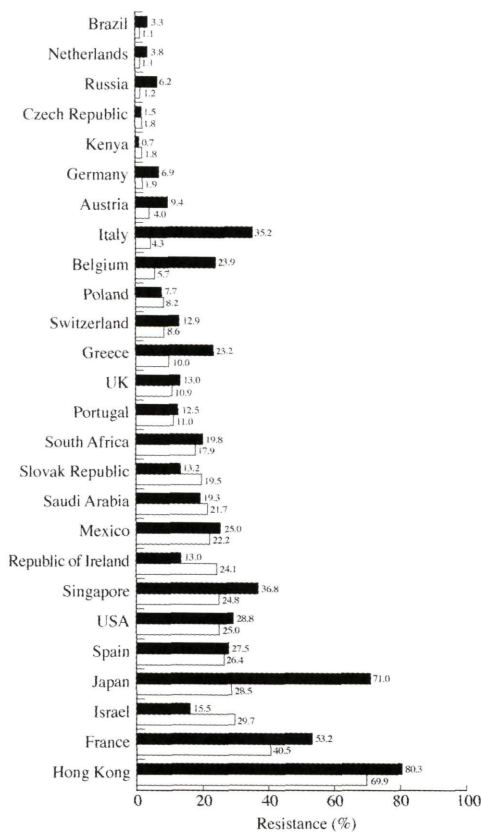
<b>Μηχανισμοί</b>	
Διαπερατότητα και ενεργός αποβολή	Πορίνες Γενική Ειδική
Καταστροφή αντιβιοτικού	Ένζυμα (παραδείγματα) Β-λακταμάσες Τροποποιούντα τις αμινογλυκοσίδες
Αλλαγή στον στόχο	Γύραση

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας για πολλούς λόγους:

1. Ελαττώνει τις επιλογές του γιατρού για θεραπεία περιορίζοντας τις ομάδες των δραστικών αντιβιοτικών στη συγκεκριμένη λοίμωξη. Έτσι ο γιατρός είναι αναγκασμένος να επιλέξει αντιβιοτικό που θα είναι ακριβό (σχήμα 6), ίσως περισσότερο τοξικό και ενδεχομένως με μέτρια φαρμακοκινητική για τη συγκεκριμένη λοίμωξη.
2. Αυξάνει τη θνητότητα. Ήδη πολλές νοσοκομειακές λοιμώξεις προκαλούνται από μικρόβια ανθεκτικά σε όλα τα γνωστά αντιβιοτικά, και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι επιστρέφουμε στην προ των αντιβιοτικών περίοδο.
3. Αυξάνει τον ανθρώπινο πόνο, οι λοιμώξεις γίνονται δυσίατες, ο ασθενής αναγκαστικά παραμένει περισσότερες μέρες στο νοσοκομείο απ' όσες θα έμενε ή αναγκάζεται να μπει στο νοσοκομείο, διότι είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια θεραπεία.
4. Δημιουργούνται νομικά ζητήματα. Ήδη στις ΗΠΑ η εμφάνιση αντοχής σε ένα νοσοκομείο θεωρείται δείκτης κακής ποιότητας υπηρεσιών περίθαλψης και πολλοί ασθενείς καταφεύγουν σε αγωγές για αποζημίωση.



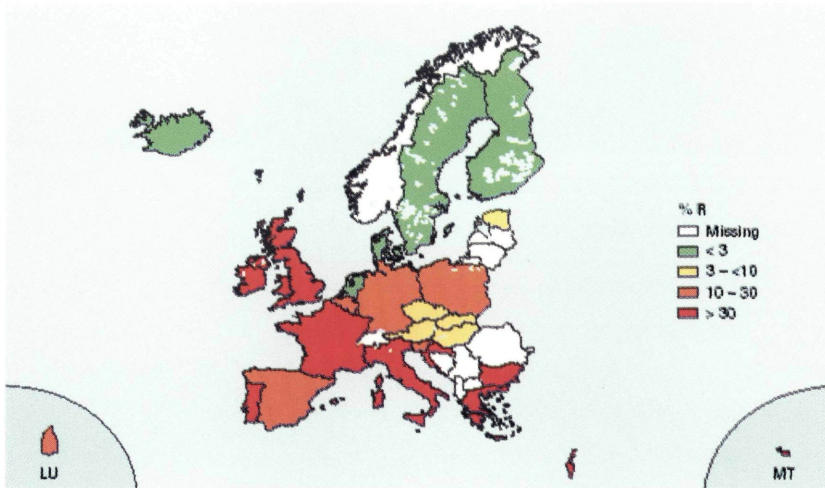
Σχήμα 6: Συγκριτικές τιμές διαφόρων αντιβιοτικών (ανά 100 ενέσιμο)



Σχήμα 7: Ποσοστά αντοχής του πνευμονόκοκκου στην πενικιλίνη (λευκές μπάρες) και ερυθρομικίνη (μαύρες μπάρες) ανά χώρα.

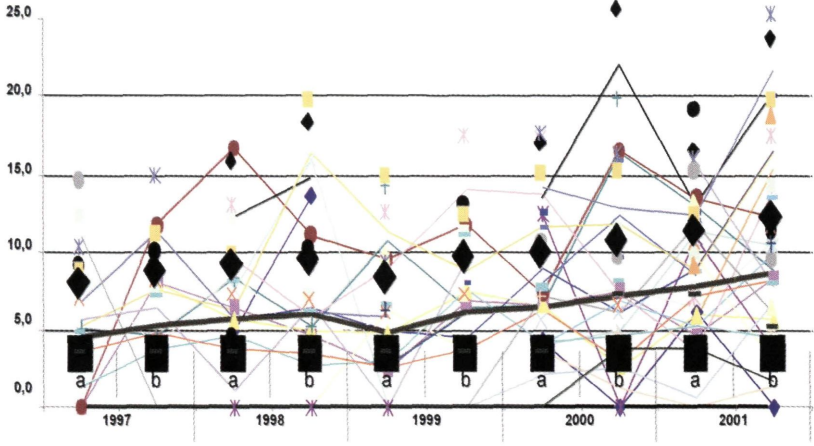
Χρειάζεται όμως να δούμε και ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα. Στο σχήμα 7 φαίνονται τα ποσοστά αντοχής στην πενικιλίνη και στην ερυθρομικίνη του πνευμονόκοκκου, ενός μικρόβιου που είναι το κατεξοχήν αίτιο μιας συχνής λοίμωξης εκτός νοσοκομείου, της μικροβιακής πνευμονίας. Η χώρα μας βρίσκεται κάπου στη μέση, όμως τα μεγάλα ποσοστά σε πολλά μέρη του κόσμου και η δεδομένη μεγάλη ευκολία μετακινήσεων μεταξύ διαφορετικών χωρών φανερώνουν ένα εν δυνάμει μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας και για την Ελλάδα.

Στο σχήμα 8 παρατηρούμε τον επιπολασμό ενός κατεξοχήν νοσοκομειακού μικροοργανισμού, του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου (MRSA). Το μικρόβιο αυτό μεταδίδεται κυρίως με τα χέρια και συνεπώς θεωρείται από πολλούς ως ένας δείκτης της επάρκειας της φροντίδας μέσα στα νοσοκομεία. Μ' αυτή την έννοια παρουσιάζει ενδιαφέρον η πολύ μεγάλη αύξηση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στη Βρετανία, περίοδο όπου το σύστημα περίθαλψης της χώρας αυτής παρουσιάζει πολλά προβλήματα και ανεπάρκειες. Ίσως και στη χώρα μας, τα μεγάλα ποσοστά που παρατηρούνται θα έπρεπε να συσχετιστούν με τις γνωστές ελλείψεις σε νοσηλευτικό προσωπικό.



Σχήμα 8: Ποσοστά απομόνωσης MRSA σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες (EARSS 2001)

Οι κοινολόνες είναι μια σχετικά νέα ομάδα αντιβιοτικών, ο πιο γνωστός εκπρόσωπος της οποίας είναι η νορφλοξασίνη που χρησιμοποιείται ευρύτατα στη θεραπεία των ουρολοιμώξεων και συνεπώς η σταθερή αύξηση της αντοχής του *E coli* στο αντιβιοτικό αυτό που παρατηρείται στη χώρα μας είναι χαρακτηριστική (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Διαχρονικές τάσεις της αντοχής του *E coli* στη νορφλοξασίνη σε εξωτερικούς ασθενείς διαφόρων νοσοκομείων και συγκεντρωτικά (μαύρη γραμμή).

Στοιχεία για άλλα μικρόβια και αντιβιοτικά μπορεί κανείς να βρεί στην ιστοσελίδα του Προγράμματος Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής (WHONET) στη διεύθυνση [www.mednet.gr/whonet](http://www.mednet.gr/whonet).

Ποιο όμως είναι το αίτιο της ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής; Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι κυρίαρχο ρόλο παίζει η πίεση επιλογής των αντιβιοτικών που ασκείται και η οποία οδηγεί στην επιλογή των «ικανότερων» ατόμων δηλαδή των ανθεκτικών. Μάλιστα πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι τα τελευταία χρόνια, από την εποχή της ανακάλυψης των αντιβιοτικών ως σήμερα, ζούμε το μεγαλύτερο φυσικό πείραμα για την επαλήθευση της δαρβίνειου θεωρίας. Οι γενικοί μηχανισμοί εξάπλωσης των λοιμωδών νοσημάτων, όπως η επαφή των

ασθενών μεταξύ τους, ο συνωσιτισμός κυρίως στα νοσοκομεία καθώς και άλλοι παράγοντες επιτείνουν προφανώς το πρόβλημα.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια η προσπάθεια αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής επικεντρωνόταν στην ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών με ικανότητα εξουδετέρωσης των μηχανισμών αντοχής. Οι διάφορες γενιές κεφαλοσπορινών δείχνουν ακριβώς αυτόν τον τρόπο αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής. Τα τελευταία χρόνια πάντως ο τρόπος αυτός έχει φτάσει σε αδιέξοδο.

Νέες ομάδες αντιβιοτικών δεν έχουν ανακαλυφθεί, ενώ η σχετική έρευνα είναι πλέον εξαιρετικά δύσκολη και χρονοβόρα. Το κόστος είναι δυσβάσταχτο, ακόμα και για τις ισχυρότερες φαρμακοβιομηχανίες, οι περισσότερες των οποίων έχουν περιορίσει ή και καταργήσει τα σχετικά τμήματα έρευνας και ανάπτυξης.

Ενώ λοιπόν τα πρώτα αντιβιοτικά ήταν πολύ φτηνά, βρέθηκαν σχετικά εύκολα και αναπτύχθηκαν γρήγορα, οι «εύκολοι» τρόποι ανακάλυψης ή ανάπτυξης αντιβιοτικών έχουν εξαντληθεί και πλέον χρειάζεται επένδυση εκατοντάδων εκατομμυρίων δολαρίων. Αντίστοιχα έχουν δυσκολέψει και τα κριτήρια που θέτουν οι οργανισμοί που δίνουν άδεια κυκλοφορίας των φαρμάκων γενικά και των αντιβιοτικών ειδικότερα, όπως ο αμερικάνικος FDA ή ο ευρωπαϊκός EMEA. Υπάρχει λοιπόν μια αντικειμενική δυσκολία στην παρασκευή νέου αντιβιοτικού. Κανείς πια δεν είναι διατεθειμένος να κάνει την επένδυση, ενώ αν γίνει δεν είναι καν βέβαιο ότι η προσπάθεια θα είναι επιτυχής. Αν δηλαδή οι πολύχρονες και πολυέξοδες προσπάθειες θα οδηγήσουν σε νέα αντιβιοτικά.

Άρα πλέον πρέπει να φύγουμε απ' αυτό το δόγμα. Και έχουμε δύο συμπληρωματικές προσεγγίσεις:

Την παράταση της ζωής των υπάρχοντων αντιβιοτικών, με πρόληψη της δημιουργίας, με εξάπλωση της αντοχής και με αλλαγή του τρόπου χρήσης των αντιβιοτικών.

Τη διακοπή της διασποράς των ανθεκτικών μικροοργανισμών στα νοσοκομεία αλλά και στην κοινωνία, εφαρμόζοντας πολιτικές πρόληψης των λοιμώξεων (infection control).

Η παράταση της ζωής των υπάρχοντων αντιβιοτικών θα στηριχθεί στην ορθολογική χρήση τους, ώστε να λειτουργεί όσο το δυνατόν λιγότερο η πίεση επιλογής αντοχής, αλλά και στην ορθολογική χρήση γενικά όλων των αντιβιοτικών. Αυτό σημαίνει:

Χορήγηση αντιβιοτικών μόνο σε τεκμηριωμένη λοίμωξη και όχι για παράδειγμα στο κοινό κρυολόγημα.

Αν χορηγηθεί αντιβίωση, αυτή πρέπει να είναι πλήρης και να μην διακόπεται πρόωρα. Οι μικρές δόσεις αντιβιοτικού επιλέγουν ευκολότερα αντοχή.

Η χορήγηση αντιβιοτικών προληπτικά ακολουθεί συγκεκριμένους αυστηρούς κανόνες.

Τι κάνει όμως τους ιατρούς να υπερσυνταγογραφούν;

► Η πίεση του ασθενή -η αντίληψη ότι ο καλός γιατρός γράφει φάρμακα.

► Η κακή ενημέρωση του γιατρού.

► Η αμυντική ιατρική, για παράδειγμα ο εισαγγελέας θα ρωτήσει γιατί δεν χορηγήθηκαν αντιβιοτικά.

► Οι πιέσεις των φαρμακοβιομηχανιών.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών γίνεται εκτός ιατρικής. Γίνεται στην κτηνοτροφία, στις ιχθυοκαλλιέργειες και στη γεωργία. Τα ανθεκτικά μικρόβια μεταφέρονται εύκολα στον άνθρωπο είτε μέσα από την τροφική αλυσίδα, είτε μέσα από την άμεση επαφή με τα ζώα.

Η εκτός ιατρικής χρήση αντιβιοτικών επίσης πρέπει να τεθεί υπό επιτήρηση. Ήδη έχει απαγορευτεί η χρήση αντιβιοτικών ως τρόπος πάχυνσης, και έχει περιοριστεί η χρήση τους προληπτικά. Νομίζω μάλιστα ότι ρόλο εδώ μπορεί να παίζει και η πίεση της κοινής γνώμης για «καθαρά προϊόντα».

Πάντως πρέπει να γίνει κατανοητό ότι είναι μοιραίο τα μικρόβια να γίνονται ανθεκτικά. Το ζητούμενο είναι να γίνονται ανθεκτικά με πιο αργούς ρυθμούς από τις δικές μας ικανότητες να φτιάχνουμε νέα αντιβιοτικά ή να αναπτύσσουμε στρατηγικές αντιμετώπισης του προβλήματος.

Ο καλύτερος τρόπος για να περιοριστούν οι ανθεκτικές λοιμώξεις είναι ο περιορισμός των λοιμώξεων. Ένα νοσοκομείο που έχει λίγες νοσοκομειακές λοιμώξεις, προφανώς θα έχει λιγότερη κυκλοφορία μικροβίων, άρα μικρότερες πιθανότητες διασποράς όλων αυτών των μηχανισμών που ανέφερα προηγουμένως. Το ίδιο ισχύει και στην κοινωνία. Αυτή τη στιγμή γίνεται προσπάθεια τα εμβόλια για τον πνευμονόκοκκο που κυκλοφορούν να είναι αποτελεσματικά και στους κλώνους του πνευμονόκοκκου που είναι ανθεκτικότεροι, ώστε να μπορέσουμε με εμβόλιο πλέον να προλάβουμε τη διασπορά της αντοχής στον πνευμονόκοκκο.

Τελειώνοντας πιστεύω ότι έχει γίνει κατανοητό πως η χορήγηση αντιβιοτικών έχει και μια παράμετρο επίδρασης στο περιβάλλον, είναι όπως το παθητικό κάπνισμα. Όταν παίρνεις για παράδειγμα ψυχοφάρμακα με λανθασμένο τρόπο, βλάπτεις μόνο τον εαυτό σου. Όταν παίρνεις αντιυπερτασικά επηρεάζεται και πάλι μόνο ο εαυτός σου. Παίρνοντας αντιβιοτικά όμως επηρεάζεται και το περιβάλλον, γιατί παίρνοντας εσύ αντιβιοτικό, επιλέγεις ανθεκτικά μικρόβια πάνω σου και αυτά τα διασπείρεις στο περιβάλλον.





# Λοιμώξεις: κίνδυνοι και προφυλάξεις

Ιωάννης Κοσμίδης

*Καθηγητής Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

**T**ις περισσότερες φορές απευθύνομαι σε ιατρικό ακροατήριο, το οποίο θέλει να μάθει συγκεκριμένα πράγματα για την άσκηση του επαγγέλματός του και προσέρχεται με ενδιαφέρον. Σήμερα όμως απευθύνομαι σ' ένα πιο ευρύ κοινό και θα προσπαθήσω να γίνω κατανοητός.

Το θέμα για το οποίο θα μιλήσω είναι αρκετά ευρύ: οι λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είναι πολλών ειδών. Τι είναι μία λοίμωξη; Είναι μία αρρώστια την οποία προκαλεί κάποιο μικρόβιο, είτε ιός, είτε βακτήριο, είτε μύκητας, είτε κάποιο άλλο παθογόνο ον, το οποίο εισχωρεί στον οργανισμό μας και μας αναστατώνει.

Οι λοιμώξεις έχουν μια ιδιαιτερότητα συγκριτικά με όλες τις άλλες αρρώστιες και είναι πολύ ενδιαφέρουσες γι' αυτούς που ασχολούνται μ' αυτές. Πρώτα απ' όλα η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο σ' ένα εντελώς υγιές μέχρι εκείνη τη στιγμή άτομο. Αν αυτό το άτομο θα θεραπευτεί ή θα πεθάνει εξαρτάται από τη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία. Η διαφορά δηλαδή ανάμεσα στα δύο αποτελέσματα είναι ζήτημα μικρού χρόνου.

Άλλες παθήσεις που πλήττουν τον άνθρωπο στην πορεία της ζωής του παρουσιάζουν μία βραδύτερη πορεία εξέλιξης και σχεδόν ποτέ δεν θεραπεύονται τελείως. Συνήθως το άτομο θα λαμβάνει μόνιμα θεραπευτική αγωγή για την πίεση, το ζάχαρο, και οτιδήποτε άλλο.

Στην περίπτωση της λοίμωξης αν γίνει σωστή αντιμετώπιση είτε από τον ίδιο τον ασθενή με τους αμυντικούς μηχανισμούς που διαθέτει, είτε με τη βοήθεια του γιατρού και των φαρμάκων, μπορεί να ιαθεί και να μην έχει μετά κανένα απολύτως πρόβλημα. Αυτό δεν συναντάται σε άλλες νόσους. Η λοίμωξη σε προσβάλλει, μπορεί να προκαλέσει θάνατο, αλλά το πιθανότερο είναι ότι θα γίνεις τελείως καλά και θα έχεις διδαχθεί κάτι.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία λοιμώξεων, που πλήττουν διάφορα συστήματα και όργανα του ανθρώπου. Δεν θα μπω σε πολλές λεπτομέρειες. Προτιμώ ν' αναφερθώ σε περισσότερες λοιμώξεις, για τις οποίες καλό είναι να γνωρίζουμε ορισμένα πράγματα και κυρίως αυτά που χρειάζεται για την προφύλαξη, αλλά και σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης.

Οι λοιμώξεις προσβάλλουν διάφορα συστήματα του οργανισμού, σχεδόν όλα. Θα αναφερθώ στις συνθετέστερες.

Ας αρχίσουμε από το αναπνευστικό σύστημα το οποίο διακρίνεται σε ανώτερο, από τον λαιμό και πάνω και σε κατώτερο, από τον λαιμό και κάτω. Το κοινό κρυολόγημα είναι η ελαφρότερη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Αφορά κυρίως την περιοχή του κεφαλιού ψηλά, με ελαφρά συμπτώματα, συνάχι και βουλωμένη μύτη, ρινόρροια ορισμένες φορές και απουσία πυρετού. Συνεπώς δεν χρειάζονται αντιβιοτικά. Πως το αναγνωρίζουμε; Η απουσία πυρετού και τα απλά αυτά συμπτώματα είναι κοινό κρυολόγημα. Η μόνη θεραπεία είναι κάποια παυσίπονα, σταγόνες στη μύτη για να ξεβουλώσει κι αν υπάρχει βήχας κάποιο σιρόπι. Οι περισσότεροι πηγαίνουν στη δουλειά τους και παρόλο που μπορεί να μολύνουν άλλους είναι τόσο ελαφρύ νόσημα που πάντοτε θεραπεύεται. Ξεκούραση χρειάζεται. Δεν είναι τόσο εύκολο να προφυλαχτούμε από το κοινό κρυολόγημα, γιατί μεταδίδεται εύκολα.

Καλό είναι ν' αποφεύγουμε ευαίσθητες κατηγορίες ατόμων, όπως γέρους ή ανθρώπους με χρόνιες, σοβαρές ασθένειες, αν πάσουμε από κοινό κρυολόγημα. Αυτό μπορεί να τους στοιχίσει τη ζωή. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με την αποφυγή επαφής και με το συχνό πλύσιμο των χεριών, γιατί η νόσος μεταδίδεται συχνά, όπως και άλλες, με τη χειραψία.

Άλλη μία λοίμωξη του αναπνευστικού είναι η γρίπη. Είναι σαν κάποιος να είναι ο μισός παγωμένος, ενώ ο άλλος μισός φλέγεται από πυρετό. Το κεφάλι του είναι μέσα σε μία μέγερνη, κρέμονται βαρίδια σε όλο του το σώμα και είναι κυριολεκτικά σε κακό χάλι.

Η γρίπη παρουσιάζει σοβαρά συμπτώματα. Συχνά ο πυρετός φτάνει μέχρι 39-40. Χαρακτηριστικό είναι ότι τα συμπτώματα κατά κανόνα εμφανίζονται απότομα μέσα σε λίγες ώρες. Μερικές φορές παρουσιάζονται επιπλοκές. Μία απ' όλες είναι η πνευμονία. Οι πνευμονίες είναι πολλών ειδών. Ο ίδιος ο ιός της γρίπης μπορεί να προκαλέσει πνευμονία, προσβολή δηλαδή του πνευμονικού ιστού, του παρεγχύματος των πνευμόνων, που αν το άτομο έχει υποκείμενα νοσήματα μπορεί να οδηγηθεί γρήγορα σε πολύ χειρότερες καταστάσεις μέχρι και στον θάνατο.

Μπορεί όμως η πνευμονία να οφείλεται και σε άλλα μικρόβια τα οποία έχουν εισχωρήσει στους πνεύμονες, διάφοροι κόκκοι ή βακτηρίδια, που μπορεί να είναι και ανθεκτικά. Κατά κανόνα δεν είναι, αλλά η κατάχρηση των αντιβιοτικών κάνει τα απλά μικρόβια τα οποία κολλάμε κάθε μέρα ανθεκτικότερα.

Εκτός από την πνευμονία, μπορεί να παρουσιαστούν και άλλες επιπλοκές, όπως ωτίτιδα, παρα-ρινοκολπίτιδες αλλά και εγκεφαλικές επιπλοκές. Μέχρι και ευρήματα εγκεφαλίτιδας ενδέχεται να παρουσιαστούν.

Οπωσδήποτε ο ασθενής πρέπει να επισκεφτεί γιατρό. Αυτός θα δει αν υπάρχουν επιπλοκές. Αυτός θα αποφασίσει αν πρέπει να ληφθούν αντιβιοτικά και όχι ο ασθενής. Ο γιατρός ορίζει την ειδική θεραπεία για τον ιό της γρίπης και επιβεβαιώνει ότι πρόκειται για γρίπη, δηλαδή influenza. Αυτή έρχεται κάθε χρόνο με επιδημίες μικρότερες και μεγαλύτερες. Συνήθως τα πολλά κρούσμα-

τα παρουσιάζονται από Νοέμβριο μέχρι Απρίλιο ή από Ιανουάριο μέχρι Φεβρουάριο. Κάθε χρόνο παρατηρείται έξαρση σ' όλη τη γη εκείνη την εποχή.

Αυτό επειδή είναι αναμενόμενο υπάρχει εμβόλιο, το οποίο είναι κατάλληλο για το είδος του ιού κάθε χρόνο. Αυτό το εμβόλιο φτιάχνεται έγκαιρα επειδή οι επιστήμονες είναι σε θέση να το προβλέψουν, διότι τα πρώτα κρούσματα παρουσιάζονται συνήθως στο Χονγκ Κονγκ και τη Νότια Κίνα, από όπου ξεκίνησε και το ΣΑΡΣ, τα απομονώνουν αμέσως και φτιάχνουν το εμβόλιο.

Κάθε είκοσι, τριάντα ή σαράντα χρόνια ο τύπος του ιού αλλάζει εντελώς. Ο καινούργιος τύπος του ιού βρίσκει ολόκληρη την ανθρωπότητα εντελώς απροστάτευτη. Ελπίζουμε ότι όταν συμβεί αυτό, θα έχουμε ήδη βρει το εμβόλιο. Όταν δεν υπήρχαν εμβόλια προκαλούνταν μεγάλες πανδημίες, όπως αυτή του 1918, η λεγομένη «ισπανική γρίπη».

Δεν ονομάστηκε έτσι γιατί ξεκίνησε από την Ισπανία, ούτε διότι η Ισπανία υπέφερε περισσότερο, αλλά διότι μέλη της βασιλικής οικογένειας της Ισπανίας νόσησαν. Τότε πέθαναν γύρω στα τριάντα εκατομμύρια άνθρωποι, πολλοί περισσότεροι απ' ό τι στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο.

Έκτοτε παρουσιάστηκαν κι άλλες επιδημίες και πανδημίες, αλλά δεν ήταν τόσο σοβαρές, γιατί στο μεταξύ είχε προοδεύσει η επιστήμη και βρέθηκαν φάρμακα, τα οποία αντιμετώπιζαν τις επιπλοκές με αντιβιοτικά ή άλλους τρόπους. Έχουμε αρκετό καιρό να δούμε πανδημία και την περιμένουμε χρονιά τη χρονιά. Δεν ξέρουμε πότε θα έρθει, γιατί αλλάζουν και οι επιδημιολογικές συνθήκες.

Το εμβόλιο είναι απαραίτητο σε ορισμένους ανθρώπους. Πρώτα απ' όλα σε άτομα άνω των 65 ετών. Αν και το όριο κατεβαίνει σταδιακά στο 60. Επιπλέον σε όσους πάσχουν, ανεξαρτήτως ηλικίας, από κάποιο χρόνιο νόσημα, όπως χρόνια βρογχίτιδα, βρογχιεκτασίες ή άλλα σοβαρά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης σε χρόνιους καρδιοπαθείς, διαβητικούς, άτομα με ανοσολογική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, αιμοσφαιρινοπαθείς κ.λπ. Επίσης οι σύντροφοι αυτών των ατόμων ή αυτοί που τους φροντίζουν οφείλουν να λάβουν το εμβόλιο. Αλλά και τα άτομα που εργάζονται στον χώρο της υγείας.

Οι γιατροί, οι νοσηλεύτες, αλλά και όσοι εργάζονται σε γηροκομεία ή γενικότερα σε χώρους όπου φροντίζονται άτομα τα οποία είναι ευαίσθητα.

Το κοινό κρυολόγημα και η γρίπη είναι τα δύο άκρα ενός φάσματος. Το πρώτο είναι το ελαφρότερο και η δεύτερη, η γρίπη το βαρύτερο. Ενδιάμεσα υπάρχουν άλλες ιώσεις μέτριας βαρύτητας.

Κάποιες απ' αυτές προκαλούνται από τον ιό της παραϊνφλουέντζας, αδενοϊούς και διάφορους άλλους ιούς. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει πυρετό, να έχει πονόλαιμο, βήχα, αίσθημα θερμότητας στο στήθος και συμπτώματα σε άλλα συστήματα, όπως κοιλόπονο, διάρροιες, εμετούς και άλλα.

Η πρόληψη όλων των ιώσεων επιτυγχάνεται με την αποφυγή των συνωσιμών σε κλειστούς χώρους, που δεν αερίζονται. Η χειρότερη εποχή είναι η χειμερινή, κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρούνται πολλές επιδημίες.

Ένα πολύ επικίνδυνο σκηνικό είναι ένα δωμάτιο στο οποίο κάθονται μερικά άτομα και παίζουν χαρτιά με κλειστά τα παράθυρα καπνίζοντας. Αν ένας έχει τον ιό, θα κολλήσουν όλοι. Δεν μπορούμε να αποφύγουμε τις συγκεντρώσεις. Κάποια άτομα όμως τα οποία είναι ευάλωτα οφείλουν να είναι ιδιαίτερα εκλεκτικά.

Μια άλλη κατηγορία λοιμώξεων είναι οι ουρολοιμώξεις. Είναι αρκετά συχνές και υπάρχουν πολλών ειδών. Είναι σύνθετες φαινόμενο να πλήττονται γυναίκες διαφόρων ηλικιών. Παθαίνουν κυστίτιδα από κάποιο μικρόβιο, παρουσιάζουν κάποια συμπτώματα, παίρνουν αντιβιοτικό και γίνονται καλά. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί σε μερικούς μήνες.

Οι ουρολοιμώξεις προσβάλλουν όμως και τους άνδρες: τον προστάτη και τους νεφρούς. Μπορεί να προκαλέσουν πυελονεφρίτιδα, λοίμωξη με ψηλό πυρετό και πόνους στη μέση, η οποία, αν δεν διαγνωστεί και θεραπευτεί έγκαιρα, μπορεί να φέρει ακόμα και τον θάνατο σε ένα μέχρι τότε υγιές άτομο. Δεν πρέπει να την αφήσουμε. Μια ουρολοίμωξη κατά κανόνα δεν απειλεί τη ζωή μας αν δεν παρουσιαστεί πυρετός, αλλά απειλεί ίσως με άλλους τρόπους την υγεία μας. Έχουμε για παράδειγμα τις προστατίτιδες στους άντρες. Ο προστάτης μολύνεται εύκολα και δύσκολα απαλλάσσεται από το μικρόβιο. Μια λοίμω-

ξη μπορεί να μας πλήξει μία φορά και να μην επανέλθει, αλλά μπορεί να γίνει και χρόνια είτε διότι υπάρχει πέτρα ή μια ανατομική ανωμαλία ή κάτι άλλο στο ουροποιητικό σύστημα. Αυτές ονομάζονται υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Για την αντιμετώπισή τους ένας λοιμωξιολόγος ή παθολόγος ή ουρολόγος είναι απαραίτητος. Ένα καλό εργαλείο στη διάγνωση και την αντιμετώπιση τους είναι οι καλλιέργειες ούρων. Κατά κανόνα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά, αλλά πρέπει να ξέρει κανείς ποια πρέπει να είναι η διάρκεια της χορήγησης των αντιβιοτικών, που διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση, το είδος του αντιβιοτικού, ισχυρό ή λιγότερο ισχυρό, αν είναι ενέσιμο ή από το στόμα και κάθε πόσο πρέπει να γίνονται καλλιέργειες για έλεγχο.

Η πρόληψη βασίζεται σε δύο-τρεις βασικές γνώσεις. Καταρχήν η ουρολοίμωξη δεν μεταδίδεται από την τουαλέτα. Ουρολοίμωξη μπορούμε να πάθουμε αν δεν πάμε στην τουαλέτα όταν θέλουμε να ουρήσουμε και κρατάμε τα ούρα μέσα μας. Ειδικά ένα άτομο το οποίο έχει στο ιστορικό του ουρολοιμώξεις, αν βρεθεί έξω από το σπίτι του για κάποιες ώρες και δεν πάει στην τουαλέτα μπορεί να πάθει ουρολοίμωξη.

Μια άλλη κατηγορία λοιμώξεων είναι αυτή των τροφικών δηλητηριάσεων. Πρόκειται για συχνό φαινόμενο και χαρακτηρίζεται από εμετούς ή διάρροιες. Αυτό οφείλεται σε κάποια μικρόβια ή ιούς. Η άσχημη λοίμωξη που προκλήθηκε πρόσφατα σε κρουαζιερόπλοιο και προκάλεσε τον θάνατο σε κάποιους οφειλόταν σε ιό.

Τα μικρόβια πολλαπλασιάζονται πάνω σε τρόφιμα τα οποία ευνοούν την ανάπτυξή τους. Στο τυρί ή στις πατάτες πουρέ για παράδειγμα αναπτύσσονται σταφυλόκοκκοι, ενώ στο κρέας κολοβακτηρίδια, ακόμη και σαλμονέλες.

Κατά κανόνα τέτοιες λοιμώξεις εύκολα θεραπεύονται χωρίς καμιά ιδιαίτερη φροντίδα. Αν τα συμπτώματα γίνουν πιο σοβαρά απαιτείται αντιβιοτική θεραπεία.

Κάποια προληπτικά μέτρα κατά των τροφικών δηλητηριάσεων είναι το σωστό μαγείρεμα και η φροντίδα του τροφίμου. Τρόφιμο το οποίο βγαίνει από

το ψυγείο και το αγγίζουμε πρέπει να καταναλωθεί αμέσως. Αν μπαινοβγαίνει στο ψυγείο τότε αναπτύσσονται ευκολότερα μικρόβια. Μετά το μαγείρεμα κι αφού κρυώσει λίγο, το φαγητό πρέπει να καταναλίσκεται ή να μπαίνει στο ψυγείο αμέσως. Τα μικρόβια δεν μεταφέρονται στα τρόφιμα μόνο με τις μύγες, αλλά και με τον αέρα ή το μαχαίρι. Γι' αυτό δεν πρέπει να το βάζουμε στο στόμα. Επίσης κατά το μαγείρεμα πρέπει να πλένουμε συχνά τα χέρια μας.

Υπάρχουν ακόμα οι λοιμώξεις του δέρματος. Κι αυτές είναι συνηθισμένες: σπυράκια, καλόγεροι, ακμή. Υπάρχουν βέβαια και σοβαρότερες λοιμώξεις του δέρματος, ακόμα και θανατηφόρες τις οποίες δεν θα περιγράψω τώρα.

Η πιο συνήθης θεραπεία τους είναι τα αντιβιοτικά, σε χάπια ή ενέσεις ή κρέμα για τοπική θεραπεία. Κυρίως όμως είναι η πρόληψη. Για παράδειγμα το λεγόμενο ερυσίπελας, που πλήπει τα πόδια αλλά και το πρόσωπο, προκαλείται σε άτομα παχύσαρκα, κυρίως γυναίκες μεγάλης ηλικίας, οι οποίες φορούν σφιχτές κάλτσες και δεν κυκλοφορούν καλά το αίμα και η λέμφος. Αν ζύσουν τις πληγές ή τους τοιμπήσει έντομο δημιουργείται μια πύλη εισόδου μικροβίων, κυρίως σταφυλόκοκκων. Με λίγα αντιβιοτικά θεραπεύεται αλλά αν αφεθεί ένα ερυσίπελας μπορεί να οδηγήσει και στον θάνατο. Ένα άτομο το οποίο έχει πάθει μία φορά ερυσίπελας πρέπει να φροντίζει να μην είναι παχύσαρκο ή να χάσει βάρος. Αν ωστόσο κάποιος είναι παχύσαρκος ας μην φοράει σφιχτές κάλτσες, ας μην ξύνεται, ας μην φοράει ρούχα τα οποία γδέρνουν το δέρμα ή παπούτσια σφιχτά. Όλη η περιοχή πρέπει να είναι καθαρή και να γίνονται ελαφρές εντριβές, ώστε να βελτιώνεται η κυκλοφορία.

Ο μελιταίος πυρετός είναι μια σπάνια λοίμωξη που στην Ελλάδα συναντάται αρκετά, ιδίως σε περιοχές όπου υπάρχουν αιγοπρόβατα, όπως τη Θεσσαλία, την Αιτωλοακαρνανία και την Κρήτη. Οφείλεται σε ένα μικρόβιο που λέγεται βρουκέλα και μεταδίδεται από κατσίκια, πρόβατα και αγελάδες, που πάσχουν απ' αυτή τη νόσο, μέσω του γάλατός τους. Αν το πιούμε άβραστο κινδυνεύουμε. Κάποτε θεωρούνταν καλύτερο για το παιδί. Είναι όμως επικίνδυνο, όπως και το κλωρό τυρί. Το τυρί γενικότερα δεν πρέπει να βγαίνει στην κατάλωση πριν περάσουν κάποιοι μήνες από την πήξη του.



Οι βρουκέλες καταστρέφονται είτε με το βράσιμο, είτε με την πάροδο κάποιων μηνών στο τυρί. Καμιά φορά πηγαίνοντας σε κάποιο χωριό τρώμε φρέσκο τυρί και μετά από ένα διάστημα μερικών εβδομάδων ή μερών παρουσιάζουμε πόνους στα κόκκαλα και πυρετό. Πρέπει να γίνει διάγνωση από γιατρό με συγκεκριμένες εξετάσεις, γιατί ενδέχεται ο μελιταίος να γίνει χρόνιος, να δημιουργήσει ακόμα και εγκεφαλικά προβλήματα. Αν δεν θεραπευτεί μπορεί να είναι και θανατηφόρος.

Η βρουκέλωση ονομάζεται επίσημα μελιταίος πυρετός. Μελίτη είναι το ελληνικό όνομα της Νήσου Μάλτας. Στη Μάλτα πρώτη φορά περιγράφηκε το μικρόβιο από τον Μπρους έναν Σκοτσέζο γιατρό. Από το όνομά του βγήκε η λέξη βρουκέλα. Το μικρόβιο μεταδίδεται εκτός από το γάλα και το τυρί και με τις επαφές με τα αιγοπρόβατα. Καλό θα ήταν να αποφεύγονται.

Τέλος υπάρχουν και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως το AIDS. Όπως το λέει και ο όρος, μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή, αλλά και με άλλου είδους στενή επαφή. Είναι δυσάρεστα νοσήματα και για λόγους ταλαιπωρίας του ασθενή, αλλά και για κοινωνικούς λόγους. Είναι ντροπή ένα τέτοιο νόσημα.

Τα κυριότερα είναι η ηπατίτιδα Β και η ηπατίτιδα C και τέλος το AIDS για το οποίο θα πούμε λίγα λόγια και θα κλείσουμε.

Το AIDS οφείλεται σε έναν ιό. Αυτός ο ιός όταν μπει μέσα στον οργανισμό μας, καταλαμβάνει τα φρούρια, τους αμυντικούς μηχανισμούς. Ο άνθρωπος διαθέτει πολλών ειδών αμυντικούς μηχανισμούς. Το AIDS καταστρέφει μία μεγάλη κατηγορία απ' αυτούς, τους οποίους χρειάζεται ο άνθρωπος όταν τον προσβάλλει ένα μικρόβιο ή ένας ιός. Τα πολυμορφούρηνα, για παράδειγμα, είναι τα κύτταρα εκείνα του αίματος, τα οποία έχουν την ικανότητα να σκοτώνουν μικρόβια και τα οποία δεν καταστρέφει το AIDS.

Όμως άλλες πτυχές του αμυντικού συστήματος καταστρέφονται, με αποτέλεσμα να έχουμε άλλες λοιμώξεις. Επίσης δημιουργούνται διάφορα νεοπλασμάτα, κακοήθεις νόσοι και άλλα. Παλιότερα οι άνθρωποι με AIDS πέθαιναν μέσα σε λίγα χρόνια. Σήμερα δεν ισχύει πια αυτό.

Το AIDS είναι βέβαια ένα ιατρικό πρόβλημα, το οποίο χρειάζεται να διαγνώσουμε και να αντιμετωπίσουμε σωστά. Είναι όμως περισσότερο ένα κοινωνικό πρόβλημα. Θεωρείται ότι όποιος έχει προσβληθεί από AIDS έχει κάνει κάτι κακό: είτε έχει ομοφυλοφιλικές ερωτικές σχέσεις ή έχει απατήσει τη σύζυγο ή τον σύζυγο ή ότι έχει πάρει ναρκωτικά. Δεν είναι όμως έτσι. Το AIDS μας αφορά όλους. Ο καθένας μπορεί να το πάθει. Το κοινωνικό πρόβλημα ξεκίνησε από τις διακρίσεις απέναντι σε ένα άτομο με AIDS, παρά το ότι οι γιατροί διαβεβαίωναν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος μέσω της απλής κοινωνικής επαφής.

Παρατηρείται, σε μέρη όπου η ενημέρωση απουσιάζει, ένας φόβος προς άτομα που πιθανόν να έχουν AIDS, επειδή είναι για παράδειγμα ομοφυλόφιλοι. Μερικές φορές αν υπάρχει ένα άτομο με AIDS σε μια πολυκατοικία θέλουν να διωχθεί.

Αλλά το πρόβλημα είναι και οικονομικό, γιατί η νοσηλεία των ατόμων αυτών στοιχίζει πολύ, αφού οι θεραπείες αυτές είναι πανάκριβες και επιβαρύνουν τις οικονομίες των κρατών.

Το πρόβλημα όμως είναι ακόμα μεγαλύτερο στις φτωχές χώρες. Η Αφρική έχει τα πρωτεία στο AIDS. Οι ασθενείς υπολογίζονται γύρω στα 30 εκατομμύρια από τα 400 περίπου εκατομμύρια που είναι συνολικά οι κάτοικοι της Αφρικής. Και όλοι αυτοί οι άνθρωποι έχουν ανάγκη φροντίδας και δεν υπάρχουν τα χρήματα.

Ας δούμε πως μεταδίδεται το AIDS. Μεταδίδεται με τρεις τρόπους και μόνο με αυτούς. Ο πρώτος είναι η χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή είτε είναι κατά φύση, ή παρά φύση ή από το στόμα. Ο δεύτερος είναι η μετάγγιση αίματος από πάσχοντα σε μη πάσχοντα. Σήμερα είναι πρακτικά αδύνατον, διότι ελέγχονται όλες οι φιάλες αίματος πριν δοθούν σε μετάγγιση. Παραμένει μια ελάχιστη πιθανότητα, αυτό που λέμε καμιά φορά «το παράθυρο», ένας απίθανος συνδυασμός παραγόντων. Θεωρείται ότι πρόκειται για μία πιθανότητα στο εκατομμύριο να μεταδοθεί έτσι. Και ο τρίτος τρόπος είναι η χρήση κοινής σύριγγας από άτομα που κάνουν συνήθως ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Υπάρχει βέβαια και η μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, όταν αυτή έχει τον ιό και γεν-

νήσει ένα παιδί. Τότε υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες το παιδί να πάρει τη νόσο.

Μόνο μ' αυτούς τους τρόπους μεταδίδεται. Δεν μεταδίδεται με τη χειραψία ούτε με τα ποτήρια, τα μαχαίρια, τα πιρούνια, τα πιάτα.

Τα συμπτώματα είναι πολλά και ποικίλα, όπως διάφορες λοιμώξεις, διάφορα νεοπλάσματα, βλάβες στο δέρμα και άλλα πολλά. Σήμερα όμως δεν τα βλέπουμε, γιατί υπάρχει αποτελεσματική, ως ένα βαθμό, θεραπεία. Υπάρχουν φάρμακα, τα λεγόμενα κοκτέιλ, τα οποία όποιος παίρνει παύει να έχει κλινικά προβλήματα, απλά συνεχίζει να φέρει τον ιό. Δημιουργείται δηλαδή μια κατάσταση ισορροπίας ανάμεσα στον οργανισμό και τον ιό. Σ' αυτές τις περιπτώσεις πρέπει ο πάσχων να παίρνει συνέχεια φάρμακα και να παρακολουθείται από τον γιατρό. Μπορεί να παρουσιαστούν επιπλοκές από τα φάρμακα, αλλά σε γενικές γραμμές ο ασθενής επιβιώνει και δεν έχει συμπτώματα. Κατά τη θεραπεία δίνονται τουλάχιστον τρία φάρμακα. Σήμερα γίνονται προσπάθειες για δόσεις μικρότερες με το ίδιο αποτέλεσμα.

Η πρόληψη βέβαια είναι η καλύτερη θεραπεία. Να αποφεύγεται η σεξουαλική επαφή με άγνωστα άτομα. Αλλά και κάθε σεξουαλική επαφή πρέπει να γίνεται με προφυλακτικό, όσο και αν φαίνεται αυτό περίεργο. Η απόλυτη και διπλή μονογαμία είναι η βάση, αλλά δεν μπορείτε να είστε 100% σίγουροι για τον σύντροφό σας. Γιατί όταν κάνετε σεξ με έναν άνθρωπο, τότε κάνετε σεξ και με όλους εκείνους με τους οποίους αυτός ο άνθρωπος έχει κάνει σεξ.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ  
ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ-ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Κείμενα των:

*Χ.Μ. Μουτσόπουλου*

*Φ.Ν. Σκοπούλη*

*Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλου*

*Μ.Ν. Μανουσάκη*

*Α.Γ. Τζιούφα*



# Τι είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα

Χ.Μ. Μουτσόπουλος  
*Καθηγητής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών*

Το ανοσολογικό (αμυντικό) σύστημα έχει σκοπό την προστασία του οργανισμού από ξένους εισβολείς, όπως είναι τα μικρόβια, τα παράσιτα ή τα ξένα κύτταρα. Το ανοσολογικό σύστημα δρα σε δύο επίπεδα: το πρώτο αφορά την μη ειδική ανοσολογική απόκριση (φυσική ανοσία) και το δεύτερο την ειδική (επίκτητη ανοσία). Σε αρχικό στάδιο η προστασία από τους εξωτερικούς εισβολείς επιτυγχάνεται με μη ειδικούς φραγμούς που εμποδίζουν την άμεση επαφή με το περιβάλλον, όπως είναι το δέρμα και οι βλεννογόνοι. Υπήρχε παλιότερα η θεώρηση ότι η δράση των φραγμών αυτών περιοριζόταν μόνο στη μηχανική παρουσία τους. Σήμερα είναι γνωστό ότι η δράση τους είναι πιο πολύπλοκη. Παράγουν ουσίες με έντονη αντιμικροβιακή δράση, όπως οι αμυντίνες, που αδιάκριτα καταστρέφουν τους παθογόνους οργανισμούς. Η φυσική ανοσία έχει μη ειδική δράση και η καταστροφή των παθογόνων στοιχείων επιτυγχάνεται μέσω κυτάρων, όπως τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα και μακροφάγα) και τα κύτταρα φυσικοί-φονείς, καθώς και χημικών ουσιών, όπως οι πρωτεΐνες οξείας φάσης (συμπλήρωμα και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και οι κυτταροκίνες. Παράλληλα, η φυσική ανοσία παρουσιάζει τους εισβολείς στο ανοσολογικό σύστημα για να αναπτυχθεί ειδική ανοσία (επίκτητη) κατά τους, ώστε σε επόμενη επαφή να αναγνωριστούν άμεσα από το ανο-

σολογικό σύστημα και να υπάρξει αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους (Εικόνα 1). Η συνομιλία αυτή μεταξύ της φυσικής και επίκτητης ανοσίας επιτυγχάνεται ως εξής: Το μακροφάγο, ένα από τα κύτταρα-συστατικά της φυσικής ανοσίας, προσλαμβάνει, πέπτει τον μικροοργανισμό και τον παρουσιάζει μέσω ειδικών στοιχείων της επιφάνειάς του στα κύτταρα-συστατικά της επίκτητης ανοσίας, τα Τ κύτταρα. Τα Τ λεμφοκύτταρα διαθέτουν υποδοχείς με τους οποίους αναγνωρίζουν ειδικά τα στοιχεία του μικροοργανισμού που τους παρουσιάζονται από τα μακροφάγα. Στη συνέχεια τα Τ κύτταρα είτε συνομιλούν με άλλα κύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν τα ειδικά αντισώματα, είτε εξελίσσονται σε ειδικά κυτταροτοξικά Τ κύτταρα που σκοτώνουν τον εισβολέα και τα προσβεβλημένα από αυτόν κύτταρα.

Ανακεφαλαιώνοντας, το ανοσολογικό σύστημα παρουσιάζει τις παρακάτω χαρακτηριστικές ιδιότητες:

1. Εκπαιδεύεται: όταν προσβληθεί από τον εισβολέα θα τον «μάθει» και θα αναπτύξει ειδική ανοσία.
2. Αναπτύσσει ειδική μνήμη έναντι των εισβολέων που έχει «δει».
3. Παρουσιάζει ανοσολογική ανοχή, διακρίνει δηλαδή τα στοιχεία του οργανισμού του από τα ξένα και δεν στρέφεται κατά του εαυτού του.
4. Τέλος, είναι δυνατόν να συνεργαστεί με όλα τα υπόλοιπα συστήματα του οργανισμού, όπως το νευρικό, το ενδοκρινολογικό και το μεταβολικό σύστημα.

Όπως προαναφέρθηκε, το ανοσολογικό σύστημα εμφανίζει ανοσολογική ανοχή έναντι των δικών του στοιχείων (αυτοανοχή). Η απώλεια της αυτοανοχής οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις που ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συνεπώς τα νοσήματα που προκαλούνται από την επίθεση του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού εναντίον δικών του κυττάρων, ιστών και οργάνων με αποτέλεσμα τη βλάβη τους και την ακόλουθη ανάπτυξη νόσου.

Τα νοσήματα αυτά είναι πολυπαραγοντικά, δηλαδή στην ανάπτυξή τους συμβάλλει η δράση πολλών παραγόντων. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονι-

κοί και νευροψυχολογικοί παράγοντες φαίνεται να συμμετέχουν στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων (Εικόνα 2). Τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν κληρονομούνται, κληρονομείται όμως η προδιάθεση σε αυτά. Για τον λόγο αυτό είναι δυνατόν πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας να πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Όμως, πρέπει να τονιστεί ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι μονογονιδιακά, δεν κληρονομούνται όπως τα κλασικά κληρονομικά νοσήματα. Γι' αυτόν τον λόγο μόνο το 30% των μονοζυγωτικών διδύμων (δηλαδή ατόμων με το ίδιο γενετικό υλικό) προσβάλλονται ταυτόχρονα από κάποια αυτοάνοσο νόσο. Άλλοι παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ενός τέτοιου νοσήματος, όπως περιβαλλοντικοί (π.χ. ιοί, μικρόβια, υπερϊώδης ακτινοβολία), ψυχολογικοί (π.χ. ψυχοτραυματικά γεγονότα, έντονο στρες) και ορμονικοί (π.χ. οιστρογόνα).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αφορούν όλες τις ηλικιακές ομάδες. Όμως, συχνά εμφανίζουν μία προτίμηση για τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα νοσήματα αυτά διακρίνονται σε οργανοειδικά, δηλαδή σε αυτά όπου προσβάλλεται ένα όργανο (θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσος του Grave, σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι) και σε συστηματικά όπου προσβάλλονται συγχρόνως ή/και διαδοχικά πολλά όργανα (συστημικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren, σκληρόδερμα, μυοσίτιδες) (Πίνακας Ι). Πιο επικίνδυνη, βέβαια, θεωρείται η προσβολή ζωτικών οργάνων που η λειτουργία τους είναι απαραίτητη για την επιβίωση του οργανισμού (εγκεφάλου, νεφρών, καρδιάς, πνευμόνων). Το ευρύ κλινικό φάσμα των νοσημάτων αυτών καθιστά απαραίτητη τη συνεργασία όλων των κλάδων της ιατρικής για την αντιμετώπισή τους. Είναι χρόνια νοσήματα και για την αντιμετώπισή τους απαιτείται μακρόχρονη θεραπεία με στόχο την καταστολή της φλεγμονής και την αποτροπή της μόνιμης βλάβης των προσβεβλημένων οργάνων. Ο ειδικευμένος γιατρός θα επιλέξει το κατάλληλο φάρμακο στην κατάλληλη δόση για την τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης, με σκοπό την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες. Η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια του ανοσολογικού συστήματος με αποτέλεσμα την επιρρέπεια του πάσχοντα σε λοιμώξεις. Συνεπώς, οι



ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία καλό είναι να υπόκεινται σε προληπτικό εμβολιασμό έναντι του ιού της γρίπης κάθε χρόνο και του πνευμονόκοκκου, κάθε πέντε χρόνια. Επιπρόσθετα, ασθενείς υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή, τα οποία είναι τα πλέον διαδεδομένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία για οστεοπόρωση και για φυματίωση, αν έχουν εκτεθεί προηγούμενα σε αυτή. Τέλος, οι ασθενείς με αυτοάνοσες νόσους θα πρέπει να ακολουθούν υγιεινή διατροφή, να ασκούνται τακτικά, να αποφεύγουν το κάπνισμα και τη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών που περιέχουν οιστρογόνα, καθώς τα τελευταία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και έξαρση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Η φυσική ανοσία επιτυγχάνεται μέσω των φυσικών φραγμών, δέρμα και βλεννογόνοι κυτάρων –φαγοκύτταρα και κύτταρα φυσικοί φονείς– και εκκρινόμενων κυτταρικών μορίων –αμυντίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσης και κυτταροκίνες, που δρουν μη ειδικά, χωρίς διάκριση, έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών και των μολυσμένων από αυτούς κυττάρων. Αντίθετα, η επίκτητη ανοσία εκπαιδεύεται ώστε να αναγνωρίζει τους μολυσματικούς παράγοντες. Ο ξένος εισβολέας αντιμετωπίζεται από κύτταρα (T και B λεμφοκύτταρα) ή αντισώματα (χημική ανοσία) που τον αναγνωρίζουν και τον καταστρέφουν ειδικά.



Εικ. 1: Φυσική και επίκτητη ανοσία



Εικ. 2:  
Αυτοάνοσα νοσήματα.  
Πολυπαραγοντική  
παθογένεια

### ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Συστημικά και οργανοειδικά αυτοανόσα νοσήματα

Συστημικά	Οργανοειδικά
Αγγειίτιδες	Ενδοκρινείς Αδένες
Συστημικός ερυθηματώδης λύκος	▸ Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	▸ Νόσος του Grave
Σύνδρομο Sjögren (Επιθηλίτιδα)	▸ Σακχαρώδης Διαβήτης (τύπου Ι)
Σκληρόδερμα	Άλλα Όργανα
Μυοσίτιδες	▸ Γαστρίτιδα
	▸ Ηπατίτιδα
	▸ Διάμεση Πνευμονίτιδα
	▸ Κυτταροπενίες



# Συστηματικός ερυθματώδης λύκος: το πρότυπο των αυτο- άνοσων ρευματικών νοσημάτων

Φ.Ν. Σκοπούλη

*Καθηγήτρια του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών*

**Ο** συστηματικός ερυθματώδης λύκος θεωρείται η κορωνίδα των αυτο-άνοσων νοσημάτων, γιατί προσβάλλει πάρα πολλά όργανα. Είναι ένα χρόνια νόσημα. Γενικά όλα τα αυτοάνοσα είναι χρόνια νοσήματα. Δυστυχώς αυτά τα νοσήματα τα φέρουμε σ' όλη τη ζωή μας.

Προσβάλλει πολλά όργανα και συστήματα του οργανισμού όπως το δέρμα, το αίμα, τα αγγεία τα οποία αρδεύουν όλα τα όργανα, τις αρθρώσεις, την καρδιά, τον πνεύμονα, καθώς επίσης τον νεφρό και τον εγκέφαλο.

Ο νεφρός και ο εγκέφαλος είναι ζωτικά όργανα και αν ένα άτομο που πάσχει από συστηματικό ερυθματώδη λύκο έχει προσβολή αυτών των οργάνων θεωρούμε ότι έχει βαρεία μορφή της νόσου. Η προσβολή αυτών των οργάνων αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά, οδηγεί σε μόνιμη έκπτωση της λειτουργίας τους με επιπτώσεις στη νοσηρότητα και την επιβίωση του ασθενή.

Τα νοσήματα αυτά προσβάλλουν κυρίως γυναίκες. Η αναλογία γυναικών προς άντρες που πάσχουν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο είναι πολύ

μεγάλη. Επίσης ορισμένες ομάδες γυναικών, διαφορετικών εθνικοτήτων φαίνεται ότι προσβάλλονται περισσότερο, όπως οι μαύρες σε σχέση με τις λευκές γυναίκες της Αμερικής. Επίσης γυναίκες οι οποίες βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία, από την ηλικία των 15 μέχρι την ηλικία των 45 ετών. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν είναι δυνατόν να προσβληθούν παιδιά, καθώς και γυναίκες ή άντρες μεγαλύτερης ηλικίας.

Η νόσος είναι δυνατόν να εμφανιστεί πολύ έντονα με ένα εξάνθημα το οποίο πολλές φορές αφήνει ουλές και είναι μόνιμο ή με εξάνθημα το οποίο θα μπορούσε κάποιος να παρομοιάσει με ερύθημα ντροπής, συνοδευόμενο από πυρετό και αρθραλγίες. Αυτή η εικόνα είναι τις περισσότερες φορές, μετά από κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, εντελώς αναστρέψιμη. Αντίθετα ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι δυνατόν να εμφανιστεί με πολύ ήπιες εκδηλώσεις που δεν είναι αντιληπτές στον ασθενή, αλλά εντοπίζονται με μια παθολογική γενική ούρων με μικροσκοπική αιματουρία και κάποιες μικρές ανώδυνες βλάβες στην υπερώα, οι οποίες γίνονται αντιληπτές μόνο στη φυσική εξέταση του γιατρού. Άρα ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτός από τον ασθενή, αλλά είναι δυνατόν να γίνει αντιληπτός μόνον από τον γιατρό που γνωρίζει.

Η πορεία και η εξέλιξη της νόσου ακολουθεί συνήθως ένα από τα εξής τρία πρότυπα:

1. Παρατηρούνται εξάρσεις της νόσου που αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά και ακολουθούνται από υφέσεις. Ο ασθενής μπαίνει σε πλήρη ύφεση και αισθάνεται υγιής.
2. Η έξαρση είναι παρατεταμένη και ο έλεγχός της πολύ δύσκολος.
3. Δεν υπάρχουν ποτέ κλινικές εκδηλώσεις. Ο ασθενής αισθάνεται υγιής και δεν πρέπει να πάρει καμιά θεραπεία ή ελάχιστη. Άρα η πορεία του συστηματικού ερυθματώδη λύκου είναι ποικίλη.

Το νόσημα ενδέχεται να είναι πολύ ελαφρύ ή βαρύ και να χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση και έντονη αντιμετώπιση. Γι' αυτό οι πληροφορίες από τους συνανθρώπους μας που δεν γνωρίζουν καλά, πιθανόν να μας προκαλέσουν σύγχυση.

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος θα διαγνωστεί με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα. Πολλές φορές οι γιατροί είναι εύκολο να διαγνώσουν την ασθένεια άλλες φορές όμως, αν η κλινική εικόνα δεν είναι ολοκληρωμένη, είναι απαραίτητη η βοήθεια ενός εξειδικευμένου εργαστηρίου που ελέγχει κυρίως ειδικά αυτοαντισώματα.

Πολλές φορές είναι απαραίτητο ο ασθενής να υποβληθεί σε βιοψία οργάνου και συχνότερα σε βιοψία νεφρού. Όταν λέμε βιοψία οργάνου εννοούμε ότι παίρνουμε ένα κομμάτι ιστού είτε χειρουργικά, είτε με βελόνα και το εξετάζουμε. Δεν σημαίνει καρκίνος. Σημαίνει ανάλυση του ιστού στο μικροσκόπιο και με μοντέρνες τεχνικές αναγνώριση του είδους και του μεγέθους της βλάβης του ιστού. Αυτή η διαδικασία είναι καθοριστική για την επιλογή θεραπείας.

Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο πρέπει να παρακολουθούνται από γιατρό ο οποίος γνωρίζει το νόσημα και να παρακολουθούνται συχνά ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου τους. Η παρακολούθηση είναι κλινική και σχεδόν πάντα χρειάζεται συνακόλουθη εργαστηριακή εκτίμηση για δύο λόγους: πρώτον, για τον έλεγχο της πορείας της νόσου και δεύτερον για τις παρενέργειες των φαρμάκων.

Είναι απαραίτητο ο γιατρός να παρακολουθήσει για ένα χρονικό διάστημα τον ασθενή και στη συνέχεια να δώσει πληροφορίες για την πρόγνωση της ποιότητας ζωής του ασθενή. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην πρόγνωση. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες μπορεί να θεωρηθούν η νεαρή ηλικία έναρξης της νόσου και η προσβολή ζωτικών οργάνων. Κάθε απόφαση και σύσταση του γιατρού είναι εξατομικευμένη με βάση τα δεδομένα τα οποία έχει από τον ασθενή είτε αυτά είναι κλινικά, είτε εργαστηριακά και δεν μπορεί να δοθούν γενικοί κανόνες.

Ένα από τα μείζονα ερωτήματα που προκύπτουν στους ασθενείς, όταν αντιμετωπίζουν ένα τέτοιο χρόνιο νόσημα είναι: γιατί να το πάθω εγώ αυτό;

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Το γενετικό υπόστρωμα οδηγεί σε μια προδιάθεση αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι η ηλιακή ακτινοβολία και οι ιικές λοιμώξεις ευοδώνουν

την εμφάνιση του συστηματικού ερυθματώδη λύκου. Επιπρόσθετα ορμονικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του λύκου. Αφενός γυναίκες είναι οι περισσότεροι ασθενείς με λύκο και αφετέρου η νόσος είναι δυνατόν να εμφανιστεί ή να αναζοπωρωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας.

Οι γυναίκες που πάσχουν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο δεν έχουν κανένα πρόβλημα στο να μείνουν έγκυες. Παρ' όλα αυτά, για να αποφασίσουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει οπωσδήποτε η νόσος τους να είναι σε πλήρη ύφεση. Και αν παίρνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει για αρκετό χρονικό διάστημα να σταματήσουν τη λήψη τους.

Παλιότερα μας τρόμαζε ο συνδιασμός γυναίκας με λύκο και εγκυμοσύνη, διότι η πορεία αφενός μεν του εμβρύου, αφετέρου της εγκυμονούσας γυναίκας ήταν δύσκολη και πολλές φορές μοιραία. Σήμερα όμως τα πράγματα έχουν αλλάξει καθοριστικά και η κύηση είναι μια σχεδόν φυσιολογική διαδικασία.

Αν στον φυσιολογικό πληθυσμό το ποσοστό των αποβολών είναι γύρω στο 10-15%, στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο το ποσοστό των αποβολών είναι 20-25%. Επίσης στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο παρατηρείται μια αυξημένη προωρότητα των εμβρύων που φτάνει το 20% χωρίς επιπτώσεις στη νοσηρότητα και την επιβίωση των νεογνών. Τα έμβρυα δεν εμφανίζουν καμία γενετική ανωμαλία. Κάθε εγκυμοσύνη σε ασθενή με συστηματικό ερυθματώδη λύκο απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση.

Γενικότερα η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει στο να αισθάνεται ο άρρωστος καλά και φυσικά στην καταστολή των εξάρσεων. Καταστολή των εξάρσεων σημαίνει καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης στα διάφορα όργανα και διατήρηση των ιστών σε καλή κατάσταση, ώστε να λειτουργούν σωστά.

Είναι σημαντική η διατήρηση της λειτουργικότητας των οργάνων γι' αυτό δίνουμε θεραπεία άμεσα. Δεν περιμένουμε να προσβληθεί ο νεφρός με διαταραχή των βιοχημικών παραμέτρων της λειτουργίας του για να αρχίσουμε τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αρχίζουμε θεραπεία εφόσον έχουμε ενδείξεις

προσβολής του νεφρού και η βιοψία μάς δείξει το είδος και τη βαρύτητα της βλάβης.

Επίσης επιλέγουμε φαρμακευτική παρέμβαση με τις λιγότερες παρενέργειες, άλλα και την καλύτερη και ταχύτερη αποτελεσματικότητα. Γι' αυτό οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τις ανάγκες του ατόμου. Φυσικά και με τη βαρύτητα της νόσου και το είδος των προσβεβλημένων οργάνων.

Για να γίνουν όλα αυτά, είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση, ώστε να αρχίσει έγκαιρα η θεραπεία. Είναι απαραίτητη η ενημέρωση του ασθενή ώστε να συμμετέχει και ο ίδιος θετικά στη χρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο επιβλέπων γιατρός οφείλει να γνωρίζει επαρκώς το νόσημα και να καταλαβαίνει τον ασθενή. Για μια ολοκληρωμένη αντιμετώπιση πολλές φορές δεν αρκεί η συνεργασία του αρρώστου μόνο με τον γιατρό του, αλλά είναι καθοριστική και η βοήθεια του ψυχολόγου, του διαιτολόγου, του φυσιοθεραπευτή και του κοινωνικού λειτουργού.





# Συστηματικό σκληρόδερμα

Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλος

*Επ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών*

**T**ο συστηματικό σκληρόδερμα είναι μία χρόνια νόσος η οποία λειτουργεί με αυτοάνοσο μηχανισμό. Τα ερωτήματα που θα απαντηθούν είναι: Τι είναι σκληρόδερμα; Πώς γίνεται η διάγνωση; Ποια όργανα προσβάλλει; Πώς επηρεάζεται η γονιμότητα; Πώς παρακολουθείται ο ασθενής; Πως θεραπεύεται και ποιες είναι οι ελπίδες για το μέλλον;

Είναι μια αυτοάνοση νόσος του συνδετικού ιστού που προσβάλλει όλα τα αγγεία του σώματος και αυξάνει τη συσσώρευση συνδετικού ιστού σε όλα τα όργανα. Συνδετικός ιστός είναι το σύνολο των χημικών ουσιών που δημιουργούν ινίδια, τα οποία απαρτίζουν τις συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων ώστε οι ιστοί του σώματος να είναι συμπαγείς, ανθεκτικοί και ευέλικτοι. Αποτέλεσμα της νόσου είναι η ανάπτυξη ενός σκληρού δέρματος και η δυσλειτουργία δέρματος και εσωτερικών οργάνων.

Η διάγνωση του σκληροδέρματος απαιτεί εξέταση από ειδικό γιατρό. Μερικά πρώτα συμπτώματα είναι η κόπωση, το σκληρό ή οίδηματώδες ή τεταμένο δέρμα, οι μυϊκοί πόνοι, η παλινδρόμηση τροφής στον οισοφάγο, η αίσθηση καψίματος στον οισοφάγο, ή δύσπνοια σε προσπάθεια και το «φαινόμενο του Ρεϊνό».

Το «φαινόμενο του Ρεϊνό» είναι η επεισοδιακή αλλαγή του χρώματος του δέρματος των άκρων μετά από έκθεση στο ψύχος ως εξής: λευκό πρώτα, κυανό, ερυθρό και κατόπιν φυσιολογικό. Δεν είναι μόνιμο φαινόμενο, είναι επεισοδιακή αλλαγή χρώματος που συμβαίνει στα άκρα, κυρίως στα δάκτυλα, αλλά και στη μύτη και στα αυτιά. Δεν αφορά μια μόνιμη βλάβη, μόνο παροδικό σπασμό των αγγείων. Δεν αναπτύσσεται μόνο στο ψύχος, αλλά και σε κάθε ψυχικό στρες.

Το σκληρόδερμα μπορεί να διαγνωστεί μόνο με κλινική παρατήρηση. Είναι χρήσιμη η βιοψία σε μια βλάβη που θυμίζει σκληρόδερμα. Υπάρχουν τέτοια νοσήματα που είναι συγγενή του σκληροδέρματος, όπου η βιοψία είναι χρήσιμη αλλά για το ίδιο το σκληρόδερμα δεν είναι απαραίτητη.

Οι ενδείξεις είναι το σκληρό και εύθραυστο δέρμα, ιδίως στις επιφάνειες κάμψης. Αρχικά τα άκρα είναι οίδηματώδη ενώ μια άσχημη κατάληξη είναι όταν τα άκρα χέρια πάρουν μια αγκυλωμένη θέση, γαμφοχειρίας. Παρουσιάζονται έλκη στις ράγες των δακτύλων που μπορεί να αιμορραγούν ή να πυορροούν. Το «φαινόμενο του Ρεϊνό» είναι ένα καλό πρώιμο σημάδι που υποψιάζει τον γιατρό ότι ο ασθενής μπορεί να έχει σκληρόδερμα. Βέβαια μπορεί απλά να χειρίζεται δονούμενες μηχανές, όπως «κομπρεσέρ» ή να έχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα. Αυτό σημαίνει ότι ο γιατρός πρέπει να είναι προσεκτικός και να μην κάνει διάγνωση χωρίς ενδελεχή μελέτη.

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί που ενεργοποιούν το ανοσολογικό σύστημα και οδηγούν στην ανάπτυξη της νόσου. Πρώτον, υπερπαράγεται συνδετικός ιστός από τα αρμόδια κύτταρα δηλαδή τους ινοβλάστες που βρίσκονται παντού στο σώμα. Δεύτερον, υπάρχει διαταραχή ή και βλάβη του αγγειακού τοιχώματος με αποτέλεσμα την υποθρεψία των ιστών από ελλιπή οξυγόνωση και ελλιπή παροχή ενέργειας.

Υπάρχουν υποκατηγορίες της νόσου. Είναι σημαντικό, για την πρόγνωση της ζωής των αρρώστων και για τη βαθύτερη κατανόηση της πορείας της νόσου στο μέλλον, να τις γνωρίζουμε. Οι κύριες κατηγορίες είναι δύο: το εντοπισμένο και το συστηματικό σκληρόδερμα. Στο εντοπισμένο δεν βλάπτονται εσωτερικά

όργανα. Υπάρχουν ορισμένες δερματικές βλάβες που συνίστανται σε σκλήρυνση του δέρματος οι οποίες είναι μονήρεις και δεν σχετίζονται με εμφάνιση του «φαινόμενου Ρεϊνό» Ο ασθενής είναι πολύ καλά και κανένα εσωτερικό όργανο δεν πάσχει. Αυτές οι βλάβες είναι γνωστές με το όνομα «μορφέα». Αυτή η μορφή δεν έχει καμία παθολογική αξία. Μια μορφή τοπικού σκληροδέρματος είναι το γραμμοειδές.

Μερικές φορές το γραμμοειδές σκληρόδερμα προσβάλλει εκτεταμένες περιοχές του σώματος με μία δίκην ταινίας βλάβη, η οποία μπορεί να συνίσταται σε ατροφικό, σκληρό, ελαττωματικό, ευένδοτο σε κάμψη, στροφή και κίνηση δέρμα. Αυτό όμως δεν είναι παρά ένα αισθητικό πρόβλημα.

Σε μικρά παιδιά το γραμμοειδές σκληρόδερμα κατά μήκος ενός άκρου, χεριού ή ποδιού, ίσως έχει σχέση με την υποπλασία του μέλους, αλλά σε μεγάλους ανθρώπους με πλήρη ανάπτυξη του σώματος το πρόβλημα είναι μόνο αισθητικό. Δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας.

Το συστηματικό σκληρόδερμα όμως είναι αυτό κατά το οποίο προσβάλλονται εσωτερικά όργανα κι αυτό μας ενδιαφέρει περισσότερο. Μπορεί να είναι περιορισμένο μόνο στο κεφάλι, στα άκρα μέχρι τους αγκώνες και στα πόδια μέχρι τα γόνατα. Αυτή η μορφή ονομάζεται «περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα». Σχετίζεται με ήπια προσβολή των εσωτερικών οργάνων, κυρίως του οισοφάγου, με τη μορφή της στένωσης στο κάτω τριτημόριο, ασβετώσεις μαλακών μορίων, όπως του δέρματος, και διαταραχές της αρχιπекτονικής των μικρών τριχοειδών αγγείων που ονομάζονται τηλαγγειεκτασίες.

Η άλλη μορφή του συστηματικού σκληροδέρματος είναι το διάχυτο σκληρόδερμα, όπου προσβάλλεται και το δέρμα του κορμού. Σ' αυτή την περίπτωση μπορεί να προσβληθούν όργανα όπως: ο πνεύμονας, ο νεφρός, η καρδιά και τα αγγεία, το γαστρεντερικό και το μυοσκελετικό σύστημα.

Ειδικότερα η προσβολή του πνεύμονα αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας ή και θνητότητας στο σκληρόδερμα. Κάποιες μορφές της είναι η πνευμονική ίνωση που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και η πνευμονική υπέρταση, δηλαδή η ψηλή πίεση του αίματος μέσα στους πνεύμονες, ακριβέ-

στερα μέσα στα πνευμονικά αγγεία. Η πνευμονική αρτηρία δίνει φλεβικό αίμα από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς στον πνεύμονα για να οξυγονωθεί, αλλά αν είναι στενωμένη λόγω πάχυνσης του τοιχώματος, η δεξιά κοιλία και ο δεξιός κόλπος τότε είναι διατεταμένοι και το αίμα δεν μπορεί να εισέλθει στην πνευμονική κυκλοφορία για να οξυγονωθεί. Έτσι γυρνάει προς τα πίσω επιβαρύνοντας τη δεξιά κυκλοφορία και προκαλώντας πρήξιμο οίδημα στα σφυρά, λόγω αυξημένων υδροστατικών πιέσεων στις φλέβες.

Η πνευμονική υπέρταση όταν αρχίσει να εκδηλώνεται είναι πια αρκετά αργά για να αντιμετωπιστεί. Συμπτώματα που θέτουν την υποψία είναι ένα αίσθημα ότι δεν μας φτάνει ο αέρας, ένα συνεχές αίσθημα εξάντλησης, ζαλάδα ή τάση για λιποθυμία όταν ανεβαίνουμε σκάλες ή σε παρατεταμένη ορθοστασία, οίδημα των αστραγάλων και κνημών. Η επιβεβαίωση πρέπει να γίνει από γιατρό με υπέρηχους ή και καθετηριασμό της καρδιάς.

Μπορεί όμως και η καρδιά να προσβληθεί. Πρώτα παρουσιάζονται αρρυθμίες, διαταραχές δηλαδή του καρδιακού ρυθμού, άλλοτε αθώς, άλλοτε πολύ σοβαρές. Επίσης καρδιακή ανεπάρκεια που εκδηλώνεται με δύσπνοια στην προσπάθεια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, και ορθόπνοια. Άλλες εκδηλώσεις είναι περικαρδίτιδα, δηλαδή συλλογή υγρού σε έναν σάκο που καλύπτει την καρδιά, το περικάρδιο και σπανιότατα, οξύς θάνατος από αρρυθμίες.

Το συστηματικό σκληρόδερμα όπως και τα άλλα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα δεν κληρονομείται. Κανένα άτομο δεν χρειάζεται προληπτικά εξετάσεις για τη διάγνωση της νόσου. Προληπτικά μέτρα ή προληπτικές θεραπείες δεν υπάρχουν.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μια κανονική ζωή, αλλά με αυξημένη νοσηρότητα. Επισκέπτονται συχνά τον γιατρό για διάφορα προβλήματα, όπως έλκη των δακτύλων, λοιμώξεις του δέρματος, λοιμώξεις του πνεύμονα, δύσπνοια και άλλα. Μια μειοψηφία όμως των ασθενών με σοβαρή καρδιακή, νεφρική ή πνευμονική προσβολή αντιμετωπίζουν κίνδυνο για τη ζωή τους.

Μια Αμερικανίδα γιατρός, η Βιρτζίνια Στήνν, μελέτησε τις γυναίκες με σκληρόδερμα τις οποίες παρακολουθεί και έβγαλε τα εξής συμπεράσματα: Η

ηλικία της πρώτης εγκυμοσύνης δεν διαφέρει ανάμεσα σε γυναίκες με σκληρόδερμα, σε υγιείς και σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το ποσοστό αυτών που δεν έμειναν ποτέ έγκυοι ενώ έκαναν προσπάθειες δεν διαφέρει. Ο μέσος όρος των κύσεων όμως ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς, αλλά αυτό συνέβαινε γιατί οι γυναίκες με σκληρόδερμα είχαν αποθαρρυνθεί τα προηγούμενα χρόνια να μείνουν έγκυοι.

Διάχυτο και πρώιμο σκληρόδερμα ίσως επιδεινωθεί με την εγκυμοσύνη. Κάποια φάρμακα όπως η Δ-πενικιλαμίνη και η μεθοτρεξάτη πρέπει να διακοπούν πριν την εγκυμοσύνη. Οι αναστολείς διαύλων ασεβστίου για την υπέρταση επιβάλλονται και είναι φάρμακα που μπορούν να δοθούν. Απαραίτητη είναι και η αποφυγή μεγάλων δόσεων κορτιζόνης. Υπάρχει ψηλός κίνδυνος για πρόωρα και μικρού σωματικού βάρους νεογνά. Δεν είναι σίγουρο ότι κατά την κύηση οι γυναίκες με σκληρόδερμα θα χειροτερέψουν. Θα πρέπει να έχουν πολύ βαρύ συστηματικό σκληρόδερμα για να αισθανθούν επιδείνωση της νόσου. Συνήθως όμως οι γυναίκες με σκληρόδερμα αποφεύγουν την εγκυμοσύνη.

Το συστηματικό σκληρόδερμα αντιμετωπίζεται με μια στρατηγική που περιλαμβάνει διάφορες θεραπείες που χωρίζονται σε συστηματικές και θεραπείες πάσχοντων οργάνων. Συστηματικές είναι οι θεραπείες για την ίνωση, για τις αγγειακές βλάβες ή για την ανοσορύθμιση που υποτίθεται ότι είναι πειραγμένη. Θεραπείες πάσχοντων οργάνων είναι οι θεραπείες που αντιμετωπίζουν τις προσβολές συγκεκριμένων οργάνων. Οι συστηματικές θεραπείες δεν έχουν αποδώσει προς το παρόν.

Πρεδνιζόνη ή κυκλοφωσφαμίδη, ο συνδυασμός των δυο ή αζαθειοπρίνη είναι θεραπείες για την πνευμονική ίνωση. Τα αποτελέσματα των μελετών, ενώ επιτρέπουν συγκρατημένη αισιοδοξία, δεν μπορούν ακόμη να μας πουν ποιος ασθενής είναι αυτός που θα βοηθηθεί από τις θεραπείες αυτές και ποιος όχι.

Κάποιες προσδοκίες για το μέλλον έχουν ως εξής: Πρώτα απ' όλα υπάρχουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες των κυττάρων που παρεμποδίζουν τα κύτταρα να παράγουν συνδετικό ιστό. Αυτές λέγονται πρωτεΐνες της οικογένειας των πρω-

τεϊνών smad και φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της παραγωγής του κολλαγόνου του συνδετικού ιστού. Ο στόχος των μελλοντικών φαρμάκων είναι να αυξήσουν την έκφραση των ρυθμιστικών smad για να περιορίσουν την ίνωση. Δεύτερον, για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης υπάρχουν καινούργιες ουσίες που χαλαρώνουν τα τοιχώματα της πνευμονικής αρτηρίας, όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο που κανείς δεν μπορούσε να φανταστεί ότι έχει μια τέτοια δράση στην πνευμονική αρτηρία και όμως αποδείχτηκε από προκαταρκτικές μελέτες ότι λειτουργεί θετικά.

Μιλώντας για το μέλλον είναι δύσκολο να γίνουν προβλέψεις αφού δεν γνωρίζουμε πόσο σημαντικές είναι αυτές οι θεραπείες, γιατί δεν έχουν γίνει κλινικές δοκιμές. Πολλές φορές περνούν χρόνια για να κατανοήσουμε τις συνέπειες ή να προβλέψουμε τις εφαρμογές αυτού που ανακαλύψαμε. Σε ότι αφορά την ελπίδα από το μέλλον για τη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος, νομίζω επικεντρώνεται στη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της αρρώστιας.

# Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Μ.Ν. Μανουσάκης

Επ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Η** ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων (Πιν. 1). Με τον όρο χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων, εννοούμε έναν επίμονο ερεθισμό στις αρθρώσεις, δηλαδή σε εκείνες τις περιοχές του σώματος όπου γίνεται η σύνδεση των οστών που ενέχονται στην κίνηση. Είναι μια πολύ-αρθρίτιδα δηλαδή προσβάλλει πολλές αρθρώσεις. Μικρές αρθρώσεις, όπως τα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, αλλά και μεγάλες αρθρώσεις, όπως τα γόνατα, τους καρπούς και τους αγκώνες.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Τι είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα;

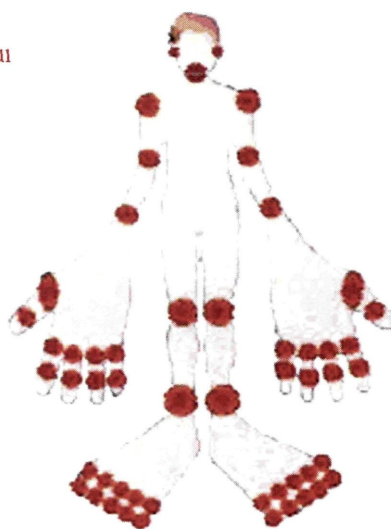
- ➡ Χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων  
(= επίμονος ερεθισμός)
- ➡ Προσβάλλει
  - Πολλές αρθρώσεις
    - μικρές αρθρώσεις (π.χ. δάχτυλα χεριών και ποδιών)
    - μεγάλες αρθρώσεις (π.χ. γόνατα, καρπούς, αγκώνες)
  - Συμμετρικά



Ένα χαρακτηριστικό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι, ότι προσβάλλει συμμετρικά, δηλαδή και τις δυο πλευρές του σώματος (Εικ. 1). Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό του νοσήματος. Είναι δυνατόν να προσβάλλονται πολλές αρθρώσεις ή λίγες αρθρώσεις.

ΕΙΚΟΝΑ 1

**Ρευματοειδής αρθρίτιδα:**  
Αρθρώσεις που προσβάλλονται



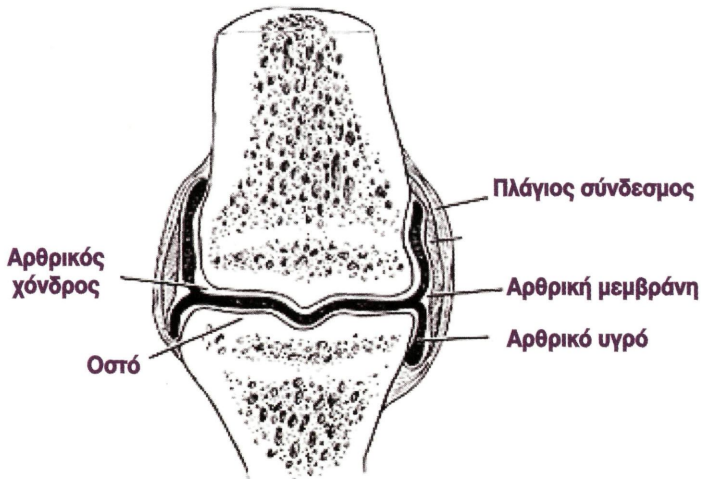
Στην τρίτη διαφάνεια (Εικ. 2) εμφανίζεται μια φυσιολογική άρθρωση, τα δύο οστά, ο χόνδρος και η σύνδεσή τους με ένα είδος σάκου που είναι ο αρθρικός υμένας ο οποίος περιέχει μια λιπαντική ουσία που επιτρέπει στα κόκκαλα να κινούνται ελεύθερα χωρίς τριβές.

Σε ιστολογική τομή (Εικ. 3, αριστερά) παρουσιάζεται πάλι η αρμονική εικόνα των οστών με τον αρθρικό σάκο να τα περιβάλλει. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Εικ. 3, δεξιά) αυτός ο αρθρικός υμένας κατακλύζεται από κύτταρα τα οποία διηθούν και καταστρέφουν σιγά-σιγά τη λιπαντική ουσία δημιουργώντας την κατάσταση αυτή του χρόνου ερεθισμού.

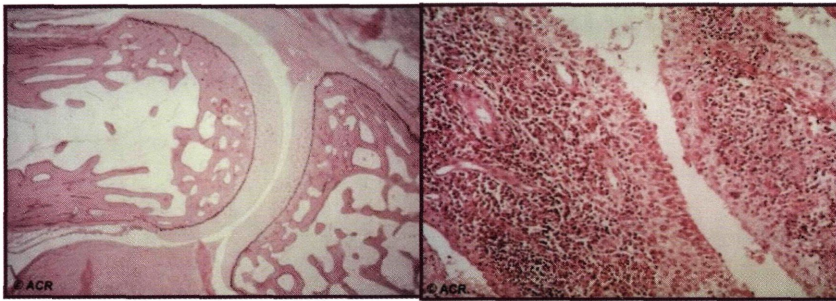
Ο ασθενής το αντιλαμβάνεται αυτό με πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις ενώ παράλληλα εμφανίζει δυσκαμψία στις αρθρώσεις η οποία είναι ιδίως χαρα-

ΕΙΚΟΝΑ 2

Φυσιολογική άρθρωση



ΕΙΚΟΝΑ 3



Φυσιολογική άρθρωση

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα  
Φλεγμονή αρθρικού υμένα

κτηριστική το πρωί (Εικ. 4). Σ' αυτή τη διαφάνεια παρουσιάζονται παραδείγματα διόγκωσης στις μικρές αρθρώσεις, στα δάκτυλα, οι οποίες βέβαια μπορεί να είναι πολλές αρθρώσεις προσβεβλημένες ταυτόχρονα και σε μεγάλες αρθρώσεις, όπως είναι τα γόνατα.

ΕΙΚΟΝΑ 4

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Προσβολή των αρθρώσεων

Πως εκδηλώνεται;

- Επίμονο πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις
- Δυσκαμψία στις αρθρώσεις (ιδίως το πρωί)

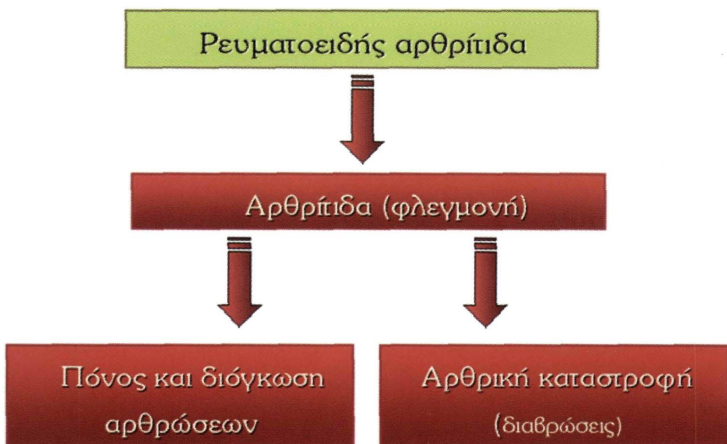


Μικρές αρθρώσεις

Μεγάλες αρθρώσεις

Βέβαια, εκτός από τον πόνο και τη διόγκωση, το σημαντικότερο είναι ότι επέρχεται μια αρθρική καταστροφή, που είναι οι διαβρώσεις των οστών (Πιν. 2). Η φλεγμονή σιγά-σιγά αφορά τα οστά των αρθρώσεων και προκαλούνται βλάβες, οι οποίες είναι διαβρωτικές.

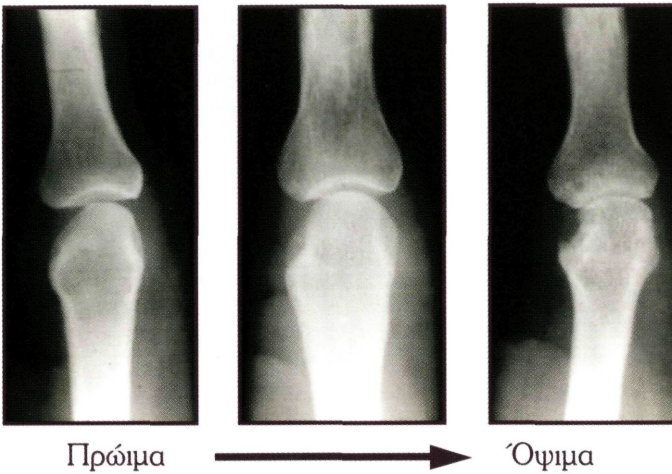
ΠΙΝΑΚΑΣ 2



Σ' αυτή την ακτινογραφία (Εικ. 5) παρουσιάζεται η πορεία ενός ασθενή, ο οποίος στην αρχή εμφανίζει μικρές καταστροφές του οστού, μικρές δομικές καταστροφές, οι οποίες στην πορεία γίνονται βαρύτερες. Μειώνεται εδώ πέρα το διάστημα μεταξύ των αρθρώσεων και η άρθρωση εμφανίζει και ορισμένες άλλες βλάβες, όπως οστεοπενία.

ΕΙΚΟΝΑ 5

### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα Πρόοδος των βλαβών



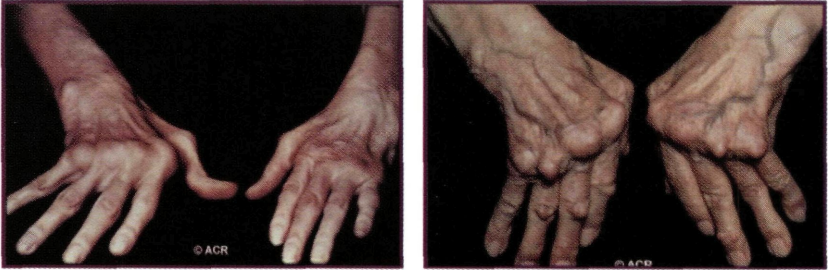
Στην πορεία αυτή η προοδευτική αρχική καταστροφή μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική έκπτωση (Εικ. 6) και βέβαια σε αναπηρία, ειδικά όταν δεν έχει θεραπευτεί μπορεί να προκληθεί μυϊκή ατροφία. Λόγω αχρηστίας των μυών που κινούν τις αρθρώσεις, ατροφούν και δημιουργούν αυτές τις βλάβες καθώς και πολύ βαρύτερες καταστάσεις που είναι αθεράπευτες. Μερικές φορές δημιουργούνται σοβαρές παρεκτοπίσεις των αρθρώσεων με αγκυλώσεις.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα συχνά είναι συστηματική φλεγμονή. (Εικ. 7). Δηλαδή, αφορά όλο τον οργανισμό και μερικές φορές παρουσιάζονται χαρακτηριστικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Αυτή η συστηματική φλεγμονή συμβάλ-

ΕΙΚΟΝΑ 6

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

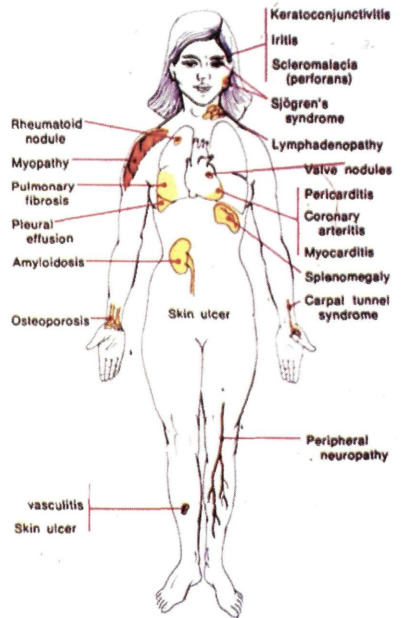
- ▣ προκαλεί προοδευτική αρθρική καταστροφή
- ▣ επάγει λειτουργική έκπτωση → αναπηρία



ΕΙΚΟΝΑ 7

Ρευματοειδής αρθρίτιδα :  
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

- ▣ Συχνά: συστηματική φλεγμονή
- ▣ Εξωαρθρικές εκδηλώσεις
- ▣ ↑ νοσηρότητα - θνητότητα





λει στην αυξημένη νοσηρότητα των ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, αυξημένη θνητότητα. Ένα ακόμα γεγονός που υποδεικνύει ότι πρέπει από την αρχή να θεραπεύουμε δραστικά και αποτελεσματικά. Παρουσιάζονται παραδείγματα εκδηλώσεων, εκτός από τις αρθρώσεις, όπως η προσβολή των οφθαλμών, των σιελογόνων αδένων, των αγγείων ή των νεύρων.

Είναι μια συχνή πάθηση, η οποία προσβάλλει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού (Πιν. 3). Είναι πιο συχνή στις γυναίκες, όπως και τα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά στους ηλικιωμένους μετά τα 65 χρόνια ηλικίας η συχνότητα στα δύο φύλα εξισώνεται.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

#### Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

#### Ποιους προσβάλλει;

- Περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού
- Πιο συχνή στις γυναίκες
- Στους ηλικιωμένους: το ίδιο συχνή στα δύο φύλα

Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη (Πιν. 4). Υπάρχει μια αυτοάνοση όμως φλεγμονώδης αντίδραση η οποία οφείλεται στην υπερβολική και επίμονη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, δηλαδή του αμυντικού συστήματος του οργανισμού. Πρόκειται για μια αυτοάνοση αντίδραση, δηλαδή ο οργανισμός, το ανοσολογικό σύστημα στρέφεται εναντίον στοιχείων των αρθρώσεων.

Η νόσος είναι πολυπαραγοντική. Είναι μια πολυγονιδιακή πάθηση, δηλαδή πάσχουν πολλά γονίδια. Σήμερα με την πρόοδο της επιστήμης και την ανάλυση του γονιδιόματος του ανθρώπου αρχίζουμε και καταλαβαίνουμε πιο καλά ποια είναι αυτά τα γονίδια. Έχουμε αρκετό ακόμα δρόμο να διανύσουμε. Βέβαια οι περιβαλλοντικοί παράγοντες χρειάζεται να συνεργαστούν με το γενετικό υπόστρωμα για να εκδηλωθεί το νόσημα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 4

## Ρευματοειδής Αρθρίτιδα - που οφείλεται;

➔ Άγνωστης αιτιολογίας

➔ Αυτοάνοση φλεγμονώδης αντίδραση

- το ανοσολογικό σύστημα ενεργοποιείται υπερβολικά και επίμονα
- στρέφεται κατά των στοιχείων των αρθρώσεων

**Πολυπαραγοντική νόσος**

- Γενετικό υπόστρωμα (πολυγονιακή πάθηση)
- +
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες (λοίμωξη, stress, άλλα;)

Συμπερασματικά, δεν κληρονομείται η νόσος, όπως τα μονογονιδιακά νοσήματα, μπορεί να κληρονομηθεί η προδιάθεση. Η ασθένεια δεν είναι κολλητική.

Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική (Πιν. 5). Οι εργαστηριακές ή παρακλινικές εξετάσεις είναι υποβοηθητικές. Καλύπτεται δηλαδή από τα συμπτώματα και το ιστορικό. Γίνεται μια καταγραφή τους, όπως προαναφέρθηκαν και βγαίνει το πόρισμα του γιατρού. Οι εργαστηριακές εξετάσεις υποβοηθούν με τον γενικό έλεγχο, την παρακολούθηση ορισμένων δεικτών φλεγμονής στο αίμα και στις αρθρώσεις. Οι ακτινολογικές εξετάσεις καθώς και ο εντοπισμός αυτό-αντισωμάτων, όπως του ρευματοειδή παράγοντα, έχουν βοηθητικό ρόλο. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι ορισμένα ειδικά αντισώματα έχουν άμεση σχέση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και μάλιστα υπάρχουν συχνά στον ορό των ασθενών πολλά χρόνια προτού εκδηλώσουν το πλήρες σύνδρομο.

Η πρώτη διάγνωση είναι πολύ σημαντική επειδή η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία νόσος που εξελίσσεται ραγδαία. Οι καταστροφές συμβαίνουν πολύ γρήγορα μέσα στα πρώτα δύο ή τρία χρόνια της νόσου. Επίσης μελέτες

## ΠΙΝΑΚΑΣ 5

## Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

## Η σημασία της πρώιμης διάγνωσης

- Η ΡΑ είναι προοδευτική νόσος
- Οι δομικές καταστροφές συμβαίνουν μέσα στα πρώτα 2-3 χρόνια της νόσου
- Πρώιμη έναρξη δραστικής θεραπείας συσχετίζεται με βραδύτερη πρόοδο της νόσου
- Θεραπεία: κυρίως φαρμακευτική!

σε μεγάλο αριθμό ασθενών έχουν δείξει ότι η πρώιμη έναρξη δραστικής θεραπείας, η οποία είναι κυρίως φαρμακευτική, σχετίζεται με μια βραδύτερη εξέλιξη της νόσου.

Η θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και στην πρόληψη των αρθρικών καταστροφών. Επιπλέον, η θεραπευτική προσέγγιση επιθυμεί να βελτιώσει τη λειτουργικότητα των αρθρώσεων και βέβαια να βελτιώσει τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών (Πιν. 6).

Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να είναι πρώιμη, δραστική και εξατομικευμένη. Πρώιμη σημαίνει ότι πρέπει να αρχίζει άμεσα, μετά τη θεραπεία, στους πρώτους τρεις μήνες. Να είναι δραστική, δηλαδή διάγνωση αποτελεσματική, ώστε να θέτει υπό έλεγχο το νόσημα. Και βέβαια είναι εξατομικευμένη αφού αφορά κάθε ασθενή ξεχωριστά (Πιν. 7). Η φαρμακευτική αγωγή συνίσταται σε ουσίες που μειώνουν τη φλεγμονή στο σώμα κι έτσι μειώνουν τον πόνο και τις καταστρεπτικές συνέπειες της φλεγμονής.

Σήμερα υπάρχουν αρκετά φάρμακα για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Και οι γιατροί οι οποίοι έχουν εμπειρία με



ΠΙΝΑΚΑΣ 6

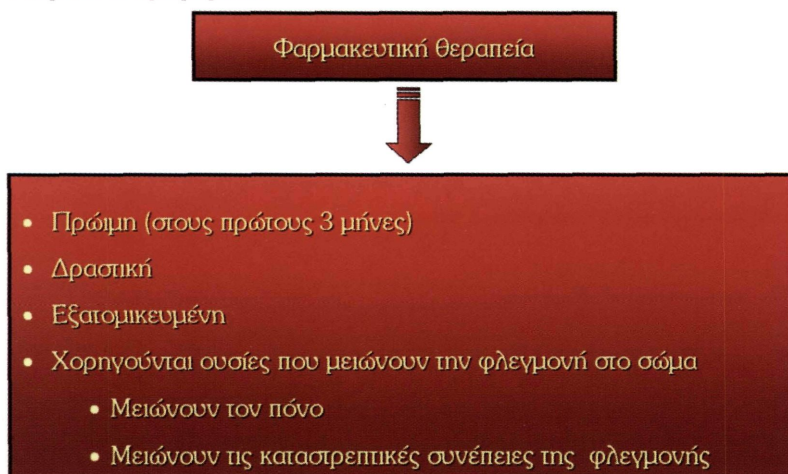
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Στόχοι της θεραπευτικής προσέγγισης

- Ανακούφιση από τα συμπτώματα
- Αναστολή της προόδου των αρθρικών καταστροφών
- Βελτίωση της λειτουργικότητας
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα



τέτοια φάρμακα μπορούν εύκολα να θέσουν υπο έλεγχο την ρευματοειδή αρθρίτιδα στην πλειοψηφία των ασθενών (Πιν. 8).

Τα φάρμακα αυτά είναι κυρίως τα κορτικοστεροειδή. Κορτικοστεροειδή λέγονται διάφορες μορφές κορτιζόνης οι οποίες σε μικρές δόσεις έχουν ελάχι-

## ΠΙΝΑΚΑΣ 8

## Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

## Φαρμακευτική αγωγή

- Κορτικοστεροειδή (σε μικρές δόσεις)
- Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα  
(Μεθοτρεξάτη, Λεφλουνομίδη, Κυκλοσπορίνη, Χρυσός)
- Συνδυασμοί
- Βιολογικές θεραπείες:
  - Αναστολή δράσης κυτταροκινών (TNFα, IL-1)

στες παρενέργειες αλλά μεγάλη αποτελεσματικότητα στο να ελέγχουν τη φλεγμονή. Μαζί με τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται επίσης τα λεγόμενα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως τη μεθοτρεξάτη, τη λεφλουνομίδη, την κυκλοσπορίνη ή το χρυσό. Επίσης συχνά και ανάλογα με τη βαρύτητα του νοσήματος χρησιμοποιούνται συνδυασμοί φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες οι οποίες χρησιμοποιούνται όταν τα προηγούμενα φάρμακα έχουν αποτύχει και είναι οι λεγόμενες βιολογικές θεραπείες. Πρόκειται για καινούρια φάρμακα, αντισώματα που αναστέλλουν τη δράση ειδικών ορμονών του οργανισμού, οι οποίες λέγονται κυτταροκίνες και είναι υπεύθυνες για τις φλεγμονές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι πιο γνωστές είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη-1.

Για την αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι απαραίτητο να υπάρχει άριστη συνεργασία του ασθενή και του γιατρού. Επίσης είναι απαραίτητο να συνεργάζονται οι διάφορες υποειδικότητες των επαγγελματιών υγείας. Είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση, η οποία στοχεύει στην πρόληψη των επιπλοκών από το ίδιο το νόσημα και στη ρύθμιση της θεραπείας ανάλογα με

## ΠΙΝΑΚΑΣ 9

## Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

## Αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση

- Συνεργασία ασθενούς και ιατρού
- Συνεργασία υποειδικοτήτων υγείας
- Συχνή παρακολούθηση
- Πρόληψη επιπλοκών από το νόσημα
- Πρόληψη παρενεργειών από τα φάρμακα

τις ανάγκες. Και φυσικά στην πρόληψη των ανεπιθύμητων παρενεργειών από τα φάρμακα (Πιν. 9).

Επιπλέον υπάρχουν παράγοντες (Πιν. 10) που στηρίζουν τη θεραπεία όπως η φυσική υγιεινή ζωή, η άσκηση, η φυσιοθεραπεία, η χειρουργική αποκατάσταση, όπου χρειάζεται, οι εμβολιασμοί και ενδεχομένως ορισμένες εναλλακτικές θεραπείες τις οποίες δεν προτείνουμε, αλλά είναι ένα αντικείμενο στο οποίο γίνεται πλέον διεθνώς έρευνα. Οποσδήποτε δεν θα πρέπει να εγκαταλείπεται η κανονική φαρμακευτική θεραπεία για χάρη αυτών των πειραματικών θεραπειών.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 10

## Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

## Παράλληλη – συμπληρωματική αγωγή

- Φυσική υγιεινή ζωή
- Άσκηση - φυσιοθεραπεία
- Χειρουργική αποκατάσταση
- Εμβολιασμοί
- Εναλλακτικές θεραπείες

# Σύνδρομο Sjogren: αυτοάνοση επιθηλιΐτιδα

Α.Γ. Τζιούφας

*Αναπλ. Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

---

**T**ο σύνδρομο Sjogren ή αυτοάνοση επιθηλιΐτιδα είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού, που προσβάλλει κατεχοκίν τους εξωκρινείς αδένες. Οι κύριοι εκπρόσωποι των εξωκρινών αδένων είναι οι σιελογόνοι και οι δακρυϊκοί αδένες. Συνεπώς η κύρια κλινική έκφραση του συνδρόμου είναι η ξηροστομία και η ξηροφθαλμία.

Το σύνδρομο Sjogren αν εμφανίζεται μόνο του λέγεται πρωτοπαθές, ενώ αν εμφανίζεται συνοδεύοντας άλλες ασθένειες τότε λέγεται δευτεροπαθές. Αυτές οι ασθένειες είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η σκληροδερμία, για να σταθούμε στις τρεις πιο συχνές.

Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren προσβάλλει διάφορα μέρη του σώματος όπως τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες και το ήπαρ. Εντούτοις, η προσβολή όλων αυτών των περιοχών ή οργάνων είναι ήπια και διαδράμει μέσα στον χρόνο χωρίς να προκαλεί σημαντικά προβλήματα στον ασθενή και χωρίς να προβληματίζει ιδιαίτερος τον γιατρό του. Παρόλο που προσβάλλει τόσα μέρη του σώματος δεν έχει σημαντικού βαθμού νοσηρότητα.

Νοσηρότητα είναι η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συχνή ανάγκη ιατρικών επισκέψεων ή νοσηλείας για κάποιο πρόβλημα υγείας.

Το σύνδρομο Sjogren είναι νόσος κυρίως των γυναικών, δεδομένου ότι προσβάλλει εννέα γυναίκες προς έναν άντρα. Είναι αρκετά συχνό αφού προσβάλλει το 1% του πληθυσμού των ενηλίκων γυναικών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχουν τέσσερα εκατομμύρια ασθενείς με σύνδρομο Sjogren και είναι το δεύτερο σε συχνότητα αυτοάνοσο νόσημα μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Εμφανίζεται στη μέση ηλικία, γύρω στα 50 χρόνια, αντίθετα με τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και έχει αργή εξέλιξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το πέρασμα αρκετών χρόνων –συνήθως από πέντε ως δέκα χρόνια– από τη στιγμή που θα αρχίσουν τα συμπτώματα μέχρι να πάει στο γιατρό ο ασθενής.

Τα κύριο σύμπτωμα είναι το ξηρό στόμα. Οι ασθενείς έχουν ξηροστομία κι αυτό είναι μια δυσάρεστη αίσθηση. Στην αρχή ο ασθενής αισθάνεται σαν να έχει βαμβάκι μέσα στο στόμα του, ενώ στη συνέχεια δεν μπορεί να μιλήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα, δεν μπορεί να φάει τροφές χωρίς να πιει νερό μαζί για να τις σπρώξει προς τον οισοφάγο. Υπάρχει επίσης ξηροφθαλμία. Είναι κι αυτό μια δυσάρεστη αίσθηση. Ο ασθενής αισθάνεται σαν να έχει άμμο ή αγκάθια μέσα στα μάτια. Το πρωί που ξυπνάει κολλούν τα βλέφαρα και πρέπει να καταβάλει προσπάθεια για να τα ανοίξει. Ενδέχεται να έχει και φωτοευαισθησία, δηλαδή να ενοχλείται από το έντονο φως.

Στην κλινική εξέταση η γλώσσα είναι στεγνή, μπορεί να λείπουν οι θηλές ενώ μπορεί να υπάρχουν και υπολείμματα τροφών κολλημένα πάνω στον ιστό της.

Η νόσος έχει και άλλα συμπτώματα, όπως το ξηρό δέρμα και τη ξηρότητα του κόλπου. Είναι νόσος των γυναικών και οφείλουμε να σεβόμαστε και να αξιολογούμε πάντοτε αυτό το γεγονός. Μπορεί να παρατηρηθεί και ξηρός βήχας, αλλά και διόγκωση των παρωτίδων ή άλλων εξωκρινών αδένων. Άλλα συμπτώματα τα οποία παράγονται από τις εξωαδενικές εκδηλώσεις είναι ο πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αρθραλγίες ή / και αρθρίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσανεξία στη ζέση και το κρύο.

Το «φαινόμενο Raynaud» είναι πολύ συχνό στο σύνδρομο Sjogren, δεδομένου ότι εμφανίζεται στο 40% των ασθενών. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν εξανθήματα στο δέρμα, μουδιάσματα ή μυρμηγκιάσματα των άκρων.

Η αιτιολογία ενός αυτοάνοσου νοσήματος είναι πολυπαραγοντική, δηλαδή συνδυασμός ποικίλων παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν στην ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος. Έτσι, τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα ή αυτοαντισώματα, δηλαδή το υπερενεργοποιημένο ανοσολογικό μας σύστημα στρέφεται έναντι του επιθηλίου. Το επιθήλιο είναι ο μανδύας των ιστών μέσω των οποίων έρχονται σε επαφή με το περιβάλλον. Εναντίον αυτού του μανδύα διαφόρων οργάνων στρέφονται αυτά τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα και αυτοαντισώματα και προκαλούν τη νόσο.

Η νόσος δεν κληρονομείται. Η προσβολή ενός εκ των γονέων δεν συνεπάγεται και προσβολή των παιδιών. Υπάρχει όμως με αυξημένη συχνότητα σε οικογένειες με το ίδιο ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Η διάγνωση όπως σε κάθε νόσο, έτσι και στο σύνδρομο Sjogren, γίνεται από το ιστορικό και την φυσική εξέταση. Ο ασθενής θα αναφέρει το ξηρό στόμα και τα ξηρά μάτια. Από την εξέταση ο γιατρός θα δει τη γλώσσα όπως περιγράφηκε προηγουμένως, θα εντοπίσει σημάδια βλάβης στους βλεννογόνους του ασθενή ή τις διογκωμένες παρωτίδες. Οι διαγνωστικές εξετάσεις που πρέπει να γίνονται στο σύνδρομο Sjogren συμπεριλαμβάνουν τη βιοψία μικρών σιελογόνων αδένων, μια απραυματική σχεδόν εξέταση, η οποία γίνεται πολύ εύκολα χωρίς να ταλαιπωρείται και χωρίς να πονάει ο ασθενής.

Μεταξύ των άλλων διαγνωστικών είναι και ο εντοπισμός των αυτοαντισωμάτων. Ποτέ δεν θεραπεύουμε όμως τα αντιπυρηνικά αντισώματα ή οποιοδήποτε άλλο αυτοαντίσωμα. Πάντα θεραπεύουμε τον ασθενή και όχι το εργαστήριο. Τα αυτοαντισώματα είναι υποβοηθητικά και από μόνα τους δεν θέτουν την διάγνωση. Οφείλουμε επίσης να αποκλείσουμε άλλα αίτια ξηρότητας όπως το άγχος ή το στρες. Ο σαχαρώδης διαβήτης, τα διουρητικά φάρμακα ή τα ηρεμιστικά, προκαλούν ξηρότητα.

Η ξηροφθαλμία και η έντασή της πρέπει να διαπιστωθούν αντικειμενικά και να βαθμολογηθούν. Υπάρχουν λοιπόν δύο απλές διαγνωστικές εξετάσεις που εκτελούν οι οφθαλμίατροι. Η πρώτη ονομάζεται εξέταση του «Σίρμερ» και συνίσταται στην τοποθέτηση ενός διηθητικού χαρτιού στο κάτω βλέφαρο όπου μένει για πέντε λεπτά. Ακολουθώς γίνεται μέτρηση πόσο βρέχεται το χαρτί από το δάκρυ. Έτσι μπορεί κανείς άμεσα και με πολύ ειδικό τρόπο να αποφανθεί για την ποσότητα των δακρύων του ασθενή. Μία άλλη πολύ ειδική εξέταση είναι η χρώση του οφθαλμού με μία χρωστική ουσία που λέγεται «ερυθρό της Βεγγάλης». Η χρωστική αυτή κατακρατάται σε σημεία του οφθαλμού που έχουν υποστεί βλάβη λόγω της ξηροφθαλμίας.

Το σύνδρομο Sjogren προδιαθέτει στην πρόκληση λεμφώματος περισσότερο από κάθε άλλο αυτοάνοσο νόσημα. Το λέμφωμα είναι μια νεοπλασία του λεμφοκυττάρου, μια κακοήθης μετάλλαξη του λεμφοκυττάρου. Λέμφωμα μπορεί να εμφανίσει ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 3% έως 5%. Αυτό παρουσιάζεται ως μια ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων στον τράχηλο, στη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα. Το λέμφωμα, ειδικά στο σύνδρομο Sjogren μπορεί να προσβάλει τους σιελογόνους ή τους δακρυϊκούς αδένες. Συνεπώς όταν βλέπουμε μόνιμα διογκωμένη την παρωτίδα, πρέπει οπωσδήποτε να αποκλείσουμε αυτή την πιθανότητα. Οι ασθενείς με λέμφωμα μπορεί να έχουν και γενικά συμπτώματα. Τα πιο συχνά είναι: κακουχία, χαμηλός πυρετός, αδυναμία, ιδρώτες και άλλα. Σήμερα γνωρίζουμε, ότι υπάρχουν παράγοντες ψηλού κινδύνου που εκδηλώνονται από την αρχή στη νόσο και υποδηλώνουν τάση για ανάπτυξη λεμφώματος. Τέτοιοι παράγοντες είναι απλά κλινικά σημεία, όπως η πορφύρα του δέρματος ή απλές εργαστηριακές εξετάσεις που γίνονται πάρα πολύ γρήγορα.

Στην εγκυμοσύνη, όπως σε κάθε αυτοάνοσο νόσημα, πρέπει να γίνεται ενημέρωση του γυναικολόγου και του παιδίατρο. Ξέρουμε σήμερα ότι παιδιά μητέρων με νόσο έχουν μια ελάχιστη πιθανότητα, να εμφανίσουν προβλήματα στην καρδιά ή στο δέρμα.

Το σύνδρομο Sjogren έχει πολύ καλή εξέλιξη. Δεν αυξάνει τη θνητότητα των ασθενών. Μερικές εκδηλώσεις, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να προδιαθέσουν σε λέμφωμα.

Η εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής για κάθε ασθενή είναι το κλειδί για όλα αυτά τα νοσήματα και βέβαια για το σύνδρομο Sjogren. Είναι επιβεβλημένη η συνεργασία διάφορων ιατρικών ειδικοτήτων, όπως οφθαλμιάτρου, οδοντίατρου και στοματολόγου, παθολόγου, γυναικολόγου και άλλων. Η αντιμετώπιση της ξηροστομίας, της ξηροφθαλμίας και των συστηματικών εκδηλώσεων είναι ο θεμέλιος λίθος της θεραπείας.

Οι ασθενείς οφείλουν να παίρνουν διάφορα γενικά μέτρα, όπως η ύγρανση δωματίου, η αποφυγή περιβάλλοντος ερεθισμού, όπως κλειστοί χώροι, καπνός, συνεχής κλιματισμός, η πολύ σχολαστική στοματική υγιεινή, πλύσιμο των δοντιών μετά από κάθε γεύμα με καλά φθοριομένες οδοντόκρεμες και αγωγή υποκατάστασης, όπως συχνή χρήση τεχνητών δακρύων, μίας χρήσης χωρίς συντηρητικά. Σε μερικές περιπτώσεις όταν έχουμε σοβαρή ξηροφθαλμία μπορούμε να κάνουμε προσωρινή απόφραξη των δακρυϊκών πόρων με βύσματα σιλικόνης.

Σήμερα υπάρχουν φάρμακα που διεγείρουν τους εξωκρινείς αδένες. Είναι φάρμακα που μπορούμε να τα δίνουμε μέχρι και τέσσερις φορές τη μέρα και έχουν βοηθήσει πραγματικά πάρα πολύ τους ασθενείς.

Η διόγκωση των παρωτίδων τις περισσότερες φορές είναι υποτροπιάζουσα και συνεπώς αυτοπεριοριζόμενη, δεν πρέπει δηλαδή να μας ανησυχεί. Όταν είναι μόνιμη και επώδυνη, τότε βάζουμε ζεστά υγρά επιθέματα, ενώ μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση αντιβίωσης ή αντιφλεγμονώδων φαρμάκων.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων.





## ΕΞΥΓΙΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Κείμενα των:

*Αλέξανδρου Πίντζα*

*Σπύρου Λιναρδόπουλου*

*Δημήτρη Δ. Λεωνίδα*


*Παρασκευά Χριστακόπουλου*



# Η συμβολή της Γενωμικής στη δημιουργία νέων φαρμάκων

Αλέξανδρος Πίντζας

*Μοριακός Βιολόγος, Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο  
Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

 το τέλος του 20ού και στις αρχές του 21ου αιώνα έχουν σημειωθεί δύο διαφορετικές αλλά και συσχετιζόμενες εξελίξεις στην ιατρική και τη βιοϊατρική επιστήμη. Η «γενωμική επανάσταση» είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της γνώσης μας στη γενωμική καθώς και στην ανάπτυξη τεχνολογιών για γρήγορη εξόρυξη και επεξεργασία γενωμικών στοιχείων. Το ίδιο διάστημα, μία «Θεραπευτική επανάσταση» είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία φαρμάκων που μπορούν να θεραπεύσουν ή να ελέγξουν, με επιτυχία, ασθένειες που εκτείνονται από υπέρταση μέχρι παιδική λευχαιμία. Μετά την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος νέα μόρια-θεραπευτικοί στόχοι προέκυψαν σε ασθένειες και νέες ειδικές ουσίες αναπτύσσονται και ελέγχονται ως νέες θεραπείες.

Ωστόσο, η ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων αύξησε τη σημασία της ατομικής απόκρισης σε κάθε μία από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες. Οι ραγδαίες εξελίξεις στη γενωμική μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, έτσι ώστε να χορηγούνται σε αυτούς τους ασθενείς που πιθανότατα να αποκριθούν με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Με αυτό τον τρόπο θα επιτευχθεί η

καλύτερη δυνατή διασύνδεση των αρχών ενός ερευνητικού εργαστηρίου με την κλινική με απώτερο σκοπό το μέγιστο όφελος του ασθενούς.

Τα κυριότερα κλασικά αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά είναι τα εξής:

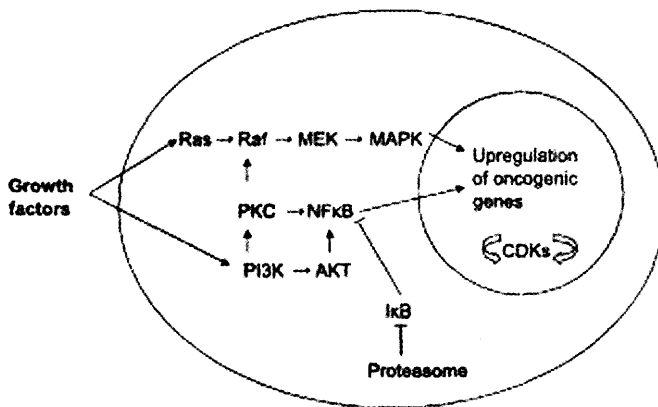
- Αντιμεταβολίτες methotrexate, fluorouracil, gemcitabine**
- Αλκυλιωτικοί παράγοντες cyclophosphamide, chlorambucil**
- Αναστολείς τοποϊσομεράσης doxorubicin, CPT-11**
- Φυτικά αλκαλοειδή vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, dosetaxel**

Τα συμβατικά αντικαρκινικά θεραπευτικά σχήματα όπως η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η ραδιοθεραπεία αναπτύχθηκαν στη βάση της παρατήρησης ότι τα κακοήθη κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά. Παρόμοια η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μπορεί να παρεμποδίσει τον σχηματισμό μικροσωληνίσκων που είναι απαραίτητοι για μιτωτικά γεγονότα που τελικά επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση.

Χωρίς αμφιβολία οι συμβατικές θεραπείες έχουν επιφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα επιβίωσης των ασθενών, σε καρκινοπαθείς κυρίως με νόσο του παχέος εντέρου και του μαστού. Εκτός όμως από τα πλεονεκτήματα που πηγάζουν από τις συμβατικές κυτταροτοξικές θεραπείες, η απορρέουσα τοξικότητά τους μειώνει την ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών.

### Στοχευμένες θεραπείες

Πρόεκυψε η ανάγκη νέων θεραπειών που είναι ειδικές και στοχεύουν σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους (target based therapies).



Inhibitor	Company	Target kinase(s)	Status
Flavopiridol	Aventis	Cdks	Phase II
E7070	Eisai	Cdks	Phase I
Cyc202	Cyclacel	Cdks	Phase I
Bryostatin-1	Bristol Myers Squibb	PKC	Phase I-II
PKC412	Novartis	PKC, Flt-3	Phase I/IIA
UCN-01	NCI	PKC, chk1	Phase I
ISIS 3521	ISIS	PKC- $\alpha$	Phase I/II
GEM231 (antisense)	Hybridon	PKA	Phase I
SCIO-469	Scios	p38	Phase I
ISIS 5132 (antisense)	ISIS	c-RAF	Phase I
STI571, Gleevec <sup>®</sup> , Novartis Gleevec <sup>™</sup>	Novartis	Abl (c-Kit, PDGF-R)	Phase IV (p.o.); FDA approval 5/01
ZD 1839 (Iressa)	AstraZeneca	EGF-R	Phase III (p.o.)
OSI-774	Roche/Genentech/OSI	EGF-R	Phase III (p.o.)
PKI166	Novartis	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
CI-1033	Pfizer/Walmer-Lambert	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
EKB-569	Wyeth-Ayerst	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
GW-2016	GlaxoSmithKline	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
SU5416	SUGEN	KDR	Phase III (i.v.)
PTK787/ZK222584	Novartis/Schering AG	KDR	Phase I (p.o.)
SU6668	SUGEN	KDR (PDGF-R, FGF-R)	Phase I (p.o.)
ZD6474	AstraZeneca	KDR (EGF-R)	Phase I (p.o.)
CEP2583	Cephalon	Ttk	Phase II

Τα κυριότερα είδη αυτών των νέων φαρμάκων είναι:

- α) Μικρές ουσίες αναστολείς
- β) Θεραπευτικά αντισώματα
- γ) Γονιδιακή θεραπεία-ϊικές θεραπείες

#### **α) Μικρά μόρια αναστολείς κινασών (σε κλινικές δοκιμές)**

##### **Το πρώτο φάρμακο αναστολέας κίνησης Gleevec**

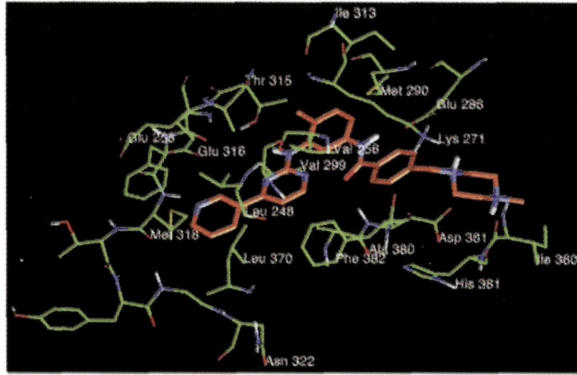
Θεραπεύει τα συμπτώματα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) με συνεχή χορήγηση, αναστέλλοντας την κίνηση BCR-ABL

##### **β) Το πρώτο παράδειγμα θεραπευτικού αντισώματος (Herceptin-Trastuzumab)**

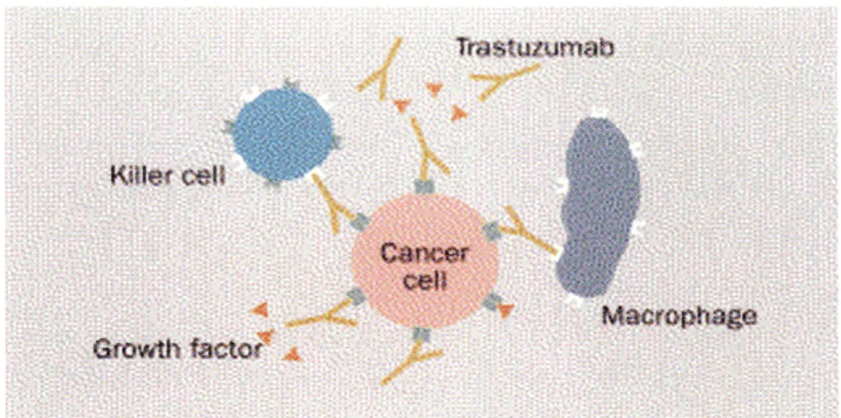
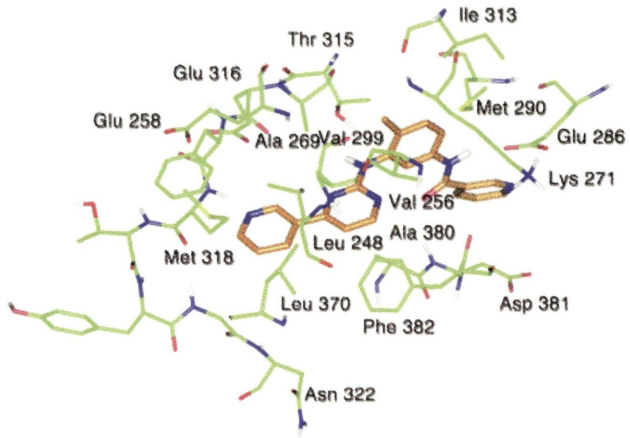
Το Trastuzumab (Herceptin) είναι το πρώτο διαθέσιμο αντίσωμα στην κλινική που στοχεύει προϊόν ογκογονιδίου και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Στοχεύει στην αναστολή της δράσης του ογκογονιδίου HER2/neu

γ) Η **γονιδιακή θεραπεία** είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος αντικαρκινικής θεραπείας. Χρησιμοποιεί οχήματα μεταφοράς γονιδίων όπως αδενοϊούς ρετροϊούς. Υπάρχει το πρόβλημα της ασφάλειας αυτών των οχημάτων, το οποίο έχει καθυστερήσει την ανάπτυξή τους τα τελευταία χρόνια.

(a)



(b)



# Έξυπνα φάρμακα στον καρκίνο


Σπύρος Λιναρδόπουλος

*Διευθυντής του Εργαστηρίου*

*για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων στον καρκίνο*

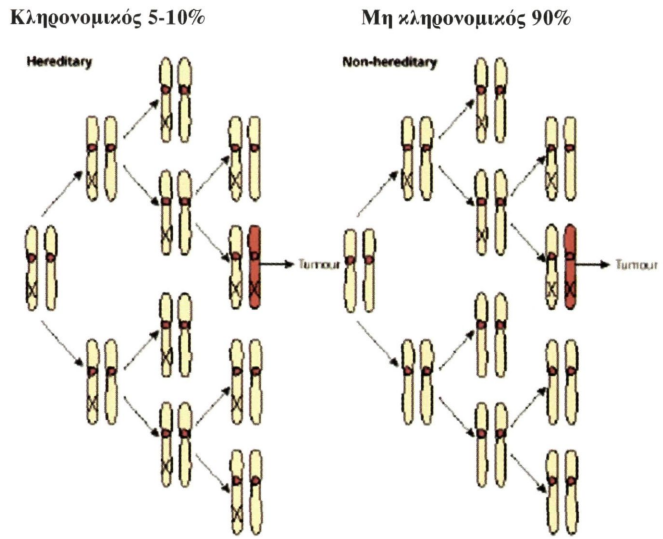
*The Breakthrough Breast Cancer Research Centre and Cancer*

*Research UK Centre for Cancer Therapeutics, London UK*

 πως είναι σήμερα γνωστό, για την ανάπτυξη του καρκίνου απαιτούνται τουλάχιστον δύο γενετικές μεταλλάξεις. Αυτό αφορά είτε τον κληρονομικό καρκίνο που αποτελεί περίπου το 5-10% του συνολικού αριθμού καρκίνων είτε τον μη κληρονομικό που είναι πολύ συχνότερος. Στην πρώτη περίπτωση κληρονομείται η μία μετάλλαξη από τον γονέα και κατόπιν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου επέρχεται μετάλλαξη στο άλλο αλληλίο του ήδη μεταλλαγμένου γονιδίου. Στην περίπτωση του μη κληρονομικού καρκίνου και οι δύο μεταλλάξεις έτυχαν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου και πιθανά να οφείλονται σε διάφορες αιτίες όπως περιβαλλοντικές, διατροφής ή γενικής οργανικής ευαισθησίας (Εικ. 1).

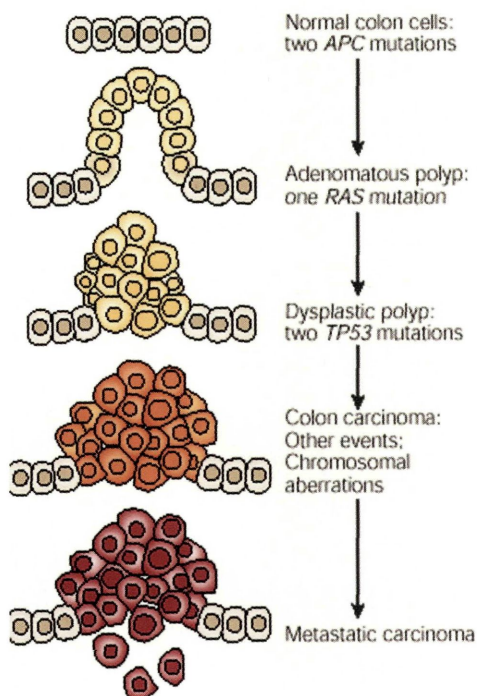
Ένα άλλο πολύ σημαντικό γεγονός είναι ότι ο καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή ασθένεια που κατά την ανάπτυξή του ενεργοποιούνται ογκογονίδια –γονίδια που υπερέκφρασή τους μετασχηματίζει τα κύτταρα και τα μετατρέπει σε καρκινικά– ή απενεργοποιούνται ογκο-κατασταλτικά γονίδια –γονίδια που η απάλειψή τους αποτελεί αιτία ανάπτυξης καρκίνου. Αυτά συμβαίνουν από τα αρχικά στάδια όταν για παράδειγμα σε ένα κύτταρο του εντέρου στο γονίδιο





Εικ. 1: Για την ανάπτυξη του καρκίνου απαιτούνται τουλάχιστον δύο γενετικές μεταλλάξεις

APC έχει εμφανιστεί μετάλλαξη (Εικ. 2) αυτό το κύτταρο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται και να σχηματίζει αδενομοτικό πολύποδα. Επιπρόσθετα, μια μετάλλαξη στο RAS γονίδιο μετατρέπει τον καρκίνο σε δυσπλαστικό, στη συνέχεια μεταλλάξεις στο p53 γονίδιο μετατρέπουν τον όγκο στον τυπικό καρκίνο του εντέρου με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τέλος σε μεταστατικό, που αποτελεί και το τελευταίο στάδιο του καρκίνου. Αρχικά η έρευνα για τον καρκίνο στοχεύει στην κατανόηση κρίσιμων βιοχημικών διεργασιών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό –μεταγωγή μιτογόνων σημάτων για να ξεκινήσει ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου– τον κυτταρικό κύκλο –βιοχημικές αντιδράσεις για το πέρασμα από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην άλλη κατά τη διαίρεσή του, την απόπτωση –προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη μεταβολή αυτών των μηχανισμών μέσω μεταλλάξεων, χρωμοσωμικών μετατοπίσεων και άλλων μπορεί να αποτελέσει απία ανάπτυξης καρκίνου. Επίσης η έρευνα στοχεύει και σε άλλες περιοχές όπως την καταστολή της αγγειογένεσης στους όγκους. Η αγγειογένεση επιτρέπει μεταφορά κρίσιμων συστατικών για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων μέσω του αίματος ή τη μετάσταση, κατά την οποία καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν μέσω του



*Εικ. 2: Καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή ασθένεια με ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα στάδια ανάπτυξης του καρκίνου εντέρου, αρχικά από μεταλλάξεις σε ένα φυσιολογικό κύτταρο και στη συνέχεια, μετά από συσσώρευση μεταλλαγών, μετατρέπεται σε πλήρως καρκινικό και μεταστατικό.*

αίματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκίνου σε άλλα απομακρυσμένα από τον αρχικό καρκίνο, όργανα. Υπάρχει όμως μεγάλη ανάγκη σήμερα για την ανάπτυξη νέων «έξυπνων» φαρμάκων. Συνολικά στον δυτικό κόσμο εμφανίζονται είκοσι εκατομμύρια νέων περιπτώσεων καρκίνου ετησίως και υπολογίζονται μέχρι το 2020 περίπου δέκα εκατομμύρια θάνατοι ετησίως. Στον αγώνα κατά του καρκίνου έχουν εγκριθεί σήμερα 92 αντικαρκινικά φάρμακα, αριθμός σχετικά μικρός αν αναλογιστούμε ότι τα περισσότερα από αυτά έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης ή είναι παρόμοιου τύπου άτομα. Τα λεγόμενα συμβατικά φάρμακα της προγενωμικής εποχής έχουν γενική κυτταροτοξική δράση, δηλαδή δεν ξεχωρίζουν τα καρκινικά από τα φυσιολογικά με αποτέλεσμα να εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες και επιπλέον τα ίδια τα κύτταρα εμφανίζουν ανθεκτικότητα στο φάρμακο. Για όλους αυτούς τους λόγους λοιπόν, είναι απαραίτητη σήμερα η δημιουργία καινούργιας γενιάς φαρμάκων.

Στη μεταγενεωμική εποχή η ανακάλυψη νέων γονιδίων που εμπλέκονται στον καρκίνο θα δώσει τη δυνατότητα εστίασης σε γονίδια-στόχους για την παρασκευή φαρμάκων, για αποτελεσματικότερη διάγνωση και πρόγνωση και τέλος αναβάθμιση της ποιότητας ζωής του ασθενή.

Ο χρόνος που χρειάζεται κατά μέσο όρο ένα φάρμακο για να περάσει όλη τη διαδικασία εργαστηριακών και κλινικών ερευνών, να εγκριθεί και να δοθεί στην αγορά είναι εφτά ως δέκα έτη. Το πρώτο στάδιο αυτής της πορείας αποτελεί η απομόνωση και η αξιολόγηση γονιδίων-στόχων χρησιμοποιώντας μεθόδους βασικής μοριακής βιολογίας και ογκολογίας. Κατά το στάδιο αυτό θα πρέπει να επαληθευτεί η δυνατότητα του γονιδίου στην ικανότητα να μετασχηματίζει φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά ή κατά την εξουδετέρωσή του να επιδρά ανασταλτικά στην ανάπτυξη του καρκινικού κυττάρου. Το δεύτερο στάδιο αποτελεί η απομόνωση χημικών ουσιών που έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν το γονίδιο-στόχο. Αυτό πραγματοποιείται με σάρωση βιβλιοθηκών εκατομμυρίων χημικών ενώσεων, συνθετικών ή φυσικών, με βιοχημικές ενώσεις. Στη συνέχεια η αξιολόγηση της ουσίας αυτής σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα. Σε αυτή τη βάση θα αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ουσίας στην καταστολή του γονιδίου-στόχου στα κύτταρα, χρησιμοποιώντας ειδικούς δείκτες για τη μέτρηση αυτής της επίδρασης και επίσης σε ζωικά μοντέλα όπου αναπτύσσονται τεχνικά όγκοι και στη συνέχεια παρατηρείται η ανάπτυξή τους μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Τέλος μετά την επιλογή της ουσίας σχεδιάζονται και πραγματοποιούνται οι κλινικές δοκιμές (Φάσεις I-III) σε ασθενείς. Αυτό αποτελεί το πιο μακροχρόνιο και πολυέξοδο στάδιο αφού πρέπει να γίνει με αρκετά μεγάλη προσοχή και προετοιμασία η επιλογή του είδους του καρκίνου που θα εξεταστεί, επιλογή κάθε ασθενούς, του πρωτοκόλλου χορήγησης της ουσίας και οι σχετικές άδειες για την έναρξη των δοκιμών.

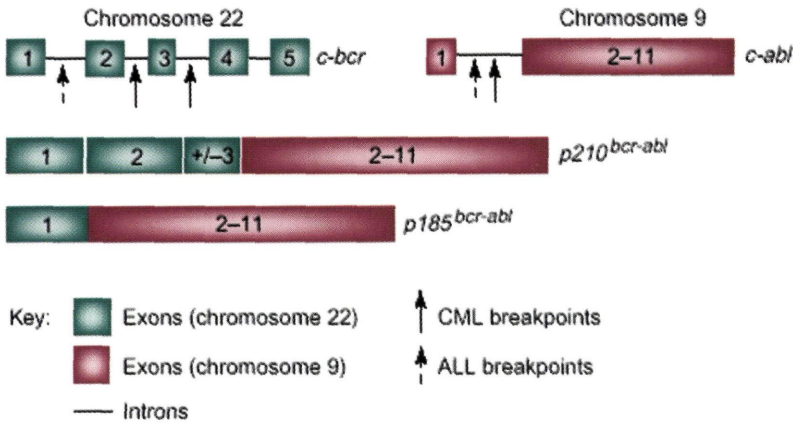
Θα μπορούσαμε να χωρίσουμε σε τρεις βασικές κατηγορίες τα σύγχρονα αυτά φάρμακα: α) τις μικρομοριακές χημικές ενώσεις, β) τα αντισώματα και γ) τους ιούς.

- α) Οι χημικές ενώσεις είναι κυρίως ανταγωνιστές ενζύμων και επιλέγονται λόγω της ισχυρής ικανότητάς τους να αναστέλλουν τη δράση τους. Τα

φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται από το σχετικά μικρό μοριακό βάρος και την υψηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Υπάρχουν σήμερα αρκετά παραδείγματα τέτοιων μικρομοριακών ενώσεων που βρίσκονται είτε σε πειραματικό στάδιο (RAF), σε κλινικές δοκιμές (CDK) είτε ήδη στην αγορά (Imatinib).

Το Imatinib παράγωγο της 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνης είναι ένας ειδικός μικρομοριακός ανταγωνιστής των κινασών της τυροσίνης και επιλέχθηκε λόγω της ισχυρής ικανότητάς του να αναστέλλει ειδικά τη δράση του χιμαιρικού μεταγράφου BCR-ABL.

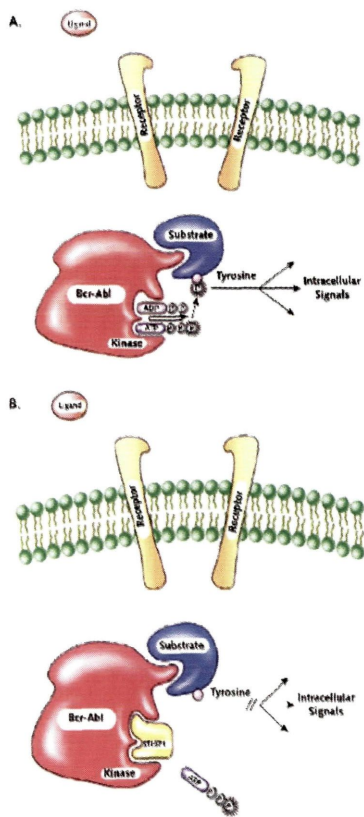
Στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) το 80-90% των ασθενών έχουν ως μοριακό γνώρισμα τη χιμαιρική πρωτεΐνη BCR-ABL που είναι αποτέλεσμα της χρωμοσωμικής μετάθεσης t(9-22). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια υβριδική πρωτεΐνη η οποία εμφανίζει σημαντικά αυξημένη δυνατότητα κινάσης της τυροσίνης και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (Εικ.3).



TRENDS in Molecular Medicine

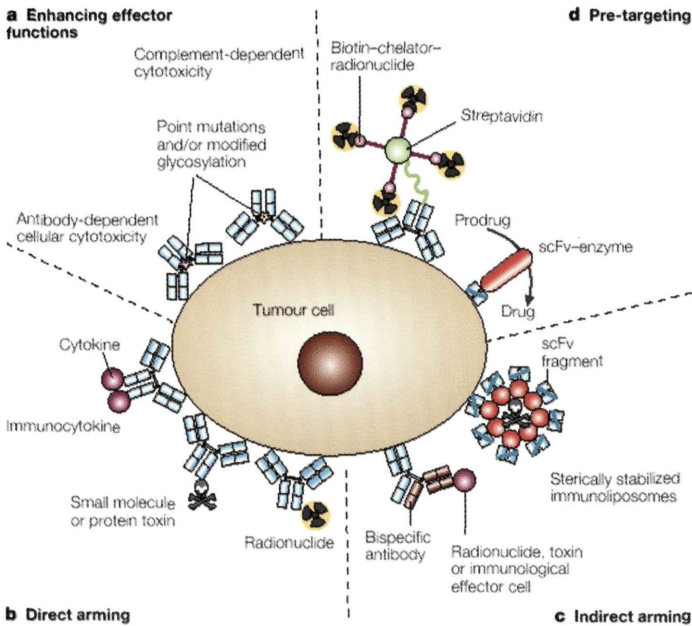
Εικ. 3: Στην περιοχή 9 q34 του γονιδίου ABL τα σημεία θραύσης εντοπίζονται στο 5' άκρο και στο γονίδιο BCR εντοπίζονται στο 3' άκρο. Μετά από μετάθεση σχηματίζεται το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL.

Το Imatinib δρα αναστέλλοντας τη δέσμευση του ATP με την κινάση BCR-ABL (Εικ. 4). Το γεγονός αυτό αναστέλλει τη μεταφορά φωσφορικών ομάδων από το ATP προς τα μόρια της τυροσίνης σε πρωτεΐνες του υποστρώματος. Αυτό έχει ως συνέπεια την αποτροπή της μεταγωγής σήματος ενέργειας που επάγονται από την κινάση BCR-ABL και είναι απαραίτητα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έτσι η ειδική οδός μεταγωγής σήματος απενεργοποιείται από το Imatinib, ενώ δεν έχει αποδειχτεί μέχρι τώρα ότι επηρεάζονται οι φυσιολογικοί οδοί. Παρόλα αυτά όμως ένα σοβαρό πρόβλημα διακρίνεται: ότι παρά την εντυπωσιακή αρχική δράση του Imatinib αργότερα αναπτύσσεται ανθεκτικότητα στο φάρμακο με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας.



Εικ. 4: Μηχανισμός δράσης του ειδικού αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης STI571 (Imatinib).

β) Τα αντισώματα έχουν αναγνωριστεί ως αντικαρκινικά φάρμακα από το 1995 όταν σε πέντε από αυτά δόθηκε η άδεια πραγματοποίησης κλινικών δοκιμών. Ένα μεγάλο πρόβλημα που πρόσφατα ξεπεράστηκε, αποτέλούσε η φύση του ίδιου του αντισώματος. Θα έπρεπε να παραχθεί σε μη ανθρώπινους οργανισμούς, όπως ποντίκια, και αυτό είχε ως συνέπεια την αντίδραση και καταστολή του όταν χορηγούνταν στον άνθρωπο. Αυτός ο περιορισμός ξεπεράστηκε όταν έγινε δυνατή η συνθετική παραγωγή τμημάτων των αντισωμάτων με αποτέλεσμα να παραχθούν «ανθρωποποιημένα» αντισώματα σε ποντίκια. Σήμερα όμως και οι μικρομοριακές χημικές ενώσεις βρίσκονται είτε σε πειραματικό στάδιο, σε κλινικές δοκιμές, ή ήδη στην αγορά (Herceptin). Μια σειρά σύγχρονων μεθόδων έχουν βελτιώσει σημαντικά τη δράση των αντισωμάτων στα αντικαρκινικά φάρμακα. Παραδείγματα από αυτές τις μεθόδους απεικονίζονται στην εικόνα 5, όπου τα αντισώματα από μόνα τους άμεσα ή έμμεσα έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες μεταφέροντας μικρομοριακές

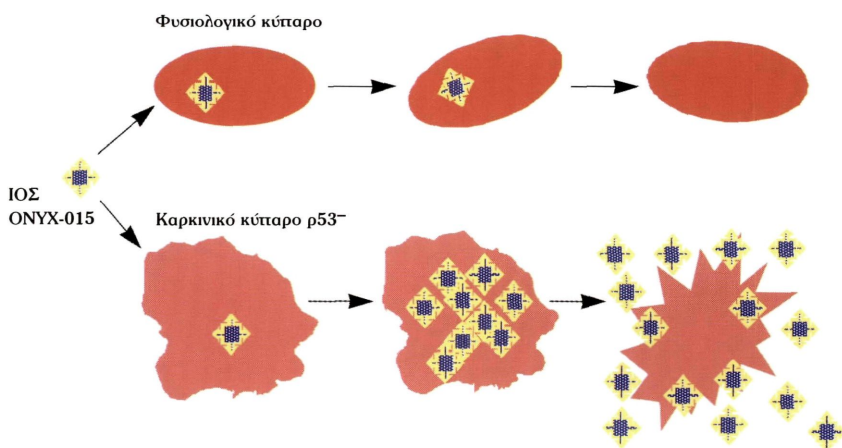


Εικ. 5: Διαφορετικές στρατηγικές που ακολουθούνται για την ενίσχυση και την αποτελεσματικότητα στην αντικαρκινική δράση των αντισωμάτων.



ενώσεις, ραδιενεργά μόρια και τοξικές ενώσεις ή έχουν αντιπολλαπλασιαστική ικανότητα μπλοκάροντας και απενεργοποιώντας και' αυτόν τον τρόπο κυτταρικούς υποδοχείς μεταγωγής σήματος. Το Herceptin είναι ένα «ανθρωποποιημένο» μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει τον υποδοχέα κίνησης τυροσίνης ErbB2 σε μεταστατικούς καρκίνους του μαστού. Σε κλινικές δοκιμές Φάσης ΙΙΙ είχε απόδοση ολική ή μερική μεγαλύτερη του 50% όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με συμβατικά φάρμακα χημειοθεραπείας.

γ) Τέλος οι ιοί (αδένοιοι, ιός του έρπη και άλλοι) αποτελούν ένα ακόμη όπλο στον αγώνα κατά του καρκίνου. Ένα σημαντικό παράδειγμα σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων αποτελεί ο μεταλλαγμένος αδένοιος ONYX-015. Σ' αυτόν τον ιό έχει γίνει απάλειψη του γονιδίου E1B με αποτέλεσμα ο πολλαπλασιασμός και η τοξικότητα του ιού να στοχεύει μόνο στα καρκινικά κύτταρα που έχουν μεταλλαγμένο το γονίδιο p53. Όπως είναι γνωστό σήμερα τουλάχιστον 50% των διαφόρων τύπων καρκίνου φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο p53. Η επίδραση του ιού ONYX-015 τα οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και στη μόλυνση των



Εικ. 6: Ο αδένοιος ONYX-015 πολλαπλασιάζεται και θανατώνει μόνο τα καρκινικά κύτταρα με μεταλλάξεις στο p53 γονίδιο ενώ στο φυσιολογικό κύτταρο απενεργοποιείται.

γειτονικών κυττάρων και επιπρόσθετα δεν επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα (Εικ. 6). Σε κλινικές δοκιμές φάσης II-III είχε συνολική ανταπόκριση το 63% των ασθενών με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με συμβατικά φάρμακα κλασικής χημειοθεραπείας στο δε 27% των ασθενών υπήρξε πλήρης καταστολή του όγκου.

Κλείνοντας με μία νότα αισιοδοξίας θα ήθελα να αναφέρω ότι περισσότερα από τετρακόσια αντικαρκινικά φάρμακα βρίσκονται σήμερα σε διάφορα κλινικά στάδια και ελπίζουμε η ανάπτυξη φαρμάκων, που στοχεύουν σε συγκεκριμένους ογκογενετικούς μηχανισμούς ή γονίδια, να έχει ως αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή του καρκινικού κυττάρου. Παράλληλα, με την ανάπτυξη και εφαρμογή της βιοπληροφορικής η μελλοντική ιατρική στοχεύει στην πρόβλεψη, πρόληψη και προσωποποίηση της θεραπείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Shawver L.K., Slamon D., Ullrich A., "Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", *Cancer Cell*, Mar;1(2) (2002),117-23, Review.

Druker B.J., "STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy" *Trends Mol Med*, 8(4 Suppl) (2002), S14-8, Review.

Carter P., "Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies", *Nat Rev Cancer*, Nov;1(2)(2001), 118-29, Review.

McCormick F., "Cancer gene therapy: fringe or cutting edge?", *Nat Rev Cancer*, Nov;1(2) (2001),130-41, Review.





# Ορθολογιστικός σχεδιασμός νέων υπογλυκαιμικών φαρμάκων

Δημήτρης Δ. Λεωνίδας\*, Ευαγγελία Δ. Χρυσίνα,  
Μάγδα Ν. Κοσμοπούλου, Nicolas Bischler,  
Ροζίνα Καρδακάρη & Νικόλαος Γ. Οικονομάκος

*Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας (ΙΟΦΧ),  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*



Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που οφείλεται στην αδυναμία του οργανισμού να ρυθμίσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος. Σε υγιή άτομα, η συγκέντρωση της γλυκόζης ρυθμίζεται από τη δράση της γνωστής ορμόνης ινσουλίνης. Η απουσία της ινσουλίνης ή η δυσλειτουργία της οδηγεί τον οργανισμό σε διαβήτη τύπου 1 ή 2, αντίστοιχα. Το 90-95% των περιπτώσεων αφορά τον διαβήτη τύπου 2: μη εξαρτώμενη από την ινσουλίνη μορφή του. Ο διαβήτης τύπου 2 (T2D) πλήττει κυρίως ενήλικες και χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αιτιολογία της είναι περίπλοκη και συνήθως εξαρτάται από διατροφικές συνήθειες αλλά και από την κληρονομικότητα. Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει σοβαρές επιπλοκές. Άλλωστε, η νοσηρότητα και η θνητότητα στον σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται ακριβώς στις αγγειακές επιπλο-

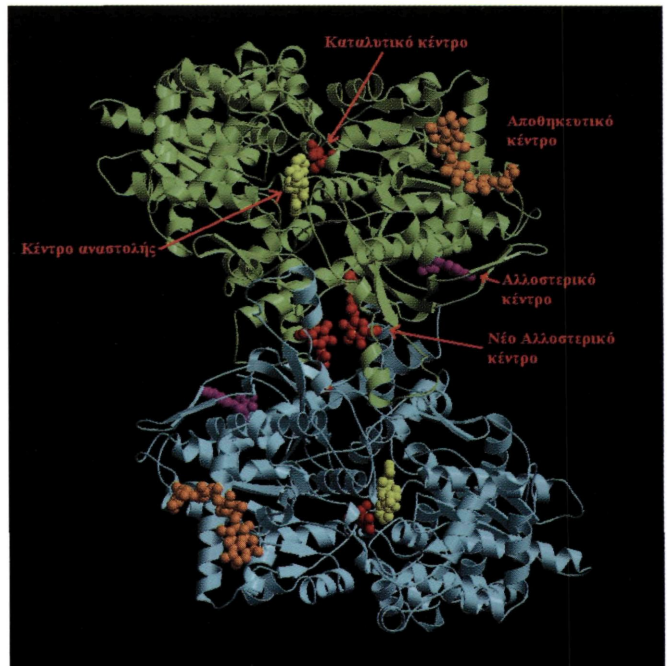
---

\* Η εργασία παρουσιάστηκε στο κοινό με ομιλήτη τον Δρ. Δημ. Δ. Λεωνίδα, εντεταλμένο ερευνητή ΙΟΦΧ/ΕΙΕ.

κές του. Ο T2D ελέγχεται με δίαιτα, άσκηση, υπογλυκαιμικά φάρμακα και αν αυτά αποτύχουν, με χορήγηση ινσουλίνης [1-4]. Οι προσεγγίσεις αυτές δεν είναι πάντοτε ικανοποιητικές και είναι προφανές ότι υπάρχει συνεχές ενδιαφέρον προς την κατεύθυνση της ανακάλυψης νέων υπογλυκαιμικών φαρμάκων για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας και την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης των επιπλοκών της νόσου [4a].

Ένα από τα κύρια ερευνητικά έργα της ομάδας Δομικής Βιολογίας και Χημείας του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, αποβλέπει στην ανακάλυψη μιας νέας γενιάς υπογλυκαιμικών φαρμάκων για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, στο T2D. Το έργο εστιάζεται σε δύο ένζυμα-στόχους με κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό του γλυκογόνου και την παραγωγή γλυκόζης στο αίμα (γλυκογενόλυση)-τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP) και την κινάση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (PhK). Η μέθοδος που εφαρμόζεται είναι ο κατευθυνόμενος-από τη δομή-σχεδιασμός φαρμάκων.

Σχήμα 1: Απεικόνιση της δομής της GPb, με τα κέντρα σύνδεσης που αποτελούν «στόχους» για τον σχεδιασμό υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Η μία υπομονάδα αποδίδεται με πράσινο και η άλλη με κυανούν. Το καταλυτικό κέντρο (κέντρο σύνδεσης του υποστρώματος και του αναστολέα-γλυκόζης) βρίσκεται στο κέντρο του μορίου.

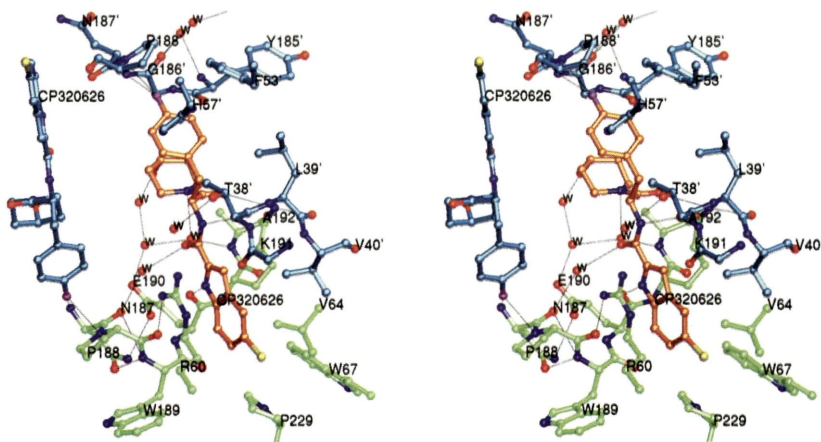


Η GP (Σχήμα 1) παίζει κεντρικό ρόλο στον καταβολισμό του γλυκογόνου, την κύρια μορφή αποθήκευσης υδατανθράκων στα κύτταρα των θηλαστικών. Το ένζυμο αποτελείται από δύο όμοιες υπομονάδες (Σχήμα 1) και καταλύει το πρώτο στάδιο της ενδοκυτταρικής αποικοδόμησης του γλυκογόνου προς 1-φωσφορική γλυκόζη. Η 1-φωσφορική γλυκόζη χρησιμοποιείται μέσω της γλυκόλυσης για την παραγωγή ενέργειας και στο ήπαρ μετατρέπεται σε γλυκόζη. Η γλυκόζη, φυσιολογικός ρυθμιστικός παράγοντας του μεταβολισμού του γλυκογόνου, προκαλεί αδρανοποίηση της GP και δρα συνεργιστικά με την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την ελάττωση της αποικοδόμησης και την παράλληλη αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου, που επιτυγχάνεται με τη δράση της συνθάσης του γλυκογόνου, GS [5-7]. Ενώσεις, συνεπώς, με ισχυρότερη ανασταλτική δράση συγκριτικά με τη δράση της γλυκόζης, είναι δυνατόν να μετατοπίζουν την ισορροπία αποικοδόμησης ή σύνθεσης γλυκογόνου προς την κατεύθυνση της σύνθεσης και ως εκ τούτου να έχουν κλινικό ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση του T2D, όπου η υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα σοβαρό ιατρικό πρόβλημα. Στο ήπαρ, ο κύριος μηχανισμός ελέγχου της αποικοδόμησης γλυκογόνου είναι η φωσφορυλίωση της GPb σε GPa, αντίδραση που καταλύεται από την PhK. Σκοπός των ερευνών της ομάδας Δομικής Βιολογίας και Χημείας είναι η ταυτοποίηση χημικών ενώσεων –εν δυνάμει φαρμάκων– που αναστέλλουν τη δράση της GP και της PhK. Οι χημικές αυτές ενώσεις παρέχουν τη δυνατότητα ελέγχου της καταλυτικής δράσης των ενζύμων-στόχων ή και της ανεπιθύμητης αποικοδόμησης γλυκογόνου, στον T2D.

Η μέθοδος του κατευθυνόμενου-από-τη-δομή σχεδιασμού φαρμάκων εστιάζεται στον προσδιορισμό της τρισδιάστατης (3D) δομής του μακρομορίου-στόχου [8]. Η ανάλυση της 3D δομής οδηγεί στην ταυτοποίηση και χαρακτηρισμό των αλληλεπιδράσεων στόχου/μικρού μορίου όπως δεσμών υδρογόνου, ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων και δυνάμεων van der Waals, στον εντοπισμό μεταβολών είτε στη σύνδεση εσωτερικών μορίων ύδατος, είτε στην ίδια την πρωτεΐνη και γενικά παραγόντων που καθορίζουν τη μοριακή αναγνώριση. Η γνώση της 3D δομής οδηγεί στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης του μακρομοριακού στόχου και βοηθά αποτελεσματικά στον σχεδιασμό, σύνθεση

και βελτιστοποίηση νέων, πλέον ενεργών, ενώσεων με αυξημένη συγγένεια και εξειδίκευση. Η επιτυχία στην ανακάλυψη ενός φαρμάκου εξαρτάται απόλυτα από τις αρχές που διέπουν τη μοριακή αναγνώριση. Επίσης, η εξειδίκευση ή τουλάχιστον η εκλεκτικότητα της σύνδεσής του στον πρωτεϊνικό στόχο είναι απολύτως αναγκαία.

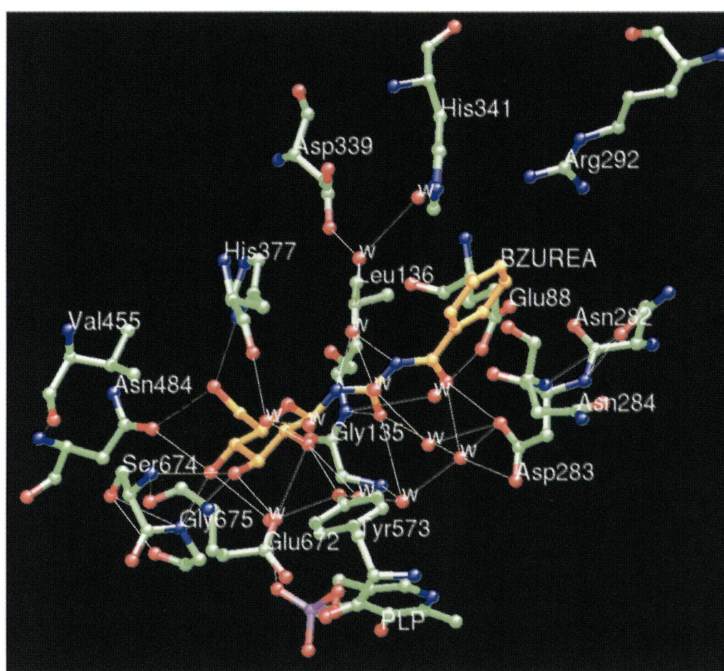
Κατά την εφαρμογή της μεθόδου του κατευθυνόμενου-από τη δομή-σχεδιασμού φαρμάκων από την ομάδα Δομικής Βιολογίας και Χημείας, διεξάγεται λεπτομερής ανάλυση των παραγόντων που καθορίζουν τη σύνδεση πρόδρομων μικρομοριακών ενώσεων στην GP και στην ΡhΚ σε μοριακό επίπεδο και στη συνέχεια σχεδιάζονται νέες ενώσεις με όσο το δυνατόν καλύτερη συμπληρωματικότητα και χημική συγγένεια προς το κέντρο σύνδεσης του μακρομορίου. Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται είναι πολυ-επιστημονική και περιλαμβάνει υπολογιστικές προσεγγίσεις για την πρόβλεψη χημικών τροποποιήσεων, οργανική σύνθεση, κινητική, βιολογική και 3D δομική ανάλυση χρησιμοποιώντας τεχνολογία αιχμής, όπως συγχροτρονική ακτινοβολία στις μεγάλες εγκα-



Σχήμα 2. Στεροδιάγραμμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του CP320626 και της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στην περιοχή του νέου αλλοστερικού κέντρου. Οι δεσμοί υδρογόνου απεικονίζονται με διακεκομμένες γραμμές. W είναι εσωτερικά μόρια ύδατος.

ταστάσεις του EMBL-Hamburg outstation, Γερμανία, SRS-Daresbury, UK, και άλλες.

Η ομάδα Δομικής Βιολογίας και Χημείας έχει μελετήσει πληθώρα ενώσεων (>100), παραγώγων α-D- και β-D-γλυκόζης, με αυξημένη χημική συγγένεια (συγκριτικά με την α-D-γλυκόζη) προς τη GPb [9]. Αρχικώς, ο σχεδιασμός βασίστηκε στη γνώση της 3D δομής του συμπλόκου GPb-α-D-γλυκόζης. Από τις πρώτες επιτυχίες υπήρξε ο σχεδιασμός και η σύνθεση της υδαντοΐνης της γλυκοπυρανόζης [10], 1995), με ~ 500 φορές ισχυρότερη σύνδεση από την α-D-γλυκόζη. Πρόσφατα και σχεδόν ταυτόχρονα, ανεξάρτητες μελέτες του εργαστηρίου μας [11,12] και της εταιρίας Pfizer, Inc. [13] απεκάλυψαν ένα νέο



Σχήμα 3. Διάγραμμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της Ναε-βενζοϋλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλουρίας και της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στην περιοχή του καταλυτικού κέντρου. Οι δεσμοί υδρογόνου απεικονίζονται με διακεκομμένες γραμμές. W είναι εσωτερικά μόρια ύδατος.

αλλοστερικό κέντρο σύνδεσης, που βρίσκεται στην περιοχή της κεντρικής κοιλότητας του διμερούς, στη διεπιφάνεια μεταξύ των δύο υπομονάδων (Σχήμα 2). Ενώσεις έναντι του νέου αυτού αλλοστερικού κέντρου, βρίσκονται ήδη στο στάδιο της κλινικής φάσης ΙΙ, ενώ η ένωση CP-368296 (με  $\approx 2.000.000$  φορές ισχυρότερη σύνδεση από την α-D-γλυκόζη) προκαλεί σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε διαβητικά ποντίκια, χωρίς να μεταβάλλει τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος [14], καθώς και δοσο-εξαρτώμενη ελάττωση στα επίπεδα γλυκόζης μετά από χορήγηση δύο εβδομάδων χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμία. Στο εργαστήριο της ομάδας Δομικής Βιολογίας και Χημείας, σε συνεργασία με την ομάδα του καθ. L. Somsák, Dept. of Chemistry, Univ. of Debrecen, Hungary και του καθ. Jean-Pierre Praly Claude-Bernard University Lyon 1, Villeurbanne, France, μελετώνται και ενώσεις που έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται τόσο στο καταλυτικό όσο στο νέο αλλοστερικό κέντρο του ενζύμου. Η Ν΄-βενζοϋλο-b-D-γλυκοκυρανοζυλουρία είναι για παράδειγμα το πρώτο παράγωγο γλυκόζης που βρέθηκε να συνδέεται και στα δύο κέντρα (Σχήμα 3) [15] και μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο ένωση για τη σύνθεση και ανάπτυξη μιας νέας σειράς αναστολέων του ενζύμου. Υπάρχουν ελπίδες ότι μέσω της μοριακής προσέγγισης του κατευθυνόμενου-από-τη-δομή σχεδιασμού φαρμάκων θα αναπτυχθεί μια νέα γενιά υπογλυκαιμικών φαρμάκων με υψηλή εξειδίκευση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Zimmet P., Albert K.G.M.M., and Shaw J., *Nature* 414 (2001), 782-787.
- [2] DeFronzo R.A., *Ann. Intern. Med.* 37 (1999), 667-687.
- [3] Zhang B.B., and Moller D.E., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4 (2000), 461-467.
- [4] Moller D.E., *Nature* 414 (2001), 821-827.
- [4a] Οικονομάκος Ν.Γ., «Σχεδιασμός νέων υπογλυκαιμικών φαρμάκων», *Χημικά Χρονικά* 63 (2002), 258-261.
- [5] Newgard C.B., Hwang P.K., and Fletterick R.J., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 24 (1989), 69-99.

- [6] Alemany S., and Cohen P., *FEBS Lett.* 198 (1986), 194-202.
- [7] Bollen M. and Stalmans W., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 27 (1992), 227-281.
- [8] Blundell T.L., Jhoti H. and Abell C., *Nature Reviews Drug Discovery* 1 (2001), 45-54.
- [9] Oikonomakos N. G., *Curr. Protein Pept. Sci.* 3 (2002), 561-586, Εξώφυλλο.
- [10] Bichard C.J.F., Mitchell E. P., Wormald M. R., Watson K. A., Johnson L. N., Zographos S.E., Koutra D.D., Oikonomakos N.G. and Fleet G.W.J., *Tetrahedron Letts.* 36 (1995), 2145-2158.
- [11] Oikonomakos N.G., Skamnaki V.T., Tsitsanou K.E., Gavalas N.G. and Johnson L.N., *Structure* 8 (2000), 575-584.
- [12] Oikonomakos N.G., Zographos S.E., Skamnaki V.T., Archontis G., *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002), 1313-1319.
- [13] Rath V.L., Ammirati M., Danley D.E., Ekstrom J.L., Gibbs E.M., Hynes T.R., Mathiowetz, A.M., McPherson R.K., Olson T.V., Treadway J.L. and Hoover D.J., *Chem. Biol.* 7 (2000), 677-682.
- [14] Treadway J.L., Mendys P. and Hoover D.J., *Expert Opin. Investig. Drugs* 10 (2001), 439-454.
- [15] Oikonomakos N.G., Kosmopoulou M., Zographos S.E., Leonidas D.D., Chrysinia E.D., Somsák L., Nagy V., Hadady Z., Docsa T., Tóth B. and Gergely P., *Eur. J. Biochem.* 269 (2002), 1684-1696, Εξώφυλλο.





# Η εκλογίκευση της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Π.Δ. Χριστακόπουλος

*Αμισ. Επικ. Καθηγητής Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης στο αίμα πάνω από όρια που θεωρούνται «φυσιολογικά». Η γλυκόζη κυκλοφορεί στο αίμα και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του οργανισμού μέσα στα οποία «μεταβολίζεται», μετατρέπεται δηλαδή σε παράγωγα που παρέχουν ενέργεια η οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωση και τη λειτουργία των κυττάρων. Μεταξύ των κυττάρων αυτών είναι και τα κύτταρα του νευρικού ιστού και ιδιαίτερα τα εγκεφαλικά κύτταρα, των οποίων η επιβίωση και η λειτουργία εξαρτώνται απόλυτα από την ενέργεια που τους παρέχεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα του νευρικού ιστού διευκολύνεται όταν το επίπεδό της διατηρείται περί τα 100mg σε 100ml αίματος. Επειδή τα νευρικά κύτταρα είναι τα «πολυτιμότερα» του οργανισμού έχουν δημιουργηθεί συνθήκες ώστε η γλυκόζη στο αίμα να διατηρείται στο «επιθυμητό» για τα νευρικά κύτταρα επίπεδο των 100mg% και το επίπεδο αυτό θεωρείται «φυσιολογικό».

Η γλυκόζη προσλαμβάνεται μέσω της τροφής υπό μορφήν υδατανθράκων ή πολυσακχαριτών (άμυλο), που περιέχονται στα δημητριακά, στο ρύζι, στους

βολθούς (κυρίως στις πατάτες), είτε δισακχαριτών (ζάχαρη), είτε φρουκτόζης που περιέχεται στα φρούτα και το μέλι.

Οι πολυσακχαρίτες και η ζάχαρη διασπώνται στο έντερο σε γλυκόζη που απορροφάται και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η φρουκτόζη από τα φρούτα, το μέλι και τη ζάχαρη –η ζάχαρη διασπάται στο έντερο και αποδίδει ένα μόριο γλυκόζης και ένα φρουκτόζης– απορροφάται αυτούσια, προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα και εντάσσεται στη διαδικασία του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Μετά από ένα γεύμα που περιέχει υδατάνθρακες, η γλυκόζη αυξάνει στο αίμα πέραν των ορίων των 100mg%. Επισυμβαίνει δηλαδή μια «μεταγευματική υπεργλυκαιμία» η οποία όμως διορθώνεται ταχύτατα με την παρέμβαση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η αύξηση της γλυκόζης σε επίπεδα άνω των 100mg% αποτελεί ερέθισμα για τα β-κύτταρα ώστε να εκκρίνουν ινσουλίνη. Η ινσουλίνη που εκκρίνεται εκχέεται στο αίμα και μέσω της κυκλοφορίας προσεγγίζει τα μυϊκά κύτταρα. Τα μυϊκά κύτταρα διαθέτουν επί της μεμβράνης τους ειδικούς πρωτεϊνικούς σχηματισμούς με τους οποίους συνδέεται η ινσουλίνη, τους υποδοχείς της ινσουλίνης.

Η σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς ενεργοποιεί μια διαδοχική διέγερση ενδοκυττάρων ενζύμων (μεταυποδοχειακό σύστημα) που καταλήγει στην ενεργοποίηση και μετακίνηση ενός άλλου πρωτεϊνικού σχηματισμού, ενός μεταφορέα γλυκόζης (Glucose Transporter – GLUT). Ο GLUT κινείται προς την επιφάνεια του μυϊκού κυττάρου, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη προσλαμβάνει την εκτός κυττάρου γλυκόζη και την μεταφέρει εντός του κυττάρου και έτσι επανέρχεται η στάθμη της γλυκόζης στο επιθυμητό για τον οργανισμό επίπεδο.

Η γλυκόζη αποτελεί άριστη πηγή ενέργειας για τα μυϊκά κύτταρα τα οποία καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες για να αποδώσουν το έργο που απαιτείται από αυτά. Όταν η προσφορά και κατά συνέπεια και η πρόσληψη γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από τις ενεργειακές ανάγκες των μυϊκών κυττάρων, στη

δεδομένη χρονική περίοδο, τα μυϊκά κύτταρα αποθηκεύουν τη γλυκόζη που πλεονάζει υπό τη μορφή του πολυσακχαρίτη γλυκογόνου. Η σύνθεση της γλυκόζης προς γλυκογόνο ρυθμίζεται από την ινσουλίνη με τη διέγερση μιας άλλης σειράς ενζύμων. Η αποθηκευμένη εντός των μυϊκών κυττάρων γλυκόζη, υπό μορφή γλυκογόνου, προορίζεται για την παραγωγή ενέργειας στη φάση που ακολουθεί την απορρόφηση από το έντερο της γλυκόζης δηλαδή τη «μεταπορροφητική» φάση, που είναι η φάση της νηστείας. Στη φάση αυτή τα επίπεδα γλυκόζης δεν αυξάνουν, το ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης δεν υφίσταται και η πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα διακόπεται. Η απουσία ινσουλίνης οδηγεί στη διάσπαση του γλυκογόνου, που είχε συνδεθεί με την παρουσία της, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκόζης, τον μεταβολισμό της και την παραγωγή ενέργειας.

Η μετά το γεύμα αυξημένη γλυκόζη δεν προσλαμβάνεται μόνον από τα μυϊκά κύτταρα. Η γλυκόζη, που απορροφάται από το έντερο μετά το γεύμα, εισέρχεται στην κυκλοφορία της πυλαίας φλέβας και τα πρώτα κύτταρα που προσεγγίζει είναι τα ηπατικά. Τα ηπατικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη χωρίς να χρειάζονται την παρουσία ινσουλίνης, αλλά ο GLUT τον οποίο διαθέτουν έχει χαμηλή συνάφεια με τη γλυκόζη με αποτέλεσμα η γλυκόζη να προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα όταν η στάθμη της στην πυλαία είναι υψηλότερη, περί τα 300mg%. Η παρουσία GLUT χαμηλής συνάφειας προς την γλυκόζη στα ηπατικά κύτταρα επιτρέπει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα αυτά μόνο όταν υπάρχει απορρόφησή της σε μεγάλες ποσότητες από το έντερο. Έτσι εξασφαλίζεται η διαφυγή σημαντικών ποσοτήτων γλυκόζης προς τη γενική κυκλοφορία και η κάλυψη των αναγκών σε γλυκόζη των υπόλοιπων κυττάρων.

Η γλυκόζη, που προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα, συντίθεται με τη βοήθεια της ινσουλίνης σε γλυκογόνο. Το ήπαρ μπορεί να αποθηκεύσει περίπου 70g γλυκόζης σε μορφή γλυκογόνου σε αντίθεση με τους μύες που αποθηκεύουν 2,5 περίπου kg γλυκόζης.

Στη φάση της νηστείας, όταν δεν εκκρίνεται ινσουλίνη, το γλυκογόνο των ηπατικών κυττάρων διασπάται σε γλυκόζη, διαδικασία που αποκαλείται «γλυ-

κογονόλυση», και η γλυκόζη εξέρχεται στην κυκλοφορία. Τα ηπατικά κύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα που διαθέτουν την κατάλληλη ενζυματική υποδομή για την απόδοση γλυκόζης στο αίμα. Μικρή απόδοση γλυκόζης στο αίμα μπορούν να κάνουν και τα νεφρικά κύτταρα. Τα μυϊκά κύτταρα παρότι περιέχουν σημαντικότερες ποσότητες γλυκογόνου δεν μπορούν να αποδώσουν γλυκόζη στο αίμα, διότι δεν διαθέτουν τον κατάλληλο ενζυματικό μηχανισμό και χρησιμοποιούν τη γλυκόζη που ελευθερώνεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου μόνο για τις ενεργειακές τους ανάγκες.

Η έξοδος της γλυκόζης στο αίμα στη φάση της νηστείας είναι χρησιμότητα διότι συντηρεί το επίπεδο της στο επιθυμητό επίπεδο των 100mg% αποτρέποντας τη μείωση η οποία διαφορετικά θα συνέβαινε, διότι τα νευρικά κύτταρα κυρίως, αλλά και άλλα όπως τα ερυθροκύτταρα, καταναλώνουν σταθερά γλυκόζη καθ' όλο το εικοσιτετράωρο. Η κατανάλωση αυτή ανέρχεται σε 7g περίπου την ώρα, από τα οποία τα 6g καταναλώνονται από τον νευρικό ιστό και κυρίως τα κύτταρα του εγκεφάλου. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η εμφάνιση υπογλυκαιμίας στη φάση της νηστείας. Η απελευθέρωση γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα στη φάση της νηστείας δεν μπορεί να προκαλέσει ούτε υπεργλυκαιμία, διότι μόλις η στάθμη της υπερβεί τα 100mg% προκαλείται έκκριση ινσουλίνης η οποία αναστέλλει προσωρινά τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη, μέχρι τη νέα μείωση της γλυκόζης, οπότε αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης και επανέρχεται η γλυκογονόλυση. Η συνεχής αυτή διακύμανση της έκκρισης ινσουλίνης στη φάση της νηστείας, που έχει στόχο τη μόνιμη διατήρηση της γλυκόζης στα 100mg%, αποκαλείται «βασική έκκριση ινσουλίνης».

Τα 70g γλυκογόνου του ήπατος επαρκούν για να καλύψουν τις ανάγκες των κυττάρων σε γλυκόζη μόνο για δέκα το πολύ ώρες νηστείας, με δεδομένη την κατανάλωση 7g γλυκόζης ανά ώρα.

Εντούτοις και επί παρατεταμένης νηστείας όχι μόνο λίγων ωρών, αλλά και ημερών ή και εβδομάδων, δεν εμφανίζεται υπογλυκαιμία. Αυτό συμβαίνει διότι στη φάση της νηστείας, όταν δεν εκκρίνεται ινσουλίνη απελευθερώνονται αμινοξέα και ιδιαίτερα αλανίνη από τους μύες τα οποία προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα, διασπώνται και η μεν αμινική ομάδα συντίθεται σε ουρία που

αποβάλλεται με τα ούρα, η δε καρβοξυλική ομάδα χρησιμοποιείται για τη σύνθεση γλυκόζης η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Κατ' αυτόν τον τρόπο και μετά την εξάντληση του γλυκογόνου, τα ηπατικά κύτταρα μπορούν να παρέχουν γλυκόζη στο αίμα, και επί παρατεταμένης νηστείας διάρκειας ακόμη και μηνών, αναλώνοντας τα αμινοξέα των μυών. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται νεογλυκογένεση και μαζί με τη γλυκογονόλυση συνιστούν τη διαδικασία της «ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης» ή «σπλαχνικής παραγωγής γλυκόζης» ή «ηπατικής παραγωγής γλυκόζης».

Εκτός από τη σύνθεση γλυκογόνου τα ηπατικά κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη, που προσλαμβάνουν μετά το γεύμα, για την παραγωγή ενέργειας χρήσιμης για τη λειτουργία τους.

Όταν η προσλαμβανόμενη γλυκόζη καλύπτει τις αποθηκευτικές ικανότητες και τις ενεργειακές ανάγκες των ηπατικών κυττάρων, με την παρουσία ινσουλίνης μετατρέπεται στα ηπατικά κύτταρα σε λιπαρά οξέα τα οποία συνδέονται κατά τριάδες με ένα μόριο γλυκερόλης, η οποία επίσης συντίθεται στα ηπατικά κύτταρα από τη γλυκόζη, και σχηματίζονται τριγλυκερίδια. Τα τριγλυκερίδια αυτά απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και έτσι προκαλείται η «μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία».

Στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλλουν και τα λίπη που προσλαμβάνονται κατά το γεύμα. Τα λίπη διασπώνται στο έντερο με ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία απορροφώνται και επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια τα οποία κυκλοφορούν υπό μορφήν χυλομικρών και συμβάλλουν στην εμφάνιση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Τα τριγλυκερίδια δεν παραμένουν στην κυκλοφορία αλλά διασπώνται από ένα ένζυμο, την λιπολυτική λιπάση, που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη. Η διάσπαση αποδίδει ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία προσλαμβάνονται από τα λιποκύτταρα και με τη βοήθεια της ινσουλίνης επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια και εναποτίθενται στα κύτταρα αυτά αυξάνοντας τον όγκο του λιπώδους ιστού. Είναι προφανές ότι η αυξημένη πρόσληψη με τα γεύματα γλυκόζης και λίπους οδηγεί σε παχυσαρκία.

Κατά τη φάση της νηστείας όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη, τα τριγλυκερίδια των λιποκυττάρων διασπώνται και απελευθερώνονται λιπαρά οξέα τα οποία προσλαμβάνονται από τα μυϊκά κύτταρα και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενεργείας, επιπλέον της ενέργειας που παράγεται από τη γλυκόζη που προέρχεται από τη διάσπαση του αποθηκευμένου σε αυτά γλυκογόνου.

Κατά το γεύμα εκτός από υδατάνθρακες και λίπη προσλαμβάνονται και λευκώματα. Τα λευκώματα ή πρωτεΐνες είναι πολυπεπίδια, δηλαδή σειρές αμινοξέων. Τα πολυπεπίδια διασπώνται στο έντερο σε αμινοξέα τα οποία απορροφώνται και με τη βοήθεια της ινσουλίνης χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του ελλείμματος αμινοξέων που προκλήθηκε κατά τη φάση της νηστείας λόγω της κατανάλωσής τους στη νεογλυκογενετική διαδικασία, καθώς και για τη σύνθεση των απαραίτητων για τη λειτουργία του οργανισμού πρωτεϊνών.

Αν η πρόσληψη πρωτεϊνών με το γεύμα υπερκαλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε αμινοξέα, τα πλεονάζοντα συντίθενται στο ηπατικό κύτταρο σε τριγλυκερίδια και συμβάλλουν στην εμφάνιση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας. Κατά συνέπεια και η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Είναι φανερό ότι η ινσουλίνη αποτελεί το κλειδί για τη διαχείριση των υδατανθράκων των λιπών και των πρωτεϊνών, που περιέχονται στην τροφή, τόσο κατά την πρόσληψή τους από τα κύτταρα και τη χρησιμοποίησή τους, κυρίως για την παραγωγή ενεργείας, όσο και για την αποθήκευσή τους. Η έλλειψη ινσουλίνης ή η αδυναμία δράσης της, έστω κι αν υπάρχει, οδηγούν σε μία σειρά διαταραχών.

Όταν υπάρχει έλλειψη ινσουλίνης η γλυκόζη αυξάνει κατά τη φάση της νηστείας και υπερβαίνει τα επιθυμητά επίπεδα των 110mg% διότι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν ελέγχεται πια. Επίσης η γλυκόζη μετά το γεύμα δεν αποσύρεται από την κυκλοφορία και παραμένει στο αίμα σε εξαιρετικά ψηλά επίπεδα για μακρά χρονικά διαστήματα. Τα τριγλυκερίδια δεν αποσύρονται από την κυκλοφορία μετά το γεύμα αλλά αντίθετα ελεύθερα λιπαρά οξέα κυκλοφορούν σε μεγάλες ποσότητες όχι μόνο στη φάση της νηστείας αλλά και μετά το γεύμα.

Η εμφάνιση αυξημένης γλυκόζης νηστείας ή και μεταγευματικής χαρακτηρίζει τον ΣΔ και υποδηλώνει υφιστάμενη ανεπάρκεια του β-κυττάρου για έκκριση ινσουλίνης, πλήρη ή μερική.

Η πλήρης ανεπάρκεια του β-κυττάρου οφείλεται στην καταστροφή του που συμβαίνει μετά από ενεργοποίηση αυτοάνοσων μηχανισμών, πιθανότατα από ιούς, σε άτομα πολύ νεαρής ηλικίας, αλλά ενίοτε και προχωρημένης. Ο ΣΔ που εμφανίζεται κατ' αυτόν τον τρόπο καλείται ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1), χαρακτηρίζεται από παντελή έλλειψη ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία που προκαλείται είναι υψηλότερη τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά. Επιπλέον λόγω της πλήρους έλλειψης ινσουλίνης προκαλείται συνεχής απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα μετά από διάσπαση των τριγλυκερίδιων. Από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, που είναι σε περίσσεια για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ΣΔτ1, μετά από β-οξειδωση που υφίστανται στο ήπαρ, παράγονται κετόνες και οργανικά οξέα, που προκαλούν μείωση των αποθεμάτων κατιόντων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χάσματος ιόντων και μείωση του pH. Η μείωση αυτή του pH καλείται «διαβητική οξέωση» και είναι η βαρύτερη και πιο επικίνδυνη επιπλοκή του ΣΔ και ειδικότερα του ΣΔτ1.

Ο ΣΔτ1 αποτελεί μόνο το 1/10 περίπου των συνολικών περιπτώσεων ΣΔ. Η συνηθέστερη μορφή ΣΔ είναι ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2). Στη μορφή αυτή η ανεπάρκεια του β-κυττάρου είναι μερική και διακυμαίνεται από πολύ μικρή ως και πολύ μεγάλη τόση που να αγγίζει και την πλήρη.

Ο μηχανισμός που προκαλεί την ανεπάρκεια στον ΣΔτ2 δεν είναι γνωστός. Αυτό που έχει παρατηρηθεί, στη μέγιστη πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔτ2, είναι μία αδυναμία διεκπεραίωσης του μηνύματος της ινσουλίνης για απόσυρση της γλυκόζης, πολύ πριν από την εμφάνιση της νόσου. Στα άτομα αυτά η αύξηση της γλυκόζης μετά το γεύμα προκαλεί ανάλογη έκκριση ινσουλίνης αλλά η ινσουλίνη αυτή δεν ενεργοποιεί στον απαιτούμενο βαθμό τους μηχανισμούς με τους οποίους τα μεν μυϊκά κύτταρα θα προσλάβουν γλυκόζη και θα συνθέσουν γλυκογόνο τα δε ηπατικά κύτταρα επίσης θα συνθέσουν γλυκογόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση αυξημένων των επιπέδων γλυκόζης και την πρόκληση των β-κυττάρων σε νέα έκκριση ινσουλίνης. Η προκαλούμε-



νη κατ' αυτό τον τρόπο υπερινσουλιναϊμία τελικά επιτυγχάνει τη μείωση της γλυκόζης στο επιθυμητό επίπεδο.

Η διαταραχή στη διαδικασία διεκπεραίωσης του μηνύματος της ινσουλίνης καλείται «αντίσταση στην ινσουλίνη-ΑΙ». Εμφανίζεται σε ένα σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού, που υπολογίζεται στο 25% περίπου, και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται δεν είναι διευκρινισμένος. Η διαταραχή στη διεκπεραίωση του μηνύματος μπορεί να οφείλεται σε βλάβες που εμφανίζονται σε διαφορετικά σημεία της διαδρομής μετάδοσης του μηνύματος, όπως οι υποδοχείς ινσουλίνης που βρίσκονται επί της μεμβράνης των κυττάρων που δέχονται το μήνυμα και με τους οποίους συνδέεται η ινσουλίνη ή τα μετά τον υποδοχέα ενδοκυττάρια ένζυμα που ενεργοποιούνται διαδοχικά και μεταδίδουν το μήνυμα ή στους μεταφορείς γλυκόζης, τους GLUT, που μεταφέρουν τη γλυκόζη ενδοκυττάρως. Τέτοιες βλάβες έχουν διαπιστωθεί και οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις που μεταδίδονται γενετικά αλλά αφορούν μικρό ποσοστό του συνόλου των ατόμων που εμφανίζουν ΑΙ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΑΙ εμφανίζεται με αυξανόμενη συχνότητα με την πρόοδο της ηλικίας και έχει ψηλή συσχέτιση με την έλλειψη σωματικής άσκησης και την αύξηση του βάρους του σώματος.

Τα λιποκύτταρα και κυρίως εκείνα που συνιστούν το σπλαγχνικό λίπος, στην περιοχή της κοιλιάς εκκρίνουν ουσίες, κυρίως κυττοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 6, ο TNFα (Tumor Necrosis Factor-α) η ρεζιστίνη (αντιστασίνη), η λεπτίνη και η λιπονεκτίνη (adiponectin). Οι ουσίες αυτές πλην της λιπονεκτίνης υπερεκκρίνονται και συμβάλλουν στην εμφάνιση ΑΙ ιδιαίτερα όταν είναι αυξημένο το σπλαγχνικό λίπος κοιλιακή ή σπλαγχνική ή ανδροειδής παχυσαρκία. Αντίθετα η λιπονεκτίνη προάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και η έκκρισή της μειώνεται κατά τη σπλαγχνική παχυσαρκία. Η ΑΙ εκδηλώνεται στην περίπτωση αυτή κυρίως στα σπλαγχνικά λιποκύτταρα με αποτέλεσμα να διασπώνται τα τριγλυκερίδια που είναι αποθηκευμένα στα κύτταρα αυτά και να απελευθερώνονται ελεύθερα λιπαρά οξέα σε μεγάλες ποσότητες. Τα αυξημένα αυτά ελεύθερα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από τα μυϊκά κύτταρα κυρίως, αλλά και τα ηπατοκύτταρα, και πιθανότατα παρεμβαίνουν, μεταβολιζόμενα για την

παραγωγή ενεργείας, παρεμποδίζοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Έτσι η γλυκόζη συσσωρεύεται στην κυκλοφορία παρά την ύπαρξη ινσουλίνης. Δημιουργούνται δηλαδή συνθήκες AI. Πιθανολογείται ότι η εμφάνιση AI πολύ πριν από την εμφάνιση ΣΔ, ακόμη και σε μη παχύσαρκα άτομα, καθώς και σε συγγενείς των ατόμων που εκδηλώνουν ΣΔ υποδηλώνει μία κληρονομική βλάβη στη λειτουργία των μιτοχονδρίων η οποία επιβαρύνεται με την πρόοδο της ηλικίας και περισσότερο με την επικάθηση και την παχυσαρκία.

Εντούτοις από το σύνολο των ατόμων με AI, όπως και από το σύνολο των παχύσαρκων, που έχουν κατά πλειοψηφία AI, σχετικά μικρό ποσοστό εκδηλώνει ΣΔτ2.

Υποστηρίζεται ότι η συνεχής, λόγω της AI, απαίτηση για αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης προκαλεί «κόπωση» στα β-κύτταρα και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας τους, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανταπόκρισης στις αυξημένες απαιτήσεις για ινσουλίνη. Η μείωση της αντιρροπιστικής υπερινσουλιναιμίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης μετά το γεύμα, αφού η αυξανόμενη μετά το γεύμα γλυκόζη δεν αποσύρεται πλήρως από το αίμα. Έτσι σηματοδοτείται η κλινική έναρξη του ΣΔτ2.

Η «κόπωση» των β-κυττάρων εμφανίζεται μόνο στο 1/4 περίπου των ατόμων με AI και φαίνεται ότι απαιτείται γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της «κόπωσης» αυτής. Η άποψη περί γενετικής προδιάθεσης ενισχύεται από επιδημιολογικές παρατηρήσεις που καταδεικνύουν οικογενειακή κατανομή του ΣΔτ2.

Τόσο ο μηχανισμός της έκπτωσης της λειτουργίας του β-κυττάρου όσο και ο τρόπος με τον οποίο μειώνεται η υπερινσουλιναιμία δεν έχουν επαρκώς διευκρινιστεί.

Υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η μείωση της υπερινσουλιναιμίας οφείλεται σε έκπτωση της α΄ φάσης έκκρισης ινσουλίνης. Η έκκριση ινσουλίνης υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι διφασική. Και οι δύο φάσεις, α΄, και β΄, συντίθενται από διαδοχικές παλμικές εκκρίσεις ινσουλίνης. Η α΄ φάση είναι οξεία και διαρκεί 5-10 λεπτά, ενώ η δεύτερη είναι αμβλύτερη και παρατεταμένη και διαρκεί όσο υπάρχει απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο.

Η γλυκόζη του αίματος προσλαμβάνεται από τα β-κύτταρα δια των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-2. Η ομάδα GLUT-2 χαρακτηρίζεται από συντελεστή συνάφειας με τη γλυκόζη τα 120mg%. Όταν η γλυκόζη στο αίμα φτάσει σε αυτό το επίπεδο προσλαμβάνεται από τα β-κύτταρα μεταβολίζεται και παράγεται ATP. Στην τοιχωματική μεμβράνη των β-κυττάρων υπάρχουν δίαυλοι K, δια των οποίων γίνεται σταθερή εκροή K με αποτέλεσμα η μεμβράνη να διατηρείται σε πόλωση. Οι δίαυλοι αυτοί με την παρουσία του ενζύμου K-ATPase, το οποίο διεγείρεται από την παρουσία ATP, κλείνουν με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης. Η μεμβράνη διαθέτει και διαύλους Ca οι οποίοι διατηρούνται κλειστοί. Η λειτουργία των διαύλων αυτών εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Με την εκπόλωσή της το δυναμικό της αυξάνει και τότε οι δίαυλοι Ca ανοίγουν, το Ca εισρέει στο β-κύτταρο και προκαλεί συσπάσεις στα κυστίδια που περιέχουν αποθηκευμένη την ινσουλίνη, η οποία έτσι εκκρίνεται. Με αυτό τον μηχανισμό όταν αυξάνεται η γλυκόζη στο αίμα πέραν των 120mg% εκκρίνεται ινσουλίνη, ενώ όταν μειώνεται, κάτω από τα επίπεδα αυτά διακόπεται η έκκριση. Μερικά από τα κυστίδια που περιέχουν ινσουλίνη ευρίσκονται σε άμεση επαφή με την κυτταρική μεμβράνη και η απελευθέρωση ινσουλίνης από αυτά είναι ταχεία και δημιουργεί την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης.

Οι γαστρικές ορμόνες (γαστρίνη, GIP, κ.ά.) που εκκρίνονται με την έναρξη του γεύματος ή και μόλις πριν από αυτό (κεφαλική έκκριση γαστρικών ορμονών) συμβάλλουν στην ταχεία έκκριση ινσουλίνης που σχηματίζει την πρώτη φάση. Η συμβολή των γαστρικών ορμονών στην πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης έχει «λογική». Με τον μηχανισμό αυτό εξασφαλίζεται η παρουσία ινσουλίνης έγκαιρα στο επίπεδο των μυϊκών κυττάρων ώστε με την πρώτη απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο αμέσως με την έναρξη του γεύματος, και με την πρώτη αύξησή της στο αίμα, τα μυϊκά κύτταρα να είναι έτοιμα με την παρουσία της ινσουλίνης να προσλάβουν γλυκόζη, ώστε να μην παραμείνει στην κυκλοφορία και προκαλέσει περαιτέρω έκκριση ινσουλίνης. Αποτρέπει δηλαδή ο μηχανισμός αυτός ταχείας έκκρισης ινσουλίνης, την εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναϊμίας, συνθήκες που χαρακτηρίζουν την

έννοια της ΑΙ. Είναι φανερό ότι οι συνθήκες αυτές θα εμφανισθούν αν υπάρξει έκπτωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης. Υπάρχει και η άποψη σύμφωνα με την οποία η αρχική διαταραχή για την εκδήλωση ΣΔτ2 δεν είναι η ΑΙ και συνεπεία αυτής ή έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου στη συνέχεια, αλλά αντίστροφα η έκπτωση λειτουργίας β-κυττάρου και ειδικότερα η έκπτωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης είναι η αρχική βλάβη και στη συνέχεια και συνεπεία αυτής ακολουθεί η ΑΙ. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, η αρχική βλάβη εμφανίζεται στο β-κύτταρο, το οποίο δεν αναγνωρίζει την παρουσία της γλυκόζης, πιθανώς λόγω ΑΙ στην ινσουλίνη του β-κυττάρου, και έτσι δεν υφίσταται ικανοποιητική ινσουλινική ανταπόκριση με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Η υπολειπόμενη ανταπόκριση του β-κυττάρου όταν η γλυκόζη αυξάνει στο αίμα, διαγιγνώσκεται με τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (δοκιμασία ανοχής στην από του στόματος χορηγούμενη γλυκόζη, OGTT-Oral Glucose Tolerance Test). Μετά από διήμερη προετοιμασία, με γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες, το πρωί της τρίτης ημέρας και μετά από ολονύχτια νηστεία χορηγούνται 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 200ml νερού. Δύο ώρες μετά προσδιορίζεται η γλυκόζη πλάσματος. Τιμή άνω των 200mg% είναι διαγνωστική ΣΔ, ενώ κάτω των 140mg% χαρακτηρίζεται ως μη παθολογική. Τιμή μεταξύ 140-200mg% προσδιορίζει μία ενδιάμεση κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης» – IGT (Impaired Glucose Tolerance).

Τα άτομα με IGT αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα. Αυξημένο ποσοστό των ατόμων αυτών, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, θα παρουσιάσει στο μέλλον ΣΔτ2. Το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε 30% περίπου. Η αυξημένη συχνότητα ΣΔτ2 που θα παρουσιαστεί στα άτομα αυτά αποδίδεται στη με αυξημένη συχνότητα παρουσία ΑΙ και παχυσαρκίας.

Επιπλέον τα άτομα με IGT παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, κατώτερη όμως της συχνότητας που παρατηρείται στους διαβητικούς με ΣΔτ2, που ανέρχεται στο διπλάσιο ως και τετραπλάσιο εκείνης που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

Η αυξημένη συχνότητα ΣΝ στα άτομα με IGT αποδίδεται τόσο στη μεταγενεματική υπεργλυκαιμία –τιμές γλυκόζης πλάσματος 140-200mg% που εμφανίζονται μετά από φόρτιση με γλυκόζη εμφανίζονται και μετά από γεύμα με μεγάλη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες– όσο και στην παρουσία παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν μέσα στο πλαίσιο του Δυσμεταβολικού Συνδρόμου (ΔΣ) που συνηθέστατα συνοδεύει τα άτομα με IGT. Το ΔΣ σύμφωνα με τις πρόσφατες υποδείξεις της Αμερικανικής Επιτροπής για την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας ATP III διαγιγνώσκεται αν συνυπάρχουν τρία από τα πέντε πιο κάτω ευρήματα:

1. Αύξηση της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), της συστολικής άνω των 130mmHg ή της διαστολικής άνω των 85mmHg – η αύξηση μιας εκ των δύο ή και των δύο προσμετράται ως ένα εύρημα.
2. Αύξηση των τριγλυκεριδίων άνω των 150mg%.
3. Αύξηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας άνω των 110mg%.
4. HDL χαμηλότερη των 40mg% στους άντρες και των 50mg% στις γυναίκες.
5. Περίμετρος μέσης μεγαλύτερης των 102 εκατοστών στους άνδρες και των 88 στις γυναίκες.

Η OGTT θεωρείται μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΔ.

Εντούτοις για την απλούστευση της διαγνωστικής διαδικασίας από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA – American Diabetes Association) προτάθηκε η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Τιμή άνω των 126mg% (7mmol γλυκόζης) είναι διαγνωστική ΣΔ. Με την απλούστευση αυτή όμως δεν είναι δυνατός ο εντοπισμός ατόμων με IGT. Προτάθηκε ο χαρακτηρισμός ατόμων με τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας 110-126mg% ως IFG (Impaired Fasting Glucose – Διαταραχή στη Γλυκόζη Νηστείας) και υποστηρίχθηκε ότι τα άτομα με IFG θα αντιστοιχούσαν με τα IGT άτομα. Εντούτοις μετά από OGTT επί ατόμων με IFG φάνηκε ότι μόνο το 50% περίπου των IFG είναι και IGT, ενώ 25% περίπου είναι μη διαβητικοί και 25% διαβητικοί. Κατόπιν αυτού συνί-

σταται στα άτομα που διαγιγνώσκονται ως IFG να περνούν τη δοκιμασία OGTT με την οποία τίθεται και η τελική διάγνωση.

Στο πλαίσιο των απλουστεύσεων αυτών η ATP III για να αποφύγει την OGTT χρησιμοποιεί ως ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του ΔΣ την τιμή γλυκόζης νηστείας άνω των 110mg% (6mmol) έστω και αν υπάρχει κίνδυνος να συμπεριληφθεί σ' αυτούς που πληρούν τα κριτήρια και αριθμός ατόμων χωρίς διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Η κατ' αυτόν τον τρόπο πιθανή υπερδιάγνωση του ΔΣ δεν θεωρείται ανεπιθύμητη αφού θα ενεργοποιήσει θεραπευτικές ενέργειες για την προστασία από τους άλλους παράγοντες κινδύνου που αναγκαία συνυπάρχουν για να τεθεί η διάγνωση. Το ΔΣ συνδέεται με αυξημένη συχνότητα καρδιοαγγειακών επιπλοκών που αποδίδονται στους παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται σ' αυτό αλλά, πιθανώς κατά ένα βαθμό, και στην υποκείμενη ΑΙ που σχεδόν πάντα συνυπάρχει και συνδέει πιθανότατα και τους παράγοντες κινδύνου σε ομάδα όπως αυτή εμφανίζεται στο ΔΣ.

Είναι φανερό ότι είναι αναγκαία τα θεραπευτικά μέτρα σε άτομα με IGT τόσο για την ανακοπή της πορείας προς ΣΔτ2 όσο και για την πρόληψη της αυξημένης σε συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου.

Για την ανακοπή της πορείας προς ΣΔ απαραίτητη είναι η διόρθωση της υποκείμενης ΑΙ. Η διόρθωση της παχυσαρκίας, που συνηθέστατα συνοδεύει τα άτομα με IGT, είναι αναγκαία αφού η παχυσαρκία θεωρείται άμεσα συνδεδεμένη με την ΑΙ. Η δίαιτα και η σωματική άσκηση θεωρούνται επιβαλλόμενα θεραπευτικά μέτρα. Η δίαιτα πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να επιφέρει αρνητικό ισοζύγιο θερμίδων και να είναι με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος. Από το σύνολο των θερμίδων που θα προσλαμβάνονται, το 50-60% πρέπει να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 10-20% από λευκώματα και όχι πάνω από 30% από λίπος. Το λίπος πρέπει να επιμερίζεται σε τουλάχιστον 10% μονοακόρεστο (ελαιόλαδο), περίπου 10% πολυακόρεστο (σπορέλαιο) και όχι άνω των 10% κεκορεσμένο (ζωικό λίπος). Συνίσταται η άφθονη πρόσληψη φυτικών ινών, 40g, από τις οποίες τα 20g να είναι ευδιάλυτες - περιέχονται στα λαχανικά, στα φρούτα, στα όσπρια, ο περιορισμός στο αλάτι και η μικρή κατανάλωση οιοπνεύματος. Η σύνθεση ενός τέτοιου διαπολογίου είναι εύκολη μέσα στο

πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής. Ένα ικανοποιητικό αρνητικό ισοζύγιο θερμίδων, για τη διόρθωση της παχυσαρκίας, επιτυγχάνεται όταν οι προσλαμβανόμενες θερμίδες είναι κατά 500 λιγότερες από τις ημερήσιες ανάγκες που καθορίζονται από τον βασικό μεταβολισμό και τις θερμίδες που αναλίσκονται κατά την άσκηση.

Η σωματική άσκηση είναι αναγκαία, όχι μόνο γιατί συμβάλλει στην απώλεια θερμίδων και επομένως και βάρους, αλλά κυρίως γιατί άμεσα ευαισθητοποιεί τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης, μειώνει δηλαδή την ΑΙ. Συνιστάται καθημερινή άσκηση, κατά προτίμηση αερόβιος (ιστονική), υπό μορφή ταχέως βαδίσματος (20-30 λεπτά πρωί και βράδυ).

Φάρμακα που συμβάλλουν στην απώλεια βάρους μπορεί να χορηγηθούν. Η Ορλιστάτη (Xenical) παρεμποδίζει στο έντερο τη διάσπαση των λιπών και την απορρόφηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διάσπαση. Κατά τη λήψη Ορλιστάτης είναι αναγκαία και η δίαιτα και ιδιαίτερα ο περιορισμός των λιπών, όχι μόνο διότι έτσι περιορίζεται η πρόσληψη θερμίδων, αλλά και διότι η παραμονή λιπών στο έντερο προκαλεί εξαιρετικά ενοχλητικές λιπαρές διάρροιες. Η απώλεια βάρους με την Ορλιστάτη είναι μικρή, 2-2.5kg, αλλά και μία τόσο μικρή απώλεια είναι ικανή να βελτιώσει την ΑΙ καθώς και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται στο ΔΣ που συνοδεύει τα άτομα με IGT.

Ικανοποιητικότερη συμβολή στην απώλεια βάρους παρέχει η Σιμπουτραμίνη (Reductil). Η απώλεια βάρους με Σιμπουτραμίνη μπορεί να φτάσει σε 5-10% του βάρους σώματος και το 10% θεωρείται εξαιρετικά ικανοποιητικό για τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου του Δυσμεταβολικού Συνδρόμου και ιδιαίτερα της ΑΙ.

Η Σιμπουτραμίνη δρα κεντρικά στον υποθάλαμο εμφανίζει νοραδρενεργική και σεροτονινική δράση. Παρεμποδίζει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και προκαλεί πρώιμο κορεσμό ενώ με τη μη επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης αυξάνει τη θερμογένεση. Έτσι περιορίζεται η πρόσληψη θερμίδων με τον κορεσμό και αυξάνει η κατανάλωση με τη θερμογένεση. Η νοραδρε-

νεργική δράση μπορεί να προκαλέσει μικρή αύξηση της ΑΠ και του αριθμού των σφύξεων. Προκειμένου περί ατόμων με IGT και ΔΣ, όπου μπορεί να συνυπάρχει υπέρταση, η χορήγηση Σιμπουτραμίνης δεν ενδείκνυται αν δεν ρυθμιστεί προηγουμένως η ΑΠ και γενικά η χορήγηση πρέπει να συνδυάζεται με προσεκτική παρακολούθηση της ΑΠ. Εντούτοις φαίνεται ότι αν με τη χορήγηση Σιμπουτραμίνης μειωθεί το βάρος μειώνεται και η ΑΠ ακόμη και αν αυτή έχει αυξηθεί αρχικά κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Η παρουσία ΑΙ στα άτομα με IGT θέτει το ζήτημα της χορήγησης και φαρμάκων που μειώνουν την ΑΙ, για την αποτροπή της εξέλιξης προς ΣΔτ2.

Τα φάρμακα αυτά είναι η διγουανίδη Μετφορμίνη (Glucophage) και οι θειαζολιδινεδιόνες (TZD) Πιογλιταζόνη (Actos) και Ροσιγλιταζόνη (Avandia). Η Μετφορμίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης η οποία είναι αυξημένη λόγω της ΑΙ. Η ΑΙ στο ηπατικό κύτταρο δημιουργεί συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης με αποτέλεσμα την γλυκογονόλυση και τη νεογλυκογένεση. Η Μετφορμίνη αναστέλλει αυτές τις διαδικασίες με αποτέλεσμα την μείωση της γλυκόζης, κυρίως τις πρωινές ώρες, αφού η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι ιδιαίτερα αυξημένη τη νύχτα λόγω της παρατεινόμενης νηστείας.

Οι TZD είναι φάρμακα που διεγείρουν τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR $\gamma$  και μέσω της διέγερσης αυτής μειώνουν την ΑΙ. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης με τον οποίο μειώνουν την ΑΙ δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι διαφοροποιούν τον λιπώδη ιστό μειώνοντας το σπλαχνικό λίπος και αυξάνοντας το περιφερικό. Η μείωση του σπλαχνικού λίπους οδηγεί στη μείωση των εκκρινόμενων κυτοκινών, που προκαλούν ΑΙ κυρίως στο επίπεδο των λιποκυττάρων, και παράλληλα αύξηση της αδιονεκτικής που ευαισθητοποιεί τα λιποκύτταρα προς την ινσουλίνη. Αποτέλεσμα των διαδικασιών αυτών είναι η μείωση των απελευθερωμένων από τα λιποκύτταρα λιπαρών οξέων. Όταν αυτό συμβεί τα ελεύθερα λιπαρά οξέα δεν συσσωρεύονται πλέον στα μιτοχόνδρια των μυών και δεν παρεμποδίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Ευαισθητοποιούν δηλαδή κατ' αυτόν τον τρόπο οι TZD τα μυϊκά κύτταρα στη δράση της ινσουλίνης μειώνοντας την ΑΙ. Υπάρχει και η άποψη σύμφωνα με την οποία η διέγερση των PPAR $\gamma$  οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των GLUT-4 των μυϊκών



κυττάρων με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απόσυρση της γλυκόζης με την ήδη υπάρχουσα ινσουλίνη, δηλαδή την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη μείωση της ΑΙ.

Σε προοπτικές μελέτες έγιναν προσπάθειες ανακοπής της εξέλιξης προς ΣΔτ2 των IGT με δίαιτα άσκηση, Μετφορμίνη, και μία TZD την Τρογλιταζόνη. Τα καλύτερα αποτελέσματα απέδωσε η δίαιτα και άσκηση. Η Μετφορμίνη είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα αλλά κατώτερα από εκείνα της δίαιτας και άσκησης. Η Τρογλιταζόνη απέδωσε αποτελέσματα που φάνηκε ότι υπερέιχαν της Μετφορμίνης αλλά η μελέτη διακόπηκε διότι η Τρογλιταζόνη απεδείχθηκε τοξική για τα ηπατικά κύτταρα και αποσύρθηκε από την κυκλοφορία. Η ηπατοτοξική δράση φαίνεται ότι δεν υφίσταται στις άλλες δύο νεώτερες TZD.

Με τον ίδιο στόχο, την ανακοπή της εξέλιξης προς ΣΔτ2, δοκιμάστηκε στα άτομα με IGT κι ένα άλλο φάρμακο, η Ακαρβόζη (Glucobay). Οι πολυσακχαρίτες για να απορροφηθούν στο έντερο διασπώνται σε δισακχαρίτες και στη συνέχεια σε γλυκόζη. Η διάσπαση των δισακχαριτών γίνεται με τη βοήθεια ενζύμων των α-γλυκοσιδασών. Η Ακαρβόζη συνδέεται με τους δισακχαρίτες και καταλαμβάνει τη θέση των α-γλυκοσιδασών με αποτέλεσμα να καθυστερεί η απορρόφηση γλυκόζης στο έντερο. Κατ' αυτόν τον τρόπο αμβλύνεται η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα μεταγευματικά και περιορίζονται έτσι οι απαιτήσεις στην ινσουλίνη. Επιτυχάνεται δηλαδή έμμεσα μείωση της ΑΙ. Με τη χορήγηση Ακαρβόζης αναστάληκε σε σημαντικό βαθμό η εξέλιξη των περιπτώσεων IGT προς ΣΔτ2, όχι όμως τόσο όσο με τη δίαιτα και την άσκηση.

Κατόπιν αυτών στις περιπτώσεις με IGT δεν παρέχεται η ένδειξη χορήγησης Μετφορμίνης, TZD ή Ακαρβόζης αλλά συνιστάται δίαιτα και άσκηση και ενδεχομένως Ορλιστάτη ή Σιμπουτραμίνη.

Εντούτοις στην ομάδα των ατόμων με IGT που χορηγήθηκε Ακαρβόζη παρατηρήθηκε μια σημαντικότερη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η παρατήρηση όμως δεν περιελαμβανόταν στους αρχικούς στόχους της προοπτικής μελέτης και απαιτείται επανάληψή της με κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να τεκμηριωθεί η σημαντικότερη αυτή παρατήρηση. Επιπλέον είναι εξαιρετικής

σημασίας η απάντηση στο ερώτημα που αφορά τον μηχανισμό με τον οποίο επιτεύχθηκε η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και συγκεκριμένα αν αυτή επήλθε μέσω της μείωσης της ΑΙ, που έμμεσα συμβαίνει με τη χορήγηση της Ακαρβόζης, ή λόγω της βελτίωσης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας που επιτυγχάνεται με αυτήν, αφού η μεταγευματική υπεργλυκαιμία θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη για την πρόκληση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Στα ερωτήματα αυτά αναμένεται να δώσουν απάντηση εκτελούμενες προοπτικές μελέτες επί ατόμων με IGT στα οποία χορηγούνται αφενός οι ευαισθητοποιητές στη δράση της ινσουλίνης TZD με στόχο τη μείωση της ΑΙ και κατ' αυτόν τον τρόπο μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, και αφετέρου η χορήγηση του ινσουλινοεκκριπικού φαρμάκου Νατεγλινίδη (Starlix) το οποίο έχει σημαντική επίδραση στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η Νατεγλινίδη ανήκει στην ομάδα των Μεγλιτινιδών όπως και Ρεπαγλινίδη (Novo Norm).

Η Νατεγλινίδη είναι παράγωγο του αμινοξέος φαινυλαλανίνη και ο ακριβής ινσουλινοεκκριπικός της μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Φαίνεται ότι δρα επί των διαύλων K του β-κυττάρου τους οποίους κλείνει, όπως και το ATP που παράγεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, και έτσι ενεργοποιείται ο ινσουλινοεκκριπικός μηχανισμός. Η ινσουλινοεκκριπική της δράση εμφανίζεται ταχύτατα και η διάρκεια έκκρισης ινσουλίνης είναι μικρή –τρεις ώρες περίπου– με αποτέλεσμα όταν χορηγείται προ του γεύματος να περιορίζει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η ταχεία έκκριση ινσουλίνης μετά από χορήγηση Νατεγλινίδης μιμείται την α' φάση έκκρισης ινσουλίνης η οποία θεωρείται ότι εκπίπτει επί ΣΔτ2. Η δράση αυτή είναι πολύ ενδιαφέρουσα και σε σχέση με την άποψη που θεωρεί την έκπτωση της α' φάσης έκκρισης ινσουλίνης ως αρχικό φαινόμενο στην πορεία προς ΣΔτ2, και την ΑΙ ως επόμενο φαινόμενο. Αν αυτό συμβαίνει τότε η χορήγηση Νατεγλινίδης στα άτομα με IGT θα έχει ως αποτέλεσμα αφενός τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, μέσω μείωσης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, αλλά και μέσω της μείωσης της ΑΙ –μειώσεις που μπορεί να είναι αλληλένδετες– και αφετέρου μείωση των περιπτώσεων που εξελίσσονται σε ΣΔτ2 λόγω αποκατάστασης της α' φάσης έκκρισης, που η έλλειψή της οδηγεί σε ΑΙ.

Επί ΣΔτ2 ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας θεωρείται απαραίτητος.

Στον ΣΔτ2 επίπεδα γλυκόζης μετά από νηστεία ανώτερα των 126mg%, όπως επίσης και μετά το γεύμα ανώτερα των 160mg%, θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής αμφιβλοπρωτεϊδοπάθειας, μιας σοβαρότατης επιπλοκής τύπου μικροαγγειοπάθειας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Ανάλογος κίνδυνος υφίσταται για την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, επιπλοκής επίσης μικροαγγειοπαθητικού τύπου, η οποία καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια, αφού προηγηθεί μικρο- και μακρολευκωματινουρία με νεφρωσικό σύνδρομο και υπέρταση.

Η υπέρταση συμβάλλει στην εμφάνιση με αυξημένη συχνότητα στον ΣΔτ2 των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αν η υπέρταση προηγείται, μέσα στο πλαίσιο του ΔΣ που συνηθέστατα συνοδεύει τον ΣΔτ2 των μικροαγγειοπαθητικών επεισοδίων, τότε αποτελεί άκρως επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά και της αμφιβλοπρωτεϊδοπαθείας.

Η μικρολευκωματινουρία –λευκωματίνη μεταξύ των 30mg και 300mg στα ούρα ενός εικοσιπετάωρου– ενώ στον ΣΔτ1 αποτελεί βέβαιο δείκτη εξέλιξης προς διαβητική νεφροπάθεια, στον ΣΔτ2 αποτελεί δείκτη πρώιμης θνησιμότητας που οφείλεται σε γενικευμένη αγγειοπάθεια και πιθανώς και δείκτη, όχι όμως με βεβαιότητα, εξέλιξης προς διαβητική νεφροπάθεια.

Η παρουσία μικρολευκωματινουρίας επιβάλλει την ρύθμιση της ΑΠ οπωσδήποτε κάτω των 130/85mmHg και ενδεχομένως και κάτω των 120/80 για την προστασία κατά την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας προστατεύει και από την εμφάνιση της διαβητικής νευροπάθειας.

Ισχυρότατα στοιχεία που δείχνουν ότι η ρύθμιση της γλυκόζης προσφέρει προστασία από την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών προσέφεραν δύο σημαντικότερες προοπτικές μελέτες παρέμβασης

η αμερικανική DCCT (Diabetes Complication Control Study) στους διαβητικούς με ΣΔτ1 και η αγγλική UKPDS (United Kingdom Prevention Diabetes Study) στους διαβητικούς με ΣΔτ2.

Και στις δύο μελέτες όμως δεν φάνηκε επίπτωση της ρύθμισης στη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών επιπλοκών, όμως η ρύθμιση δεν ήταν πολύ ικανοποιητική. Στην DCCT μόνον 5% των διαβητικών είχε γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) κάτω από 6%, ενώ στην UKPDS ο μέσος όρος της HbA1C ήταν 7%. Αν ληφθεί υπόψιν ότι τα άτομα με IGT έχουν μεταγευματικό σάκχαρο από 140 έως 200mg%, που σε σημαντικό ποσοστό αντιστοιχεί σε σάκχαρο νηστείας 100-125, και εμφανίζουν διπλάσιο ποσοστό εμφραγμάτων από τον γενικό πληθυσμό, τότε τα επιδιωκόμενα επίπεδα γλυκόζης για την αποτροπή των εμφραγμάτων πρέπει να είναι επί νηστείας κάτω των 110mg% και μεταγευματικά κάτω των 140mg%, παρόλο που αυτό δεν έχει δειχθεί με προοπτικές μελέτες παρέμβασης.

Εξάλλου και στις δύο μελέτες και ιδιαίτερα στην UKPDS που περιλάμβανε διαβητικούς με ΣΔτ2 δεν είχε ληφθεί πρόνοια για την αντιμετώπιση της υφιστάμενης ΑΙ. Εντούτοις σε μία μικρή ομάδα ασθενών της UKPDS στους οποίους χορηγήθηκε για τη ρύθμιση της γλυκόζης Μετφορμίνη, που μειώνει την ΑΙ, παρατηρήθηκε και μείωση των θανάτων και μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επιπλέον μείωση της ΑΠ σε μία ομάδα της UKPDS απέφερε μείωση των θανάτων και μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Τέλος μια μελέτη στο Νοσοκομείο Steno της Δανίας έδειξε ότι η ρύθμιση της γλυκόζης σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας (LDL) και των παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνει το ΔΣ, και ιδιαίτερα της ΑΠ, απέφερε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα πιο πάνω, ως στόχοι για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 πρέπει να θεωρούνται η γλυκόζη νηστείας να μην ξεπερνά τα 126mg% και αν είναι δυνατόν να είναι κάτω των 110 και με ακόμη αυστηρότερες προ-

διαγραφές κάτω των 100, η μεταγευματική γλυκόζη –δύο ώρες μετά το γεύμα– κάτω των 160mg% –οπωσδήποτε κάτω των 180 κατά την American Diabetes Association - ADA– και αν είναι δυνατόν κάτω των 140 ή με ακόμη αυστηρότερες προδιαγραφές κάτω των 135 και η HbA1C κάτω των 6.5% και αν είναι δυνατόν κάτω των 6%.

Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί επιβάλλεται δίαιτα και άσκηση όπως στους IGT και επί παχυσαρκίας η προσθήκη φαρμάκων που βοηθούν στη μείωση του βάρους, με προσοχή όμως στη ρύθμιση της ΑΠ όταν χορηγείται Σιμπουτραμίνη.

Αν οι στόχοι δεν επιτευχθούν μετά από αναμονή ενός τριμήνου, με δίαιτα και άσκηση, χορηγείται Μετορμίνη σε δόση δύο δισκίων που μπορούν να αυξηθούν και σε τρία ημερησίως.

Επειδή η Μετορμίνη προάγει την αναερόβιο διάσπαση της γλυκόζης παράγεται σε περίσσεια γαλακτικό οξύ και γι' αυτό, λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, που είναι άκρως επικίνδυνη, αντενδείκνυται σε ηλικιωμένα άτομα καθώς και όταν συνυπάρχει ηπατική, νεφρική, καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Στις περιπτώσεις αυτές αντί της Μετορμίνης χορηγείται μία TZD, Ροσιγλιταζόνη ή Πιογλιταζόνη. Η δράση των TZD εμφανίζεται μετά από ένα μήνα τουλάχιστον, χρόνος που χρειάζεται για τον μετασχηματισμό του λιπώδους ιστού από σπλαχνικό σε περιφερικό. Οι TZD προκαλούν αύξηση του βάρους λόγω κατακράτησης υγρών αλλά και λόγω της πραγματικής αύξησης του περιφερικού λιπώδους ιστού. Λόγω της κατακράτησης υγρών αντενδείκνυται επί καρδιακής ανεπάρκειας. Οι TZD μπορούν όχι μόνο να αντικαταστήσουν τη Μετορμίνη όταν υπάρχουν αντενδείξεις για την χορήγησή της, αλλά και να συνδυαστούν με αυτήν όταν παρά την εξάντληση της δόσης της Μετορμίνης δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι της ευγλυκαιμίας.

Λόγω της ισχυρής δράσης των TZD στο επίπεδο των μυών για τη μείωση της ΑΙ ενώ η Μετορμίνη δρα μειώνοντας την ΑΙ στο επίπεδο του ήπατος, συνίσταται ο συνδυασμός Μετορμίνης και μιας TZD. Στον συνδυασμό χορη-

γούνται μικρότερες δόσεις και των δύο φαρμάκων και έτσι μειώνονται και οι πιθανότητες παρενεργειών ιδιαίτερα από την Μετφορμίνη.

Η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μειώνει την ΑΙ, ιδιαίτερα στους παχύσαρκους και οδηγεί στη μείωση της υπερινσουλιναιμίας με αποτέλεσμα εκτός από τη διόρθωση της υπερηλυκαϊμίας και την ενδεχόμενη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών μέσω της διόρθωσης των παραγόντων κινδύνου του ΔΣ. Επίπλέον η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη, λόγω μείωσης της ΑΙ, περιορίζει τη δραστηριότητα του β-κυττάρου και αυξάνει τον χρόνο ικανοποιητικής λειτουργίας του απομακρύνοντας τη στιγμή της «εξάντλησής» του.

Αν με τη χρήση των φαρμάκων που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης δεν επιτευχθούν οι στόχοι, είτε από την αρχή, πρωτοπαθής αστοχία, είτε μετά από ένα χρονικό διάστημα εφαρμογής, δευτεροπαθής αστοχία, αυτό σημαίνει ότι η εκκρινόμενη ινσουλίνη δεν επαρκεί για την ικανοποιητική απόσυρση της γλυκόζης και απαιτείται αύξησή της με τη χρήση ινσουλινоекκρητικών φαρμάκων.

Η χρήση μιας ινσουλινоекκρητικής Μεγλιπιδίης, όπως η Νατεγλινίδη ή η Ρεπαγλινίδη, ενδείκνυται ιδιαίτερα όταν η υπερηλυκαϊμία εκδηλώνεται μεταγευματικά. Η χορήγηση μιας Μεγλιπιδίης προ του γεύματος οδηγεί στην αύξηση της εκκρινόμενης ινσουλίνης μόνο στη χρονική περίοδο που αυτή χρειάζεται και περιορίζει τη «σπατάλη» ινσουλίνης και την άσκοπη υπερλειτουργία του β-κυττάρου. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες υποηλυκαϊμίες οι οποίες θα εμφανίζονταν αν η έκκριση ινσουλίνης συνεχιζόταν και σε περιόδους που η γλυκόζη δεν είναι αυξημένη, όπως στην προγευματική περίοδο.

Η Νατεγλινίδη προκαλεί έκκριση ινσουλίνης σε 15 λεπτά περίπου και η Ρεπαγλινίδη σε 20 λεπτά και η διάρκεια έκκρισης με τη Νατεγλινίδη είναι τρεις ώρες και με την Ρεπαγλινίδη τέσσερις. Κατά συνέπεια, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται αμέσως πριν από κάθε γεύμα, τρία γεύματα συνήθως και αν κάποιο γεύμα παραλείπεται πρέπει να παραλείπεται και το φάρμακο που αντιστοιχεί στο γεύμα αυτό. Οι Μεγλιπιδίδες πρέπει να συνδυάζονται οπωσδή-

ποτε με ένα δισκίο Μετφορμίνης το βράδυ ώστε να παρεμποδίζεται η νυκτερινή νεογλυκογένεση και να αποφεύγονται οι πρωινές υπεργλυκαιμίες, ενώ η χορήγηση και το πρωί Μετφορμίνης με σκοπό την πλήρη κάλυψη καθ' όλο το εικοσιτετράωρο του σκέλους της ΑΙ ιδιαίτερα στους παχύσαρκους με ΣΔτ2 μπορεί να χρειάζεται.

Στους μη παχύσαρκους με ΣΔτ2 οι Μεγλιπινίδες ενδείκνυται να χορηγούνται από την αρχή, εφόσον είναι εγκατεστημένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, διότι στις περιπτώσεις αυτές η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης είναι δεδομένη και μάλιστα είναι μειωμένη λόγω έκπτωσης της α' φάσης έκκρισης, την οποία υποκαθιστούν οι Μεγλιπινίδες με την ταχεία ινσουλινοεκκριτική τους δράση. Και στις περιπτώσεις αυτές η συγχορήγηση Μετφορμίνης υποβοηθά στην επίτευξη των ευγλυκαιμικών στόχων.

Σε περίπτωση πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αστοχίας των Μεγλιπινιδών και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις γενικευμένης υπεργλυκαιμίας και όχι μόνον μεταγευματικής ενδείκνυται οι σουλφονουλourίες.

Στα β-κύτταρα υπάρχουν υποδοχείς των σουλφονουλουριών (Sulfonyluria Receptors SUR-1) επί των οποίων προσδένονται οι σουλφονουλourίες και προκαλούν κλείσιμο των διαύλων K, των Kir6 (K inward rectifier). Ενώ οι Kir6 κλείνουν με τη δράση της ΑΤΡάσης, η οποία ενεργοποιείται με την παρουσία ΑΤΡ, που παράγεται όταν υπάρχει γλυκόζη και μεταβολίζεται, μπορούν να κλείσουν και με την πρόσδεση σουλφονουλουριών επί των SUR-1 ανεξάρτητα από την παρουσία γλυκόζης. Και αφού το κλείσιμο των Kir6 οδηγεί στην εκπόλωση των β-κυττάρων, τη μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης και τη διάνοϊξη των διαύλων Ca, με αποτέλεσμα την είσοδο Ca στο β-κύτταρο, τη σύσπαση των κυστιδίων ινσουλίνης και την έκκρισή της, οι σουλφονουλourίες μπορούν να προκαλούν έκκριση ινσουλίνης και επί απουσίας γλυκόζης με αποτέλεσμα υπογλυκαιμίες.

Οι SUR-1 έχουν δύο τμήματα ένα βενζαμιδικό και ένα σουλφονουλουρικό. Οι σουλφονουλourίες Γλιβενκλαμιδη (Daonil) και Γλιμεπιριδη (Solosa) διαθέτουν σουλφονουλουρικό και βενζαμιδικό τμήμα και η σύνδεσή τους με τον

SUR-1 είναι ισχυρή και παρατεταμένη με αποτέλεσμα την παρατεταμένη ινσουλινοέκκριση και τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Λόγω της παρατεταμένης ινσουλινοέκκρισης οι δύο αυτές σουλφονουλορίες χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Για να αποφευχθούν υπογλυκαιμίες η Γλιμεπιρίδη μάλιστα συνίσταται να δίνεται σε χαμηλότερη δοσολογία, η οποία όμως δεν επιτυγχάνει την απαιτούμενη ευγλυκαιμία, ενώ η αύξηση της δοσολογίας προκαλεί σημαντικές υπογλυκαιμίες όπως και η Γλιβενκλαμίδη η οποία κάνει την ισχυρότερη και πιο παρατεταμένη πρόσδεση με αποτέλεσμα ισχυρές και παρατεταμένες υπογλυκαιμίες.

Αντίθετα η σουλφονουλορία Γλικλαζίδη (Diamicon) διαθέτει μόνο το σουλφονουλορικό τμήμα με αποτέλεσμα ασθενέστερη πρόσδεση με τον SUR-1. Έτσι η χορήγηση της Γλικλαζίδης πρέπει να γίνεται δύο φορές ημερησίως και οι υπογλυκαιμίες είναι σπανιότερες και ασθενέστερες. Για να επεκταθεί η δράση σε όλο το εικοσιτετράωρο με εφάπαξ χορήγηση Γλικλαζίδης χορηγείται με τη μορφή δισκίων MR (Modified Release). Στη μορφή αυτή η δραστική ουσία απελευθερώνεται βραδέως στο έντερο με αποτέλεσμα να προσεγγίζουν το β-κύτταρο μικρές ποσότητες Γλικλαζίδης καθ' όλο το εικοσιτετράωρο.

Η συγχορήγηση των σουλφονουλοριών με φάρμακα που μειώνουν την ΑΙ βελτιώνει την ευγλυκαιμική απόδοσή τους. Εντούτοις σε ομάδα ασθενών που μετείχαν στην UKPDS και χορηγήθηκε ο συνδυασμός Μετφορμίνης και Γλιβενκλαμίδης παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός θανάτων χωρίς να υπάρξουν ικανοποιητικές εξηγήσεις για το φαινόμενο. Κατόπιν αυτού τουλάχιστον ο συγκεκριμένος συνδυασμός (Normel) και μέχρις ότου διευκρινιστεί το θέμα, καλό θα είναι να αποφεύγεται.

Ο συνδυασμός TZD με σουλφονουλορίες αντί Μετφορμίνης μπορεί να έχει καλύτερη απόδοση, παρόλο που η εμπειρία επί του συνδυασμού αυτού είναι μικρότερη από εκείνες του συνδυασμού Μετφορμίνης και σουλφονουλοριών.

Επί διαβητικών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που λάμβαναν Γλιβενκλαμίδη παρατηρήθηκε επέκταση του εμφράγματος. Επί των κυτάρων του μυοκαρδίου υπάρχουν υποδοχείς σουλφονουλοριών, οι SUR-2A, οι οποίοι



διαθέτουν το βενζαμιδικό τμήμα με το οποίο συνδέεται η Γλιβενκλαμίδη, που επίσης διαθέτει το βενζαμιδικό τμήμα, όπως το διαθέτει και η Γλιμεπιρίδη καθώς και η Ρεπαγλινίδη και δεν διαθέτει και σουλφονυλουρικό όπως οι δύο άλλες σουλφονυλουρίες. Η σύνδεση προκαλεί κλείσιμο των διαύλων K και διάνοξη των διαύλων Ca. Το εισερχόμενο στα μυοκαρδιακά κύτταρα Ca προκαλεί συσπάσεις, οι οποίες είναι δυνατόν σε κύτταρα που λόγω της ισχαιμίας δεν διαθέτουν το απαραίτητο ATP –αφού δεν τροφοδοτούνται επαρκώς με γλυκόζη και οξυγόνο λόγω της ισχαιμίας– να οδηγήσουν σε νέκρωση.

Επιπλέον, υποδοχείς σουλφονυλουριών, με βενζαμιδικό τμήμα οι SUR-2B, υπάρχουν και στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων του μυοκαρδίου, τα οποία επίσης οδηγούνται σε σύσπαση όταν επί των SUR-2B δράσουν φάρμακα με βενζαμιδικό δακτύλιο και κυρίως η Γλιβενκλαμίδη. Η δράση αυτή καταργεί το preconditioning που έχουν υποστεί τα αγγεία αυτά ώστε να διατηρούνται ανοικτά επί ισχαιμικών καταστάσεων (μηχανισμός προστασίας) με αποτέλεσμα την επιβάρυνση της ισχαιμίας. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν σε προτάσεις για διακοπή των σουλφονυλουριών κατά την εγκατάσταση εμφράγματος του μυοκαρδίου και χορήγηση ινσουλίνης η οποία πρέπει να συνεχίζεται και στην μετά το έμφραγμα περίοδο. Η υπόδειξη αυτή πρέπει να εξειδικευτεί. Η χορήγηση ινσουλίνης κατά την οξεία φάση του εμφράγματος ενδείκνυται. Στη συνέχεια όμως μπορούν να χορηγηθούν ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα που δεν περιέχουν βενζαμιδικό δακτύλιο. Εκείνο όμως που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η γενικότερη προσοχή στη χορήγηση των φαρμάκων με βενζαμιδικό δακτύλιο και προ της εμφάνισης εμφράγματος αφού τα άτομα με ΣΔτ2 είναι ομάδα ψηλού κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επί πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονυλουριών χορηγείται ινσουλίνη. Κατά τη χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να εξασφαλιστεί η βασική ινσουλίνη για όλο το εικοσιτετράωρο με χορήγηση ινσουλίνης χωρίς αιχμές στη δράση της και επιπλέον ινσουλίνη που δημιουργεί αιχμές κατά τα γεύματα. Επιπλέον πρέπει να ληφθεί πρόνοια για τη μείωση της ΑΙ, ιδιαίτερα κατά τη νυχτερινή περίοδο με στόχο τη μείωση της σπλαγχνικής παραγωγής γλυκόζης με τη χορήγηση, το βράδυ, Μετφορμίνης σε συνδυασμό με την ινσουλίνη.

# ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Κείμενα των:

*Θεόδωρου Σωτηρούδη*

*Κωνσταντίνας Τζιά*

*Δημήτρη Κρεμαστινού*



# Ελεύθερες ρίζες, αντιοξειδωτικά και υγεία

Θεόδωρος Γ. Σωτηρούδης

Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών  
Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

*Η* συνεχής έκθεση στο οξυγόνο μπορεί να σβήσει το κερί της ζωής πολύ γρήγορα. (Priestley, 1775). Η προφητική αυτή παρατήρηση από τον άνθρωπο που ανακάλυψε το οξυγόνο έβαλε ουσιαστικά τα θεμέλια για τη λύση ενός προβλήματος, από τα σημαντικότερα της σύγχρονης επιστήμης: αυτό που ονομάζουμε «παράδοξο του οξυγόνου». Το O<sub>2</sub>, ένα τόσο κρίσιμο στοιχείο για τη διατήρηση της ζωής, μπορεί να γίνει κάποια στιγμή τοξικό. Για παράδειγμα, έγινε αρχικά αντιληπτό ότι έκθεση του οργανισμού σε αυξημένες συγκεντρώσεις οξυγόνου προκαλεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις για την υγεία, ενώ λίγο αργότερα αρχίσαμε να έχουμε ενδείξεις ότι οι βλαπτικές επιπτώσεις από ιοντίζουσες ακτινοβολίες ήταν παρόμοιες με αυτές της «δηλητηρίασης» από το O<sub>2</sub>. Σε άρθρο<sup>1</sup> που δημοσιεύτηκε το 1954 στο περιοδικό Science προτάθηκε για πρώτη φορά ότι ο παράγοντας που ενοποιούσε τα αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με αυτά της «δηλητηρίασης» από το O<sub>2</sub> ήταν αυτό που αποκαλούμε ελεύθερες ρίζες. Πρόσφατα, συγκεντρώνονται όλο και περισσότερα ερευνητικά δεδομένα για τη συμμετοχή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην παθογένεση πολλών ασθενειών, καθώς και για τη σχετική προ-

στατευτική δράση αντιοξειδωτικών συστατικών του οργανισμού και των τροφίμων.

## ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΙΔΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ<sup>2</sup>

Τα μόρια αποτελούνται από έναν ή περισσότερους ατομικούς πυρήνες οι οποίοι περιβάλλονται από ηλεκτρόνια τα οποία περιφέρονται γύρω από τον πυρήνα. Τα ηλεκτρόνια είναι διευθετημένα σε έναν αριθμό τροχιακών, τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικές αποστάσεις από τον πυρήνα. Στα περισσότερα μόρια τα ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε κάθε τροχιακό ζευγαρώνουν με ένα άλλο ηλεκτρόνιο. Τα δύο ηλεκτρόνια κάθε ζεύγους περιστρέφονται γύρω από τον εαυτό τους (spin) σε αντίθετες κατευθύνσεις. Τα ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια διατηρούν το μόριο σχετικά σταθερό –σε μικρότερη ενεργειακή κατάσταση– και ως εκ τούτου λιγότερο δραστικό. Όταν ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια, ιδιαίτερα αυτά που βρίσκονται στα εξωτερικά τροχιακά του ατόμου, είναι ασύζευκτα, δεν έχουν δηλαδή ζευγάρι, τότε το μόριο γίνεται ασταθές –σε μεγαλύτερη ενεργειακή κατάσταση– και συνεπώς πιο δραστικό από άλλα μόρια. Άτομα ή μόρια με ασύζευκτα ηλεκτρόνια ονομάζονται **παραμαγνητικά**, ενώ όταν δεν διαθέτουν τέτοια ηλεκτρόνια, διαμαγνητικά. Ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο έχει τεράστια έλξη στα ηλεκτρόνια γειτονικών ατόμων με αποτέλεσμα την πρόκληση χημικών αντιδράσεων μεταξύ ατόμων ή μορίων, κατά τις οποίες έχουμε μεταφορά ηλεκτρονίων. Οι αντιδράσεις αυτές λέγονται οξειδοαναγωγικές (redox). Κατά την οξείδωση έχουμε απώλεια ηλεκτρονίων, ενώ κατά την αναγωγή έχουμε απόκτηση ηλεκτρονίων από ένα άτομο. Πολύ γνωστό μας παράδειγμα οξειδοαναγωγικής αντίδρασης αποτελεί η οξείδωση των μετάλλων από το οξυγόνο της ατμόσφαιρας, το γνωστό σκούριασμα. **Ένα άτομο ή μόριο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και ανεξάρτητη παρουσία λέγεται ελεύθερη ρίζα** και συμμετέχει πολύ εύκολα σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής με γειτονικά μόρια. Κατά τις αντιδράσεις αυτές όχι μόνο μεταβάλλονται σημαντικά τα γειτονικά μόρια στόχοι, αλλά μερικές φορές μεταβιβάζονται τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια από στόχο σε στόχο, δημιουργώντας έτσι μία δεύτερη, τρίτη κ.ο.κ. ελεύθερη ρίζα υπό μορφή αλυσιδωτής αντίδρασης. Η πολύ μεγάλη βλαπτική επί-

δραση των ελευθέρων ριζών οφείλεται ακριβώς στον πολλαπλασιασμό των μεταβολών που προκαλούνται από παρόμοιες αλυσιδωτές αντιδράσεις.

Οι πλέον σημαντικές ελεύθερες ρίζες είναι μοριακά είδη με κέντρο το οξυγόνο και μερικές φορές το άζωτο ή τον άνθρακα. Το ίδιο το οξυγόνο που αναπνέουμε αποτελεί μία ελεύθερη ρίζα, αφού περιέχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε δύο διαφορετικά τροχιακά. Η μορφή όμως αυτή του  $O_2$ , που λέγεται **οξυγόνο τριπλής κατάστασης** (triplet state) και συμβολίζεται με  $^3O_2$ , δεν είναι ιδιαίτερα δραστικό. Το μοριακό όμως αυτό οξυγόνο μπορεί να ενεργοποιηθεί, έτσι ώστε τα δύο ηλεκτρόνια να βρεθούν στο ίδιο τροχιακό. Η πολύ δραστική αυτή μορφή οξυγόνου ονομάζεται οξυγόνο μονής κατάστασης (singlet state) και συμβολίζεται με  $^1O_2$ . Αν και το οξυγόνο μονής κατάστασης δεν αποτελεί ελεύθερη ρίζα, τα ηλεκτρόνιά του βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση, δηλαδή είναι πολύ δραστικά και ως εκ τούτου μπορεί να προκαλέσουν βλαπτικές αντιδράσεις παρόμοιες με αυτές των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Παρόμοιο μόριο το οποίο δεν είναι ελεύθερη ρίζα αλλά περιέχει δραστικό οξυγόνο αποτελεί και το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Συνολικά όλα τα μοριακά είδη που περιλαμβάνουν οξυγόνο, είτε είναι ελεύθερες ρίζες είτε όχι, ονομάζονται **δραστικά είδη οξυγόνου (ΔΕΟ)**. Τα κυριότερα ΔΕΟ είναι: η ρίζα σουπεροξειδίου ( $O_2^-$ ), η ρίζα υδροξυλίου (OH $\cdot$ ), η ρίζα υπεροξειδίου (ROO $\cdot$ ), το  $O_2$  απλής κατάστασης, το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) και το υποχλωριώδες οξύ (HOCl). Στα δραστικά αυτά μοριακά είδη συμπεριλαμβάνεται επίσης και η δραστική μορφή αζώτου, το μονοξειδίο του αζώτου (NO $\cdot$ ), το οποίο είναι ελεύθερη ρίζα (με τελεία συμβολίζεται η ελεύθερη ρίζα, ενώ με (-) συμβολίζεται το αρνητικό φορτίο της ρίζας και με R, ένα άτομο ή μία ομάδα ατόμων, κυρίως αλυσίδα ατόμων άνθρακα).

## ΠΩΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΜΑΣ

Ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται στον οργανισμό μας είτε από φυσιολογικές διαδικασίες του είτε από εξωτερικές πηγές.

Οι κυριότερες από τις φυσιολογικές διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών περιλαμβάνουν:

- (α) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών σουπεροξειδίου, ως παραπροϊόν ή «χημικό ατύχημα» κατά τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων των κυττάρων. Κατά τη διαδικασία αυτή ορισμένα ηλεκτρόνια ξεφεύγουν από τα μόρια που μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια στην αναπνευστική αλυσίδα και περνούν στο οξυγόνο ανάγοντάς το σε σουπεροξείδιο.
- (β) Τη φυσιολογική δράση οξειδωτικών ενζύμων όπως, οι λιποξυγονάσες, οι κυκλοοξυγονάσες, οι υπεροξειδάσες και οι αφυδρογονάσες κατά την οποία παράγονται ελεύθερες ρίζες ως παραπροϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων.
- (γ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, οι οποίες είναι και οι πλέον δραστικές, με χημικές αντιδράσεις παρουσία μεταλλικών ιόντων.
- (δ) Την παραγωγή ελεύθερων ριζών ως μέρος της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ορισμένα από τα κύτταρα του συστήματος αυτού παράγουν ελεύθερες ρίζες για να εξουδετερώσουν βακτήρια εισβολείς. Σε περιπτώσεις που η διαδικασία αυτή είναι εκτός ελέγχου, όπως συμβαίνει με τις αυτοάνοσες ασθένειες, μερικές ελεύθερες ρίζες που παράγονται προκαλούν βλάβες στα ίδια μας τα κύτταρα.

Ένας αριθμός παραγόντων που βρίσκεται εκτός του σώματός μας μπορεί επίσης να αποτελέσει πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών από τη στιγμή που θα έρθει σε επαφή με το σώμα μας. Μερικά παραδείγματα τέτοιων πηγών αποτελούν ο καπνός του τσιγάρου, οι ακτίνες-X, η υπεριώδης ακτινοβολία, διάφορες χημικές ενώσεις και φάρμακα καθώς επίσης το νέφος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (όζον, νιτροξείδια).

## ΠΩΣ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΝΟΝΤΑΙ ΤΑ ΔΕΟ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΜΑΣ. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ<sup>3</sup>

Σε κάθε βιολογικό σύστημα πρέπει να διατηρείται η ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της απομάκρυνσης των ΔΕΟ. Έχει υπολογισθεί ότι περίπου 10.000 ελεύθερες ρίζες τη μέρα «βομβαρδίζουν» κάθε κύτταρό μας. Η αύξηση των οξειδώσεων από τα ΔΕΟ οδηγεί τα κύτταρα σε μία κατάσταση που λέγεται **οξειδωτικό στρες** και είναι παράγοντας πρόκλησης ασθενειών. Λόγω της συνεχούς έκθεσης σε ΔΕΟ και για την πρόληψη του οξειδωτικού στρες, ο οργανισμός μας, όπως όλα τα φυτά και τα ζώα, έχει αναπτύξει για προστασία διάφορους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς στους οποίους παίρνουν μέρος αντιοξειδωτικές ουσίες. Γενικά χαρακτηρίζουμε ως **αντιοξειδωτική** ουσία κάθε ουσία η οποία βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το υποστρώμα που οξειδώνεται και η οποία καθυστερεί σημαντικά ή αποτρέπει την οξείδωση του υποστρώματος αυτού. Τα αντιοξειδωτικά γενικά λειτουργούν με δύο τρόπους: (1) είτε παρεμποδίζουν τη δημιουργία ΔΕΟ, (2) είτε σταματούν τη διάδοση των ελεύθερων ριζών που προκαλείται από τις αλυσιδωτές αντιδράσεις. Επίσης είναι δυνατόν η παρουσία κάποιου αντιοξειδωτικού (για παράδειγμα της βιταμίνης C) να συμβάλλει στη διατήρηση της αντιοξειδωτικής δράσης κάποιου άλλου αντιοξειδωτικού, όπως της τοκοφερόλης. Στην περίπτωση αυτή έχουμε συνεργατική δράση των δύο αντιοξειδωτικών και λέμε ότι η βιταμίνη C έχει **συν-αντιοξειδωτική** δράση.

Μπορούμε επίσης να διαφοροποιήσουμε τα αντιοξειδωτικά ανάλογα με την προέλευσή τους και τη χημική τους σύσταση. Έτσι υπάρχουν ενδογενείς αντιοξειδωτικές ουσίες και αντιοξειδωτικά τα οποία προσλαμβάνει ο οργανισμός μας με την τροφή.

Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά διακρίνονται σε ουσίες: (α) μεγάλου Μοριακού Βάρους (ΜΒ) και (β) μικρού ΜΒ. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται ένζυμα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλυταθειόνης, η παραοξονάση και το πρωτεάσωμα τα οποία ελαττώνουν τη δημιουργία ΔΕΟ μέσω της απομάκρυνσης δυνητικών οξειδωτικών ή μετατρέποντας ΔΕΟ σε σχετικά σταθερές χημικές ενώσεις. Στην κατηγορία αυτή



περιλαμβάνονται επίσης διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος (αίμα) όπως η αλβουμίνη, η σερουλοπλασμίνη, η τρανσφερίνη και η ατογλοβίνη, οι οποίες δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα και ως εκ τούτου περιορίζουν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών μέσω αντιδράσεων που καταλύονται από μέταλλα. Τα μικρού ΜΒ ενδογενή αντιοξειδωτικά υποδιαιρούνται περαιτέρω σε λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά μικρά χημικά μόρια, όπως η τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε), τα καροτενοειδή, η χολερυθρίνη, ορισμένες κινόνες και πολυφαινόλες και σε υδατοδιαλυτά μόρια, όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), το ουρικό οξύ και ορισμένες πολυφαινόλες.

Τα κυριότερα αντιοξειδωτικά της διατροφής αποτελούν λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές φυτικές ενώσεις όπως η τοκοφερόλη, το β-καροτένιο, το λυκοπένιο, η βιταμίνη C, η λουτεΐνη και διάφορες πολυφαινόλες (φλαβονοειδή και άλλες ενώσεις).

## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΕΟ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Έχει γίνει πλέον επιστημονικά αποδεκτό ότι η παραβίαση της απαραίτητης οξειδοαναγωγικής ισορροπίας των κυττάρων μας προς την κατάσταση του οξειδωτικού στρες έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων ενώ επιπλέον συμμετέχει και στη διαδικασία της γήρανσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε οξείδωση των βασικών βιοχημικών συστατικών του κυττάρου, όπως τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες και το DNA με αποτέλεσμα τη μεταβολή των δομικών και λειτουργικών τους ιδιοτήτων. Ο κατάλογος των ασθενειών για τις οποίες έχουν ενοχοποιηθεί σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό τα ΔΕΟ αυξάνεται συνεχώς και περιλαμβάνει καρδιαγγειακές παθήσεις, τον καρκίνο, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, τον καταρράκτη, τον διαβήτη και διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες.

Ένα παράδειγμα παθολογικής κατάστασης στη δημιουργία της οποίας συμμετέχουν καταλυτικά τα ΔΕΟ αποτελεί η **αθηροσκλήρωση**,<sup>4</sup> η οποία αποτελεί και την κύρια αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο. Στο υποενδοθηλιακό περιβάλλον των αιμοφόρων αγγείων, τα ΔΕΟ οξειδώνουν τα σωματίδια της LDL (χαμη-

λής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη). Η LDL αποτελεί το κύριο μέσο μεταφοράς της χοληστερόλης στην κυκλοφορία και η φυσιολογική της λειτουργία είναι να μεταφέρει τη χοληστερόλη στα κύτταρα. Τα σωματίδια της LDL έχουν μία μέση διάμετρο 22 nm. Ο πυρήνας τους αποτελείται από περίπου 170 μόρια τριγλυκεριδίων και 1600 μόρια εστεροποιημένης χοληστερόλης. Η επιφανειακή τους μονοστιβάδα περιέχει περίπου 700 μόρια φωσφολιπιδίων και ένα μόριο της πρωτεΐνης αποΒ-100, η οποία είναι μία από τις μεγαλύτερες γνωστές πρωτεΐνες με 4536 αμινοξέα. Επιπλέον, τα σωματίδια της LDL περιέχουν περίπου 600 μόρια μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης καθώς επίσης και λιπόφιλα αντιοξειδωτικά μόρια, όπως η α-τοκοφερόλη (περίπου 6 μόρια/σωματίδιο LDL).

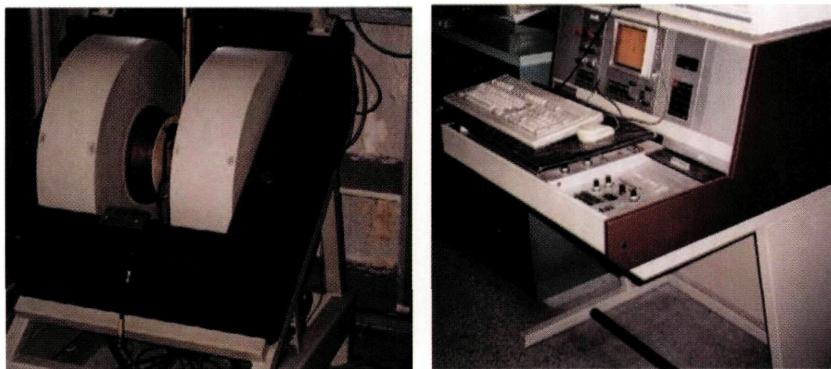
Τα ΔΕΟ αρχικά οξειδώνουν μόνο τα φωσφολιπίδια της LDL. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο και τη μετατροπή τους σε μακροφάγα κύτταρα. Στη συνέχεια έχουμε οξείδωση και της πρωτεΐνης της LDL, οπότε λέμε ότι η LDL είναι πλήρως οξειδωμένη. Η οξειδωμένη LDL μεταφέρεται στο εσωτερικό των μακροφάγων μέσω ειδικών υποδοχέων, 3-4 φορές ταχύτερα από τη μη-οξειδωμένη LDL, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων οξειδωμένης LDL μέσα στα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται έτσι σε αφρώδη κύτταρα. Καθώς τα αφρώδη κύτταρα συσσωρεύονται κάτω από το ενδοθήλιο έχουμε την έναρξη του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας, η οποία και οδηγεί περαιτέρω στην κλινική εκδήλωση της νόσου.

## ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΔΕΟ. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΠΑΡΑΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ<sup>2</sup>

Κεντρικό σημείο στη μελέτη της βιολογικής δράσης των ελευθέρων ριζών καθώς και άλλων ΔΕΟ αποτελεί η ικανότητά μας να ανιχνεύσουμε, να μετρήσουμε και να χαρακτηρίσουμε τα δραστικά αυτά μόρια. Η σπουδαιότερη και πλέον εκλεκτική από τις μεθοδολογίες μέτρησης και χαρακτηρισμού ελευθέρων ριζών είναι η **Φασματοσκοπία Ηλεκτρονικού Παραμαγνητικού Συντο-**

**νισμού** (EPR ή ESR). Η μέθοδος αυτή αποτελεί μία τεχνική μαγνητικού συντονισμού, παρόμοια με αυτήν του NMR (Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός), και ανιχνεύει μόρια ή άτομα που έχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Όπως και το πρωτόνιο, το ηλεκτρόνιο έχει σπιν. Το σπιν δίνει στο ηλεκτρόνιο μία ορισμένη μαγνητική ιδιότητα που το κάνει να συμπεριφέρεται ως μία μικρή μαγνητική ράβδος. Παρουσία ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια μπορούν να προσανατολιστούν παράλληλα ή αντιπαράλληλα με τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Αυτό δημιουργεί δύο διαφορετικά ενεργειακά επίπεδα για τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια, γεγονός που μας επιτρέπει να τα μετρήσουμε καθώς μεταφέρονται από το ένα επίπεδο στο άλλο. Έτσι, αρχικά έχουμε περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στο χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο, παράλληλο προς το μαγνητικό πεδίο, από ότι στο ανώτερο επίπεδο, αντιπαράλληλο. Αν ακτινοβολήσουμε το δείγμα με μία σταθερή συχνότητα μικροκυματικής ακτινοβολίας διεγείρουμε μερικά από τα ηλεκτρόνια του χαμηλότερου επιπέδου στο ανώτερο ενεργειακό επίπεδο. Για να γίνει η μετάπτωση αυτή θα πρέπει να έχουμε εφαρμόσει μία ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου τέτοια ώστε η διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο ενεργειακών επιπέδων να ταιριάζει ακριβώς με την ενέργεια (συχνότητα) της ακτινοβολίας των μικροκυμάτων, οπότε λέμε ότι έχουμε συντονισμό. Ο συντονισμός αυτός για ένα συγκεκριμένο παραμαγνητικό μόριο, δημιουργεί ένα σήμα απορρόφησης της ακτινοβολίας το οποίο και καταγράφεται από ειδικό φασματόμετρο, το φασματόμετρο EPR (Εικ. 1). Το EPR φάσμα για ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο είναι πολύ ευαίσθητο στο τοπικό μικροπεριβάλλον του, γεγονός που μας επιτρέπει να πάρουμε πολλές πληροφορίες για τη μοριακή ταυτότητα μιας ελεύθερης ρίζας.

Επειδή συνήθως οι ελεύθερες ρίζες, λόγω της πολύ μεγάλης δραστηριότητάς τους είναι εξαιρετικά βραχύβιες, δεν είναι δυνατόν να τις μετρήσουμε με το φασματόμετρο EPR απευθείας. Πρέπει λοιπόν κατά κάποιον τρόπο να τις σταθεροποιήσουμε. Αυτό γίνεται με την τεχνική της παγίδευσης του σπιν (spin trapping). Με τη μέθοδο αυτή, σταθεροποιούμε μία ελεύθερη ρίζα τη στιγμή που δημιουργείται αφού αυτή αντιδράσει με ένα ειδικό μόριο (παγίδα σπιν, πχ.

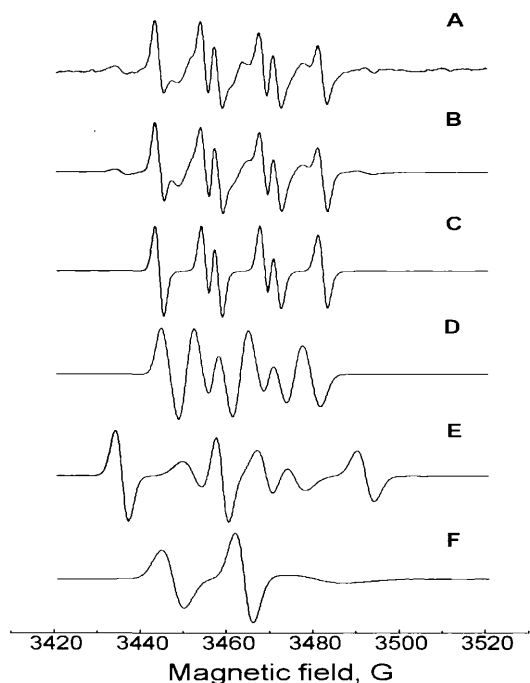


Εικ. 1: (Α) Ο μαγνήτης και (Β) η κονσόλα ελέγχου του φασματομέτρου EPR ER 200D της εταιρίας Bruker, το οποίο είναι εγκατεστημένο στο Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών

μία νιτρόνη, όπως το DMPO). Το προϊόν της αντίδρασης αυτής (ένα νιτροξείδιο) είναι μία νέα ελεύθερη ρίζα, πολύ πιο σταθερή όμως από την αρχική, γεγονός που μας επιτρέπει να τη μετρήσουμε με φασματοσκοπία EPR. Παράλληλα, το EPR φάσμα της παγιδευμένης ρίζας είναι χαρακτηριστικό της μητρικής ρίζας έτσι ώστε είναι δυνατόν όχι μόνο να ποσοτικοποιήσουμε αλλά και να διακρίνουμε μεταξύ τους ρίζες όπως τη ρίζα του σουπεροξειδίου, τη ρίζα του υδροξυλίου καθώς και διάφορες ρίζες με κέντρο τον άνθρακα.

Στο εργαστήριό μας, με βάση την τεχνολογία αυτή καταφέραμε να αναπτύξουμε μέθοδο για τη μέτρηση και ταυτοποίηση των διάφορων ελευθέρων ριζών που δημιουργούνται στο παρθένο ελαιόλαδο κατά τη διάρκεια της παρασκευής ή της αποθήκευσής του.<sup>5</sup> Οι ρίζες αυτές όταν δημιουργούνται έχουν αφενός μεν επίδραση στην ποιότητα του ελαιολάδου (τάγγισμα), αφετέρου δε μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή (Εικ. 2).

Λόγω της εκλεκτικής ικανότητας της φασματοσκοπίας EPR στην ανίχνευση και ταυτοποίηση ελευθέρων ριζών σε συνδυασμό με το πλεονέκτημα της μεθόδου να μην προσβάλλει τον μοριακό στόχο, η τεχνολογία αυτή βρήκε τα τελευταία χρόνια μεγάλη εφαρμογή σε κύτταρα, ιστούς και ολόκληρα όργανα. Στο σημείο αυτό ακριβώς έγκειται και η μεγάλη σημασία της μεθόδου αυτής στον



Εικ. 2: (A), Πειραματικό φάσμα EPR παρθένου ελαιολάδου μετά την προσθήκη σ' αυτό της παγίδας σπιν DMPO. (B), Εξομοίωση συνολικού φάσματος, (C), (D), (E) και (F) εξομοίωση φασμάτων επιμέρους ελευθέρων ριζών-υπεροξυ, αλκόξυ, άλκυλο, οξειδωμένο DMPO- που απαρτίζουν το συνολικό φάσμα.<sup>5</sup>

τομέα της υγείας. Μία μέτρηση δηλαδή δημιουργίας ελευθέρων ριζών μπορεί να γίνει γρήγορα και αποτελεσματικά όχι μόνο σε απομονωμένα βιολογικά μόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA) τα οποία έχουν υποστεί οξειδωτική βλάβη, αλλά και σε ένα ολόκληρο λειτουργικό βιολογικό σύστημα κατά τη διάρκεια οξειδωτικού στρες. Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης της τεχνολογίας EPR για απεικονιστικές εφαρμογές ανάλογες με αυτές της τεχνικής MRI (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού)<sup>6</sup> η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για διαγνωστικούς σκοπούς. Όπως με την τεχνική MRI, η τεχνική EPR είναι δυνατόν να εφαρμοστεί σήμερα, με ειδικές τροποποιήσεις, ως απεικονιστική μέθοδος. Λόγω της μικρής συγκέντρω-

σης ελευθέρων ριζών στα κύτταρα ή στους ιστούς, η απεικόνιση EPR (EPR-Imaging, EPRI) απαιτεί τη χρήση σταθερών παραμαγνητικών μορίων ή μοριακών παγίδων του σπιν, για την καταγραφή της κατανομής στον χώρο του οξυγόνου (EPR οξυμετρία) ή των ελευθέρων ριζών που παράγονται σε ιστούς και μικρά ζώα, με πιθανή εφαρμογή στο μέλλον και στον άνθρωπο.

Εναλλακτικές μέθοδοι προσδιορισμού ελευθέρων ριζών ή άλλων ΔΕΟ σπνρίζονται στη μεγάλη δραστικότητα των μοριακών αυτών ειδών. Τυπικές τεχνικές του είδους αυτού είναι μεθοδολογίες στις οποίες χρησιμοποιούμε κάποια χημική ένωση η οποία αντιδρώντας με μία ειδική ελεύθερη ρίζα ή ΔΕΟ παράγει ένα σταθερό προϊόν το οποίο και ταυτοποιείται με μία ορισμένη αναλυτική μέθοδο. Οι μέθοδοι ανίχνευσης περιλαμβάνουν μέτρηση της οπικής απορρόφησης, του φθορισμού ή της χημειοφωταύγειας του προϊόντος. Επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι χρωματογραφικού διαχωρισμού (HPLC ή GC/MS) καθώς και μέθοδοι πολαρογραφίας, ραδιομετρίας και ραδιοανοσοπροσδιορισμού.

## ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ<sup>7</sup>

Έχουν αναπτυχθεί ποικίλες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας διαφόρων βιολογικών δειγμάτων, όπως το πλάσμα ή ο ορός, το κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά, ή ζωικοί ιστοί. Οι μέθοδοι αυτοί είναι απαραίτητοι λόγω: (α) της δυσκολίας της μέτρησης κάθε αντιοξειδωτικού συστατικού ξεχωριστά και (β) των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων αντιοξειδωτικών συστατικών σε πολύπλοκα βιολογικά δείγματα. Ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής δράσης ενός δείγματος περιλαμβάνει κυρίως την ικανότητα του δείγματος να δώσει ηλεκτρόνια (ή άτομα υδρογόνου) σε ένα ειδικό ΔΕΟ ή σε κάθε δέκτη ηλεκτρονίων. Το προϊόν της αντίδρασης αυτής μετράται τελικά με μία αναλυτική μέθοδο όπως αυτές που αναφέρθηκαν στην περίπτωση προσδιορισμού των ΔΕΟ. Παρακάτω αναφέρω μερικές από τις σπουδαιότερες μεθόδους μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης.

Για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής δράσης καθαρών ενώσεων, συστατικών τροφίμων ή κυτταρικών εκχυλισμάτων χρησιμοποιείται η αντίδραση των αντιο-

ξειδωτικών με σταθερές έγχρωμες ελεύθερες ρίζες (ABTS, DPPH) η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον αποχρωματισμό τους.

Η μέθοδος ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity / Ικανότητα Απορροφητικότητας Ριζών Οξυγόνου) στηρίζεται στην ελάττωση του φθορισμού ορισμένων ουσιών (φυκοερυθρίνες) με την προσθήκη ελευθέρων ριζών. Η δράση αυτή των ελευθέρων ριζών αναστέλλεται παρουσία των αντιοξειδωτικών.

Με τη μέθοδο EPR μπορούμε να προσδιορίσουμε την αντιοξειδωτική δράση ουσιών με βάση την ελάττωση του EPR σήματος συγκεκριμένων ελευθέρων ριζών μετά την αντίδρασή τους με το αντιοξειδωτικό παρουσία μιας παγίδας σπιν.

Η μέθοδος FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power/Αντιοξειδωτική Ισχύς Αναγωγής Τρισθενούς Σιδήρου) στηρίζεται στην αναγωγή ενός συμπλόκου του τρισθενούς σιδήρου από το αντιοξειδωτικό προς ένα προϊόν με έντονο κυανού χρώμα.

Η μέθοδος TRAP (Total Peroxyl Radical-Trapping Potential/ Συνολικό Δυναμικό Παγίδευσης Ριζών Υπεροξειδίου) βασίζεται στην αντίδραση ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου με μία ουσία, τη λουμινόλη. Το προϊόν της αντίδρασης είναι μία ρίζα λουμινόλης η οποία εκπέμπει φως (χημειοφωταύγεια) το οποίο και μετράται. Παρουσία αντιοξειδωτικών, η χημειοφωταύγεια ελατώνεται.

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΕΟ

Λόγω της μεγάλης δρασικότητας και επίδρασης των ΔΕΟ στα βιολογικά συστήματα δεν είναι περιέργο το γεγονός ότι η φυσική επιλογή βρήκε τρόπους για να εκμεταλλευτεί τη δράση τους αυτή προς όφελος των οργανισμών. Έτσι, είναι γνωστό ότι ο οργανισμός μας χρησιμοποιεί το οξυγόνο για την καύση των τροφών και την παραγωγή της ενέργειας που χρειάζεται για τη λειτουργία του. Αυτό λαμβάνει χώρα μέσα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων με μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων που ονομάζεται **οξειδωτική φωσφορύλιωση**, κατά

την οποία παράγονται ΔΕΟ ως προϊόντα αναγωγής του οξυγόνου, με σκοπό την παραγωγή ATP, του μορίου δηλαδή που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση μεγάλων ποσών ενέργειας .

Οι ελεύθερες ρίζες είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού μας. Βασικό στοιχείο της άμυνας του οργανισμού έναντι παθογόνων μικροοργανισμών είναι τα **μακροφάγα κύτταρα** τα οποία κυκλοφορούν στο σώμα μας και εξουδετερώνουν βακτήρια και άλλους μικροοργανισμούς με μηχανισμό που περιλαμβάνει τη δημιουργία ΔΕΟ. Το ήπαρ χρησιμοποιεί επίσης την ελεγχόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών με σκοπό την **αποτοξίκωση**, δηλαδή τη μείωση της τοξικότητας ορισμένων ουσιών με χημικές μεταβολές που οδηγούν είτε σε ενώσεις με μικρότερη τοξικότητα είτε στην ταχύτερη απομάκρυνση τους από τον οργανισμό.

Τα ΔΕΟ παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην **κυτταρική σηματοδότηση**. Έτσι ο οργανισμός χρησιμοποιεί τη δημιουργία και απελευθέρωση ΔΕΟ για να στέλνει ρυθμιστικά σήματα είτε μέσα στα κύτταρα (ενδοκυτταρική σηματοδότηση) είτε από το ένα κύτταρο (διακυτταρική σηματοδότηση) στο άλλο με σκοπό τον έλεγχο της λειτουργίας τους.

Η χαρακτηριστική ιδιότητα των ελευθέρων ριζών, δηλαδή η μεγάλη τους δραστηριότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις τη δημιουργία κυτταρικών βλαβών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία και ιδιαίτερα στην περίπτωση του καρκίνου. Η **ραδιοθεραπεία**, αποτελεί την πλέον γνωστή μορφή θεραπείας του καρκίνου με τη βοήθεια ιοντίζουσας ακτινοβολίας (ακτίνες-Χ, ακτίνες-γ, σωματιδιακή ακτινοβολία). Η ακτινοβολήση δημιουργεί τεράστιες ποσότητες ΔΕΟ στην περιοχή των καρκινικών όγκων (ο ιστός-στόχος) τα οποία και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Λόγω όμως της μη αποτελεσματικής στόχευσης, τις περισσότερες φορές η ακτινοβολία καταστρέφει μαζί με τα καρκινικά και υγιή κύτταρα. Μία άλλη μορφή ραδιοθεραπείας χρησιμοποιεί ραδιοσημασμένα αντισώματα (**ραδιοανοσοθεραπεία**) τα οποία στοχεύουν επακριβώς μόνο πρωτεΐνες των καρκινικών κυττάρων, στα οποία και αποδεσμεύουν την απαραίτητη ακτινοβολία που θα τα καταστρέψει.



Μία άλλη μεθοδολογία με την οποία επιτυγχάνουμε θεραπευτική δράση με τη βοήθεια των ΔΕΟ αποτελεί και η **φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)**,<sup>8</sup> ο πλέον γνωστός τύπος φωτοχημειοθεραπείας, η οποία χρησιμοποιεί το υπεριώδες, ορατό και υπέρυθρο φως παράλληλα με τη χορήγηση ορισμένων χημικών ενώσεων γνωστών ως φωτοευαισθητοποιητών, όπως οι πορφυρίνες, συστατικό της αιμοσφαιρίνης. Κατά την PDT θεραπεία του καρκίνου, ο φωτοευαισθητοποιητής που εισέρχεται στα καρκινικά κύτταρα, απορροφά ενέργεια από τα φωτόνια και στη συνέχεια μεταφέρει την ενέργεια αυτή σε γειτονικά μόρια οξυγόνου δημιουργώντας έτσι οξυγόνο απλής κατάστασης (δραστικό οξυγόνο) και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Τα ΔΕΟ αυτά είναι υπεύθυνα για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Μία παρόμοια μέθοδος για τη θεραπεία του καρκίνου, ονομάζεται **πχοδυναμική θεραπεία**<sup>9</sup> και χρησιμοποιεί την ενέργεια υπερήχων, οι οποίοι κατευθύνονται στην εστία του όγκου όπου και ενεργοποιούν ορισμένα φάρμακα-πχοευαισθητοποιητές. Κατά τη διαδικασία της πχοευαισθητοποίησης παράγονται επίσης ελεύθερες ρίζες και ΔΕΟ στα οποία οφείλεται η αντικαρκινική δράση των υπερήχων.

Στο πλαίσιο της χρησιμοποίησης των ΔΕΟ για τη θεραπεία του καρκίνου έχει αρχίσει να μελετάται πρόσφατα, η χρήση κατάλληλων χημικών ενώσεων που ονομάζονται προφάρμακα (prodrugs). Οι ενώσεις αυτές, όπως το ινδολο-3-οξικό οξύ –η ένωση αυτή είναι φυτική ορμόνη– ενεργοποιούμενες κατάλληλα σε καρκινικούς στόχους από το ένζυμο υπεροξειδάση, παράγουν ελεύθερες ρίζες οι οποίες έχουν κυτταροτοξική δράση.<sup>10</sup>

## ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μία «έκρηξη» στο ενδιαφέρον για αντιοξειδωτικές χημικές ενώσεις που απομονώνονται από φυτά (**φυτοχημικά αντιοξειδωτικά**) και χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα για την ενίσχυση των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων ενός τροφίμου –χυμών, γαλακτοκομικών προϊόντων, μαργαρινών και άλλων, ή ως συμπληρώματα διατροφής και αφορούν κυρίως στη χρήση βιτα-

μίνης C, βιταμίνης E και β-καροτενίου. Στην αγορά κυκλοφορούν πολλά συμπληρώματα διατροφής και λειτουργικά τρόφιμα εμπλουτισμένα με αντιοξειδωτικά. Πολλές εταιρίες παρέχουν επίσης αντιοξειδωτικά σκευάσματα ως συμπληρώματα διατροφής τα οποία περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικά ένζυμα. Τα ένζυμα όμως αυτά δεν είναι αποτελεσματικά γιατί είναι πρωτεΐνες και ως πρωτεΐνες διασπώνται κατά τη διαδικασία της πέψης πριν απορροφηθούν από τα κύτταρά μας.

Αν και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα αντιοξειδωτικά είναι απαραίτητα συστατικά για τη διατήρηση της υγείας, δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση για το αν πρέπει να παίρνουμε αντιοξειδωτικά πρόσθετα και σε τι ποσότητα. Αν και αρχικά πιστεύαμε ότι τα αντιοξειδωτικά πρόσθετα ήταν αβλαβή, σήμερα όλο και περισσότερες επιστημονικές έρευνες τονίζουν την πιθανή τοξική τους δράση ιδιαίτερα όταν καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες και για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Για παράδειγμα, είναι γνωστό το πείραμα χημειοπροστασίας από καρκίνο του πνεύμονα που συμπεριέλαβε πολλές χιλιάδες εθελοντές Φινλανδούς καπνιστές, οι οποίοι λάμβαναν για αρκετά χρόνια ημερήσιες δόσεις β-καροτενίου μαζί με βιταμίνη E ή βιταμίνη A. Και στις δύο περιπτώσεις, προς μεγάλη έκπληξη των επιστημόνων, αντί να έχουμε προστατευτική δράση –σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η αυξημένη κατανάλωση β-καροτενίου στην τροφή συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκινογένεσης– είχαμε αυξημένο ποσοστό καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των εθελοντών.<sup>11</sup> Επιπλέον, αποδείχθηκε πρόσφατα ότι η βιταμίνη C μπορεί να προκαλέσει *in vitro* διάσπαση υδροϋπεροξειδίων λιπιδίων και δημιουργία τοξικών ενώσεων, οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA των κυττάρων.<sup>12</sup>

Λόγω της μεγάλης σημασίας των φυτοχημικών αντιοξειδωτικών για την υγεία, συστήνεται από επιστημονικούς φορείς, όπως το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, τουλάχιστον πέντε γεύματα φρούτων και λαχανικών ημερησίως.<sup>13</sup> Επειδή όμως υπάρχουν τόσα πολλά φυτοχημικά αντιοξειδωτικά και το κάθε ένα από αυτά δρα με διαφορετικό τρόπο στο σώμα, είναι ασφαλέστερο σύμφωνα με τα παραπάνω, να λαμβάνουμε το απαραίτητο «αντιοξειδωτικό δυναμικό», με εξαίρεση πιθανόν τη βιτα-

μίνη Ε, από φυσικές πηγές διατροφής και κυρίως από φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και παρθένο ελαιόλαδο, αυτό που αποκαλούμε **Μεσογειακή Δίαιτα**, εφόσον γνωρίζουμε την περιεκτικότητα του τροφίμου στα συγκεκριμένα αντιοξειδωτικά μόρια και την απαιτούμενη ημερήσια ποσότητά του που πρέπει να καταναλώσουμε.

Επειδή η κατανάλωση και' αποκλειστικότητα φυτικών τροφών δεν παρέχει ικανή ποσότητα πρωτεϊνών είναι δυνατόν, για να αποφύγουμε την κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών και λιπών, να ενισχύσουμε τη φυτική διατροφή με την κατανάλωση ενός πολύτιμου για την θρεπτική του αξία και τις ισχυρές αντιοξειδωτικές του ιδιότητες μικροφύκους που λέγεται **σπειρουλίνα**, (*Spirulina* ή *Arthrospira*) το οποίο παράγεται τελευταία σε ειδικούς βιοαντιδραστήρες στο εργαστήριο του ΕΙΕ. Η σπειρουλίνα είναι ένα μικροσκοπικό κυανοπράσινο φύκος (κυανοβακτήριο) που αναπτύσσεται σε γλυκό και θαλασσινό νερό, και χρησιμοποιείται ως τροφή εδώ και πάρα πολλά χρόνια.<sup>14</sup> Αποτελείται από πολλά κύτταρα, που σχηματίζουν μεταξύ τους νημάτια, τα οποία πολλές φορές είναι σπειροειδή –έτσι πήρε και το όνομα της– (Εικ. 3). Έχει πολλά κοινά γνωρίσματα με τα φυτά, παράγει όλες τις θρεπτικές της ουσίες με τη βοήθεια του ηλιακού φωτός και το διοξείδιο του άνθρακα της ατμόσφαιρας, χωρίς όμως να περιέχει το σκληρό κυτταρινούχο κυτταρικό τους τοίχωμα. Το γεγονός αυτό αποτελεί τεράστιο διατροφικό πλεονέκτημα γιατί έτσι διευκολύνεται η πέψη της. Το κυανοπράσινο χρώμα της οφείλεται αφενός μεν σε μία χρωσι-



Εικ. 3: Η σπειρουλίνα όπως φαίνεται με το μικροσκόπιο

κή, την πρωτεΐνη φυκοκυανίνη, που είναι και ισχυρό αντιοξειδωτικό και αφετέρου στη χλωροφύλλη, την πράσινη χρωστική ουσία των φυτών. Από διατροφικής άποψης, η σπειρουλίνα παρέχει μία εξισορροπημένη πρωτεϊνική διατροφή, με παράλληλη παρουσία ορισμένων σπάνιων απαραίτητων λιπιδίων και πολυσακχαριτών, καθώς και μία πληθώρα τροφικών ανόργανων συστατικών και βιταμινών. Αποτελεί την πλουσιότερη σε πρωτεΐνη «πράσινη τροφή» με 60-70% περιεκτικότητα, συγκεκριμένα παρέχει τα 8 απαραίτητα αμινοξέα και 10 από τα 12 μη απαραίτητα. Περιέχει 5% λιπαρά χωρίς καθόλου χοληστερόλη, ένα μεγάλο ποσοστό των οποίων βρίσκεται με τη μορφή των απαραίτητων για την υγεία ω-6 λιπαρών οξέων, κυρίως λινολεϊκού οξέος και γ-λινολενικού οξέος. Επιπλέον, η σπειρουλίνα είναι η πλουσιότερη πλήρης φυσική διατροφική πηγή στην αντιοξειδωτική προ-βιταμίνη Α (β-καροτένιο), σε βιταμίνη Β12 και σε οργανικό σίδηρο. Είναι επίσης μία καλή πηγή για τις βιταμίνες Β1, Β2, Β3, Β6 και για την αντιοξειδωτική βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη). Η διατροφή με σπειρουλίνα είναι πολύ οικονομική από πλευράς θερμίδων. Για 1 γραμμάριο πρωτεΐνης που λαμβάνουμε της σπειρουλίνας λαμβάνουμε περίπου 3,9 θερμίδες. Η σπειρουλίνα θεωρείται ένα εξαιρετικό διατροφικό προϊόν με πολύ μεγάλη πεπτικότητα (95%), ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, χωρίς καμία τοξικότητα, και με πολύτιμη συνεισφορά στη διατήρηση της υγείας και την προστασία της από τις επιβλαβείς περιβαλλοντικές επιδράσεις. Επιστημονικές έρευνες τονίζουν ιδιαίτερα τη θετική επίδραση της διατροφής με σπειρουλίνα στην αντιμετώπιση υποσιτισμού, αναιμιών, ιογενών λοιμώξεων, υπερχοληστερολαιμίας, παχυσαρκίας, καρκινογένεσης και γενικότερα στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη βελτίωση του μεταβολισμού. Δεν είναι λοιπόν υπερβολική η ονομασία της ως η «πράσινη υπερ-τροφή του μέλλοντος».

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν, αλλά δεν αποδεικνύουν αδιαμφισβήτητα, το ότι τα αντιοξειδωτικά της διατροφής προστατεύουν από μία σειρά σημαντικών ασθενειών, όπως ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, για τις οποίες ενοχοποιούνται οι ελεύθερες ρίζες. Η προστατευτική

αυτή επίδραση των αντιοξειδωτικών συνδέεται από επιδημιολογικές μελέτες κυρίως με την μεγάλη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών παρά με την πρόληψη συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών συστατικών. Αν και πολύ ενθαρρυντικά, τα δεδομένα αυτά δεν αρκούν για να συστήσουμε ανεπιφύλακτα την ευρεία χρήση αντιοξειδωτικών σκευασμάτων για την πρόληψη των ασθενειών αυτών. Είναι όμως επιθυμητό να ενθαρρύνεται η μεγάλη κατανάλωση φυτικών τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά συστατικά, η οποία και συμβάλλει στη διατήρηση της καλής υγείας. Ελπίζουμε ότι οι ερευνητικές προσπάθειες των επιστημόνων θα διευκρινίσουν στο εγγύς μέλλον τους μηχανισμούς δράσης, τις αλληλεπιδράσεις και τις ωφέλιμες επιπτώσεις των αντιοξειδωτικών διατροφικών συστατικών στη λειτουργία του οργανισμού. Χωρίς τη γνώση αυτή δεν μπορούμε παρά να επιλέγουμε μόνο με τη διαίσθησή μας το ποια αντιοξειδωτικά, σε τι ποσότητα και για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να τα λαμβάνουμε.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W., Dwyer P. and Fenn W.O., "Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common" *Science*, 119 (1954), 623-626.
2. Rosen G.M., Britigan B.E., Halpern H.J. and Pou S., *Free Radicals. Biology and Detection by Spin Trapping*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1999.
3. Vaya J. and Aviram M., Nutritional antioxidants: mechanisms of action and medical applications. *Current Medicinal Chemistry-Immunology Endocrinology and Metabolic Agents*, 1 (2001), 99-117.
4. Hevonoja T., Pentikainen M.O., Hyvonen M.T., Kovanen P.T. and Ala-Korpela M., "Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: Basis for understanding molecular changes in modified LDL", *Biochim.Biophys. Acta*, 1488 (2000), 189-210.
5. Skoutas D., Haralabopoulos D., Avramiotis S., Sotiroudis T.G. and Xenakis A., "Virgin olive oil: Free radical production studied with spin trapping EPR spectroscopy", *J. Amer. Oil. Chem. Soc.*, 78 (2001), 1121-1125.
6. He G., Samouilov A., Kuppusamy P. and Zweier J.L., "In vivo imaging of free radicals: Applications from mouse to man", *Mol. Cell. Biochem.* 234. 235 (2002), 359-367.

7. *Methods in Enzymology* (1999) Vol 299, Oxidants and Antioxidants (Part A), Packer L (ed.), Academic Press, San Diego.

8. Dolmans D.E.J.G.J., Fukumura D. and Jain R.K., "Photodynamic therapy for cancer". *Nature Reviews Cancer*, 3 (2003), 380-387.

9. Miyoshi N., Sostaric J.Z. and Riesz P., "Correlation between sonochemistry of surfactant solutions and human leukemia cell killing by ultrasound and porphyrins", *Free Rad. Biol. Med*, 34 (2003), 710-719.

10. Wardman P., "Indole-3-acetic acids and horseradish peroxidase: a new prodrug / enzyme combination for targeted cancer therapy", *Curr. Phar. Des*, 8 (2002), 1363-1374.

11. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group, "The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers", *N. Engl. J. Med*, 330 (1994), 1029-1035.

12. Lee S.H., Oe T. and Blair I.A., "Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins", *Science*, 292 (2001), 2083-2086.

13. 5-A-Day website: [www.5aday.com](http://www.5aday.com)

14. Belay A., "The potential application of spirulina (arthrospira) as a nutritional and therapeutic supplement in health management", *J. Am. Nutraceutical Assoc*, 5 (2002), 27-48.



# Λειτουργικά τρόφιμα: Τεχνολογία, προοπτικές, χρήσεις

Κωνσταντίνα Τζιά

*Αναπλ. Καθηγήτρια ΕΜΠ,  
Εργαστήριο Τεχνολογίας Τροφίμων,  
Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Ο**ι ανάγκες των καταναλωτών έχουν εξελιχθεί σήμερα σε τέτοιο βαθμό ώστε να αναζητούνται εκτός από θρεπτικά και ευχάριστα οργανοληπτικά τρόφιμα, επιπλέον και λειτουργικά με ειδικά πλεονεκτήματα για την υγεία του ανθρώπου. Στην εργασία παρουσιάζονται τα κυριότερα λειτουργικά τρόφιμα, η δράση και τα πλεονεκτήματά τους για την υγεία καθώς και η αντιμετώπιση του θέματος από τη βιομηχανία.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «**λειτουργικά τρόφιμα**» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία για να περιγράψει τρόφιμα που έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα για την υγεία του ανθρώπου. Ως λειτουργικά ορίζονται «τα επεξεργασμένα τρόφιμα που περιέχουν υλικά/ συστατικά τα οποία, εκτός από τη θρεπτική αξία που παρέχουν, επηρεάζουν θετικά ειδικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού».



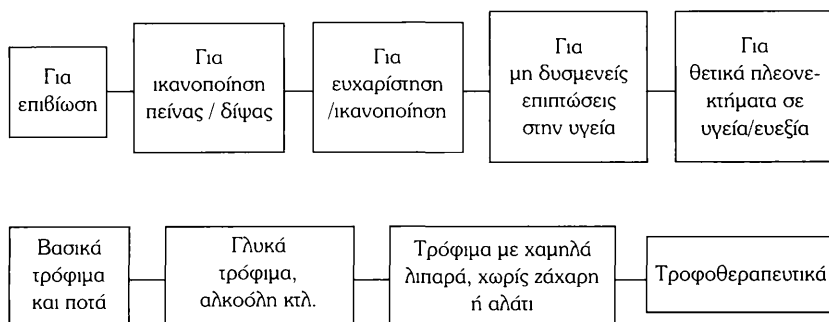
σμού» ή αλλιώς «εκείνα που προάγουν την υγεία» και παρασκευάζονται με προσθήκη συστατικών που τα ίδια τα τρόφιμα δεν περιέχουν ή με ενίσχυση των ήδη υπάρχοντων. Με άλλα λόγια λειτουργικά είναι τρόφιμα ή συστατικά τροφίμων που διαθέτουν προληπτικά ή/και προαγωγικά (ενισχυτικά) πλεονεκτήματα εκτός από τη θρεπτική τους αξία.

Η ιδέα για ειδικά τρόφιμα με σκοπό την «**προφύλαξη ή προστασία**» της υγείας δεν είναι καινούργια. Από πολύ παλιά ο άνθρωπος έκανε προσπάθειες για πρόληψη ή θεραπεία ασθενειών με τη βοήθεια φυσιολογικά ενεργών συστατικών και τροφίμων. Τα λειτουργικά τρόφιμα δεν είναι χάπια ή σκόνες, αλλά περιέχουν ή εμπλουτίζονται με συστατικά που προέρχονται από φυσικά υλικά ή που έχουν τροποποιηθεί με τεχνολογικά ή βιοτεχνολογικά μέσα. Κάποια τέτοια τρόφιμα μπορεί να αποτελούν μέρος της καθημερινής διατροφής έχοντας θετική επίδραση σε ειδικές λειτουργίες του οργανισμού, για παράδειγμα στο πεπτικό σύστημα. Η θετική τους επίδραση στον οργανισμό οφείλεται σε βιολογικά ενεργά συστατικά, τα «τροφοθεραπευτικά» (nutraceuticals), τα οποία έχουν πλεονεκτήματα για την υγεία όπως την παρεμπόδιση ή/και τη θεραπεία ασθενειών.

Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς η αποδοχή και η αγοραστική τους δύναμη στις προηγμένες χώρες. Κατ' αυτόν τον τρόπο ικανοποιούνται οι απαιτήσεις των καταναλωτών για νέα τρόφιμα που προάγουν την υγεία. Η επίδραση ορισμένων συστατικών στην υγεία έχει ήδη αποδειχθεί από ερευνητικές μελέτες. Τα κλασικά τροφοθεραπευτικά συστατικά είναι: οι βιταμίνες (Α, C, E), τα αντιοξειδωτικά (λυκοπένιο), τα ιχνοστοιχεία μετάλλων, τα πολυακόρεστα λιπαρά, οι πρωτεΐνες, τα πεπτίδια και τα αμινοξέα. Οι διαιτητικές ίνες θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στον κατάλογο εφόσον οι ευεργετικές τους δράσεις στην υγεία είναι ήδη πολύ γνωστές.

## ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗ ΣΕ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΠΟΤΑ

Οι απαιτήσεις του καταναλωτή όσον αφορούν στα τρόφιμα έχουν ιστορικά παρουσιάσει σημαντική εξέλιξη (Σχήμα 1). Αρχικά οι απαιτήσεις αφορούσαν μόνο τρόφιμα και ποτά που στόχο είχαν την επιβίωση. Στη συνέχεια εξελίχθη-



Σχήμα 1: Εξέλιξη των χαρακτηριστικών καταναλωτή για τρόφιμα και ποτά

καν σε προϊόντα με στόχο την ευχαρίστηση και ικανοποίηση, ακολούθως σε προϊόντα χωρίς δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία και κατέληξαν σε τρόφιμα και ποτά που ενισχύουν θετικά την υγεία και την καλή κατάσταση του οργανισμού πέραν των αρχικών πλεονεκτημάτων τους.

Οι καταναλωτές θεωρούν την προαγωγή της υγείας και τη λειτουργικότητα σημαντικά κριτήρια για την απόφαση αγοράς ενός τροφίμου. Επομένως, τα τρόφιμα και τα ποτά οφείλουν να ικανοποιούν τις προσδοκίες των ενημερωμένων πλέον σχετικά με την υγεία καταναλωτών. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι παραγωγοί τροφίμων και ποτών αναπτύσσουν προϊόντα με τα απαιτούμενα λειτουργικά πλεονεκτήματα, όπως τρόφιμα με χαμηλή χοληστερόλη ή τρόφιμα που παρέχουν ενέργεια, ενισχυμένα με βιταμίνες ή άλλα θρεπτικά, με προσθήκη ινών κ.ά.

Καθώς τα επιστημονικά δεδομένα για τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων και των ασθενειών πληθαίνουν, οι καταναλωτές έχουν συνειδητοποιήσει ότι η υγεία του οργανισμού μπορεί να ελεγχθεί. Το ενδιαφέρον για τρόφιμα που προάγουν την υγεία ολοένα και αυξάνεται κυρίως για τους παρακάτω λόγους:

- η λειτουργικότητα πολλών συστατικών των τροφίμων έχει επαληθευτεί από κλινικές και επιδημιολογικές έρευνες

- ▶ υπάρχει μεγαλύτερο ενδιαφέρον από τους ηλικιωμένους καταναλωτές για τα λειτουργικά τρόφιμα, με σκοπό τη βελτίωση της υγείας τους και την παράταση της ζωής τους
- ▶ οι κυβερνήσεις των χωρών και οι βιομηχανίες προσπαθούν να εφεύρουν τρόπους για μείωση των δαπανών για την υγεία και την περίθαλψη - η ενημέρωση για τη σωστή διατροφή αποδεικνύεται ως ένα νέο μέσο προς αυτή την κατεύθυνση
- ▶ τα μέσα μαζικής ενημέρωσης προσφέρουν ολοένα και περισσότερη ενημέρωση όσον αφορά την υγεία και τη διατροφή και είναι γνωστό ότι επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τους καταναλωτές
- ▶ στις ΗΠΑ όλα σχεδόν τα προϊόντα έχουν επισήμανση για τη θρεπτικότητα και έτσι είναι ευκολότερο να προσελκύσουν το ενδιαφέρον των καταναλωτών
- ▶ δίνεται περισσότερη έμφαση στην πρόληψη των ασθενειών και γίνεται ενημέρωση των καταναλωτών για πιο υγιεινή διατροφή
- ▶ υπάρχουν πλέον προϊόντα που είναι γευστικά και παράλληλα υγιεινά.

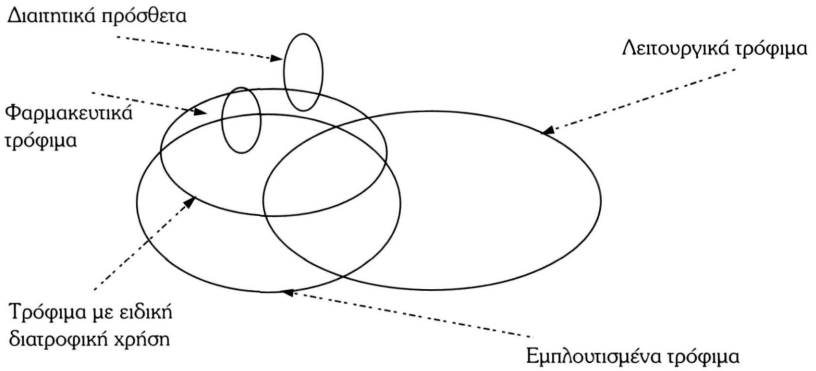
Η αποδοχή και η αγοραστική δύναμη των λειτουργικών τροφίμων αυξάνονται συνεχώς στις προηγμένες χώρες, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις σχετικά με την επίδραση των συγκεκριμένων συστατικών στην υγεία. Έτσι τα λειτουργικά τρόφιμα αναδύονται ως νέο τμήμα της αγοράς τροφίμων σε διεθνές επίπεδο, ενώ στην Ευρώπη η τάση που διαμορφώνεται στην αγορά δείχνει ότι άμεσα θα αποτελέσουν ένα δυναμικό τους κλάδο. Η αγορά παρέχει μεγάλη ποικιλία στην Ιαπωνία, όπου παράγονται ποτά με ίνες, αλλά και στην Ευρώπη, όπου παράγονται χυμοί φρούτων με ίνες, μαργαρίνες χαμηλής χοληστερόλης, προϊόντα ζαχαροπλαστικής εμπλουτισμένα με βιταμίνες, ζυμωμένα γαλακτοκομικά με προβιοτικές καλλιέργειες και τρόφιμα ενισχυμένα με θρεπτικά στοιχεία, για παράδειγμα ψωμί με φολικό οξύ, δημητριακά για πρωινό. Από την άλλη πλευρά διάφορα τροφοθεραπευτικά συστατικά απομονώνονται από παραπροϊόντα τροφίμων και διατίθενται στο εμπόριο για εμπλουτισμό των τροφίμων όπως χιτίνη, χιτοζάνη, ιχθυέλαια και πρωταμίνες από ψάρια ως αντιβακτηριακά.

Υπάρχει διαφορά μεταξύ των καταναλωτών της Ιαπωνίας και της Ευρώπης. Στην Ιαπωνία οι καταναλωτές ενδιαφέρονται για την τεχνολογία και την καινοτομία και παρόλο που δεν υπάρχει επισήμανση στο 90% των λειτουργικών τροφίμων, εκείνοι είναι ενημερωμένοι για την επίδραση των συστατικών των τροφίμων στην υγεία τους. Στην Ευρώπη μόνο το 24% των καταναλωτών είναι εξοικειωμένο με τον όρο «λειτουργικά» και μόλις το 10% με τον όρο «τροφοθεραπευτικά» τρόφιμα, ενώ γενικά υπάρχει σύγχυση με τις διάφορες ονομασίες που χρησιμοποιούνται για τα λειτουργικά τρόφιμα και επομένως φαίνεται ότι η εισαγωγή τέτοιων προϊόντων στην αγορά θα δεχθεί κριτική από τους καταναλωτές για τις συνέπειες στην υγεία τους.

### ΟΡΙΣΜΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΑΝΑ ΧΩΡΑ

Με εξαίρεση την Ιαπωνία, οι υπόλοιπες χώρες δεν έχουν μέχρι σήμερα συγκεκριμένο ορισμό για τα λειτουργικά τρόφιμα. Στην **Ιαπωνία** ως «λειτουργικά τρόφιμα» ορίζονται εκείνα που υφίστανται επεξεργασία, ώστε να εξυπηρετούν τις λειτουργίες του οργανισμού. Στις **ΗΠΑ** ως «λειτουργικά τρόφιμα» ορίζονται εκείνα που είναι υγιεινά προϊόντα και περιλαμβάνουν κάθε τροποποιημένο τρόφιμο ή συστατικό τροφίμου, που μπορεί να έχει θετική επίδραση στην υγεία, πέρα από τη θρεπτική του αξία. Ο συγκεκριμένος ορισμός είναι ευρύτερος, αφού ακόμη κι ένα συστατικό τροφίμου μπορεί να θεωρηθεί ως λειτουργικό, ενώ σύμφωνα μ' αυτόν τα διατροφικά πρόσθετα που αποτελούν συστατικά των τροφίμων μπορεί να θεωρηθούν ως λειτουργικά τρόφιμα. Στην **Ευρώπη** «λειτουργικά τρόφιμα» ορίζονται εκείνα τα οποία περιέχουν συστατικά που προσδίδουν ορισμένα πλεονεκτήματα, πέρα από τη θρεπτική αξία, και επομένως βελτιώνουν τη λειτουργία του οργανισμού. Οφείλουν να διακρίνονται από τις βιταμίνες, τα μέταλλα και άλλα διαιτητικά πρόσθετα. Τέλος στην **Αυστραλία** ως «λειτουργικά τρόφιμα» ορίζονται εκείνα που έχουν τροποποιηθεί, ώστε να έχουν θρεπτικά χαρακτηριστικά, τα οποία ενδεχομένως έχουν θετικές επιδράσεις στην υγεία.

Οι ερευνητές και οι βιομηχανίες έχουν χρησιμοποιήσει πληθώρα ορισμών για να εκφράσουν τα χαρακτηριστικά των προϊόντων τους. Χρησιμοποιούνται



Σχήμα 2: Σχέση μεταξύ των ορισμών σχετικών με τα λειτουργικά τρόφιμα

ήδη ορισμοί, που έχουν κοινά στοιχεία με το αντικείμενο των λειτουργικών τροφίμων, οι οποίοι όμως περιλαμβάνουν και τρόφιμα κατάλληλα για ειδική διατροφική χρήση, φαρμακευτικά τρόφιμα και διαιτητικά πρόσθετα (Σχήμα 2). Μελετώντας αυτούς τους ορισμούς μπορεί να διευκρινιστεί ποια είναι τα λειτουργικά τρόφιμα.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα **λειτουργικά συστατικά** διακρίνονται σε κατηγορίες ανάλογα με τη **δράση** τους σε:

- ▶ εκείνα που περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση ενός πλεονεκτικού/ευεργετικού συστατικού, π.χ. φυτοστερόλες, διαιτητικές ίνες
- ▶ εκείνα που περιέχουν ένα πρόσθετο συστατικό το οποίο είναι ιδιαίτερα πλεονεκτικό, π.χ. βιταμίνη ή μεταλλικό στοιχείο ή προβιοτική καλλιέργεια
- ▶ εκείνα που βοηθούν την απομόνωση των αρνητικών συστατικών, π.χ. αλλεργιογόνα

εκείνα των οποίων ένα αρνητικό συστατικό έχει αντικατασταθεί εν μέρει από ένα θετικό υλικό, π.χ. υποκατάστατο λιπαρού.

Συνοπτικά τα συστατικά των τροφίμων που ενισχύουν την υγεία ανήκουν στις εξής κατηγορίες: διαιτητικές ίνες, ολιγοσακχαρίτες, αλκοολοσάκκαρα, αμινοξέα, πεπτίδια και πρωτεΐνες, γλυκοζίτες, αλκοόλες, ισοπρενοειδή και βιταμίνες, χολίνες, βακτήρια του γαλακτικού οξέος, μέταλλα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτοχημικά, αντιοξειδωτικά κ.ά.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι τομείς στους οποίους μπορούν τα λειτουργικά τρόφιμα να επηρεάσουν τις δράσεις του οργανισμού: επίπεδα χοληστερόλης, πεπτικό σύστημα, πρόληψη καρκίνου, μεταβολικός ρυθμός, ενεργειακά επίπεδα, υγεία των δοντιών, θερμοκρασία σώματος, πίεση του αίματος, πυκνότητα οστών, διανοητική οξυδέρκεια, ουροποιητικό σύστημα, χαλάρωση από το άγχος, ισχύς μυών, αντίσταση στο ψύχος.

Μελετάται η σημασία πληθώρας συστατικών στην πρόληψη ή θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Πρόσφατα τέτοια παραδείγματα είναι: τα ιχθυέλαια και αντιοξειδωτικά για την αθηροσκλήρωση, το β-καροτένιο για τον καρκίνο, το ασβέστιο για την οστεοπόρωση, οι ίνες για τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, η χολίνη για την υπέρταση και η νιασίνη για την υπερλιπιδαιμία.

Ως λειτουργικά τρόφιμα από **φυτικές πρώτες ύλες** με αξιόλογες προστατευτικές δράσεις στην υγεία αναφέρονται τα φρούτα και λαχανικά για περιπτώσεις καρκίνου, διάφορα φυτοχημικά ωφέλιμα για την υγεία, τρόφιμα πλούσια σε ίνες για πολλές βιολογικές δράσεις, η σόγια για καρδιαγγειακές παθήσεις και μείωση της χοληστερόλης, το σπασμέλαιο πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα και λινολενικό οξύ, το σκόρδο για θεραπευτικές ιδιότητες κατά του καρκίνου, ως αντιβιοτικό ή για μείωση της πίεσης και της χοληστερόλης, οι ντομάτες με λυκοπένιο για τον προστάτη ή τον καρκίνο, το μπρόκολο για τον καρκίνο, τα εσπεριδοειδή πλούσια σε βιταμίνη C, το τσάι με πολυφαινόλες για τον καρκίνο, τα σταφύλια με φαινόλες για την καρδιά κ.ά. Ως λειτουργικά τρόφιμα από **ζωικές πρώτες ύλες** με αντίστοιχες προστατευτικές δράσεις στην υγεία αναφέ-

ρονται τα ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα για τον καρκίνο ή για μείωση των τριγλυκεριδίων, τα γαλακτοκομικά προϊόντα για την οστεοπόρωση κ.ά.

Ως **τροφοθεραπευτικά** συστατικά αναφέρονται οι ανθοκυανίνες (φλαβονοειδή) που περιέχονται στα μούρα κατά της γήρανσης και του καρκίνου, το β-καροτένιο στα καρότα και σε διάφορα τροπικά φρούτα κατά του καρκίνου, τρόφιμα ενισχυμένα με ασβέστιο (γαλακτοκομικά προϊόντα), με βιταμίνη Α ή φολικό οξύ, φυτικά εκχυλίσματα, ισοφλαβόνες, λυκοπένιο κ.ά.

### Η ΑΓΟΡΑ ΤΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι τα κυριότερα παραδείγματα λειτουργικών τροφίμων, η κατανάλωση των οποίων έχει αποδειχθεί ότι προάγει την υγεία. Κάποιες από τις θετικές τους επιδράσεις είναι η βελτίωση πέψης της λακτόζης, ο έλεγχος παθογόνων μικροοργανισμών στο έντερο, η μείωση της χοληστερόλης του ορού, ο καθορισμός ανοσοποιητικού συστήματος, η παραγωγή βιταμινών Β, η θεραπεία δυσκοιλιότητας, η παραγωγή βακτηριοφάγων και η απενεργοποίηση τοξικών ουσιών. Τα περισσότερα από τα λειτουργικά προϊόντα που έχουν αναπτυχθεί είναι ποτά: αναψυκτικά, ποτά που προσδίδουν ενέργεια, ισοτονικά ποτά, χυμοί φρούτων, τσάι κ.ά. Ήδη υπάρχουν στην αγορά ποτά ενισχυμένα με ασβέστιο, βιταμίνες, διαιτητικές ίνες, ολιγοσακχαρίτες, μέταλλα κ.λπ. Ανάμεσα στα προϊόντα των λειτουργικών τροφίμων περιλαμβάνονται δημητριακά για πρωινό γεύμα και ψωμί ενισχυμένο με βιταμίνες, μέταλλα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ω-3, ολιγοσακχαρίτες και ίνες, προϊόντα ζαχαροπλαστικής ενισχυμένα με βιταμίνες και ολιγοσακχαρίτες, μαργαρίνες, μπισκότα, τρόφιμα για βρέφη, παγωτά, σάλτσες για σαλάτες και πολλά άλλα.

Σύμφωνα με την τάση που καταγράφεται στην αγορά, φαίνεται ότι τα λειτουργικά τρόφιμα συνιστούν ένα νέο τμήμα της αγοράς τροφίμων σε διεθνές επίπεδο και προβλέπεται ότι μελλοντικά θα αποτελέσουν ένα δυναμικό κλάδο τους. Το μέγεθος της αγοράς των τροφίμων που προάγουν την υγεία εξαρτάται από τον εκάστοτε ορισμό που έχει δοθεί σ' αυτά. Μεγάλες εταιρίες τροφίμων,

έχουν δημιουργήσει ολόκληρες βιομηχανικές μονάδες για την ανάπτυξη λειτουργικών τροφίμων και τροφοθεραπευτικών.

Η Ιαπωνία είναι πρωτοπόρος στην αγορά των λειτουργικών τροφίμων, καθώς θεωρούνται κατάλληλα για υγιεινή διατροφή. Τα λειτουργικά τρόφιμα εκεί κατέχουν το 5% της αγοράς των επεξεργασμένων τροφίμων, και εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό θα αυξάνεται κατά 8,5% κάθε έτος. Υπάρχουν αρκετές εταιρίες που τα παράγουν. Το 70% περίπου της παραγωγής είναι ποτά, ενώ το υπόλοιπο είναι τρόφιμα: με ίνες 40%, ασβέστιο 20%, ολιγοσακχαρίτες μικρής αλυσίδας-πρεβιοτικά 20%, βακτήρια γαλακτικού οξέος 10% και διάφορα άλλα 10%.

Στην Ευρώπη οι καταναλωτές προτιμούν τρόφιμα φυσικής προέλευσης και γενικά υπάρχει αβεβαιότητα για τα επεξεργασμένα προϊόντα, γεγονός που έχει επίπτωση στην ανάπτυξη της αγοράς των λειτουργικών τροφίμων. Παράγονται κυρίως χυμοί φρούτων με ίνες, προϊόντα ζαχαροπλαστικής εμπλουτισμένα με βιταμίνες, μαργαρίνες χαμηλής χοληστερόλης, ζυμωμένα γαλακτοκομικά που περιέχουν προβιοτικές καλλιέργειες, βασικά τρόφιμα ενισχυμένα με θρεπτικά συστατικά που κανονικά δεν υπάρχουν σ' αυτά, όπως ψωμί ενισχυμένο με φολικό οξύ ή σιπρά για πρωινό. Στην ευρωπαϊκή ένωση γίνεται έρευνα για τη βελτίωση της υγείας και τη μείωση του κινδύνου από διάφορες ασθένειες, μέσω κατανάλωσης λειτουργικών τροφίμων, καθώς και για την ανάπτυξη της αντίστοιχης βιομηχανίας τροφίμων και ποτών.

Στις ΗΠΑ υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τα λειτουργικά τρόφιμα, τόσο από τους καταναλωτές, όσο και από τη βιομηχανία, αλλά ίσως η νομοθεσία αποτελεί εμπόδιο στην ανάπτυξη αυτών των προϊόντων. Ωστόσο, οι εταιρίες τροφίμων έχουν εισέλθει στην αγορά των λειτουργικών τροφίμων με κυριότερα είδη τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα ποτά με ασβέστιο και τα ενισχυμένα με αντιοξειδωτικά προϊόντα.

Πάντως για την επιτυχία ενός λειτουργικού τροφίμου στην αγορά πρέπει να τηρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Οι κυριότερες είναι η αξιόπιστη επιστημονική τεκμηρίωση για τα πλεονεκτήματα που προσφέρει στην υγεία και η ασφάλειά του κατά τη χρήση. Τρόφιμα, των οποίων η λειτουργικότητα και η ασφάλεια



λεια δεν αποδεικνύονται, δεν γίνονται αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα και τις αρμόδιες αρχές. Η βιομηχανία τροφίμων οφείλει να είναι αρκετά προσεκτική στην επιβεβαίωση των ιδιοτήτων τέτοιων τροφίμων προτού αυτά εισέλθουν στην αγορά, ώστε να μην προκαλείται έλλειψη εμπιστοσύνης στους καταναλωτές.

### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Οι ιδιότητες ορισμένων λειτουργικών τροφίμων που συνδέονται με συγκεκριμένες επιδράσεις στην υγεία, πηγάζουν είτε από τα ίδια τα φυσικά τους συστατικά –ουσίες και μικροοργανισμούς–, ή από άλλα συστατικά που προστίθενται και τροποποιούν τις αρχικές τους ιδιότητες. Αν τα προστιθέμενα συστατικά προέρχονται από νέες ποικιλίες φυτών ή από άλλους οργανισμούς (ζύμες, μύκητες, φύκια) ή παράγονται είτε από γενετικά τροποποιημένες πηγές είτε συνθετικά η πιθανότητα αμφισβήτησης για την ασφάλεια και την αποδοχή των αντίστοιχων προϊόντων ενδέχεται μεγάλη. Άλλη πιθανή πηγή ανησυχίας είναι η παρουσία μικροοργανισμών σε προβιοτικά τρόφιμα, γιατί δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως η επίδραση που έχουν στον άνθρωπο. Υπάρχουν επίσης αμφιβολίες για το κατά πόσο είναι σωστή η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ζωντανών οργανισμών, ώστε να επιτευχθεί η θετική επίδραση στην υγεία. Βέβαια τα νέα τρόφιμα που κυκλοφορούν έχουν εγκριθεί από υπεύθυνες αρχές ως προς την ασφάλειά τους, συνήθως σε σύγκρισή με παραδοσιακά τρόφιμα, και σε αυτά περιέχονται τα εν λόγω συστατικά σε ελεγχμένες ποσότητες.

### ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Τα τελευταία χρόνια οι διεθνείς οργανισμοί που αφορούν τη διατροφή (Codex Alimentarius), προσπαθούν έχοντας εντοπίσει το πρόβλημα της διαφορετικής ορολογίας, νομοθεσίας και ερμηνείας των λειτουργικών τροφίμων μεταξύ των διαφόρων χωρών, να επιτύχουν μία όσο το δυνατό πιο σύμφωνη άποψη.

Στην Ιαπωνία η έρευνα για τα λειτουργικά τρόφιμα άρχισε στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Τότε λειτούργησαν 86 ειδικά προγράμματα πάνω στη συστηματική ανάλυση και ανάπτυξη των λειτουργιών των τροφίμων. Το 1991 γεννήθηκε η ιδέα των τροφίμων ειδικής υγιεινής χρήσης (FOSHU), μία κατηγορία τροφίμων κατάλληλων για ειδική διατροφή. Επισημάνθηκαν τότε συγκεκριμένες επιδράσεις στην υγεία των καταναλωτών που κάνουν χρήση τέτοιων τροφών. Η Ιαπωνία, όπως αναφέρθηκε, πρωτοπόρος στο θέμα, έχει ήδη δημιουργήσει ένα σύστημα αποδοχής των λειτουργικών τροφίμων (κατευθυντήριες οδηγίες FOSHU), με βάση τις επιδράσεις τους στην υγεία, και σύμφωνα με αυτό έχουν εγκριθεί 100 περίπου τρόφιμα υγιεινής διατροφής.

Στις ΗΠΑ, ο FDA έχει καθορίσει τις εξής κατηγορίες τροφίμων και διαιτητικών προσθέτων: α) συμβατικά τρόφιμα, β) τρόφιμα κατάλληλα για ειδική διατροφική χρήση (π.χ. για ενίσχυση διατροφικών αναγκών λόγω ηλικίας), γ) ιατρικά τρόφιμα (για ειδικό διατροφικό έλεγχο ασθενειών ή καταστάσεων με θρεπτικές απαιτήσεις) και δ) διατροφικά πρόσθετα (για ενίσχυση της διατροφής σε βιταμίνες, βότανα, αμινοξέα). Τα λειτουργικά τρόφιμα ανήκουν σε όλες αυτές τις κατηγορίες τροφίμων ή διαιτητικών προσθέτων. Οι εταιρίες τροφίμων πρέπει να έχουν έγκριση αποδοχής του FDA σχετικά με την ασφάλεια όλων των πρόσθετων που χρησιμοποιούν στα προϊόντα τους. Το Κογκρέσο θέσπισε τη νομοθεσία DSHEA (Διαιτητικά Πρόσθετα, Υγεία και Ενημέρωση) αναγνωρίζοντας τη σημασία των διαιτητικών προσθέτων στην ενίσχυση της υγείας. Μ' αυτό τον τρόπο συνεισφερε σημαντικά στην ανάπτυξη των λειτουργικών τροφίμων. Σύμφωνα με την DSHEA επιτρέπονται οι επισημάνσεις ως προς την ασφάλεια των διαιτητικών προσθέτων χωρίς προηγούμενη έγκριση του FDA και δίνεται το δικαίωμα στις εταιρίες να διαθέτουν στην αγορά νέα προϊόντα ως διαιτητικά πρόσθετα και όχι ως συμβατικά τρόφιμα με πρόσθετα συστατικά. Επίσης το 1990 το Κογκρέσο θέσπισε τη νομοθεσία NLEA (Επισημάνση Θρεπτικών και Ενημέρωση) που επιτρέπει να γίνονται επισημάνσεις ως προς την ενίσχυση της υγείας στις ετικέτες των προϊόντων, σε συμφωνία πάντα με τη νομοθεσία της υπηρεσίας του FDA.

Στην Ευρώπη η νομοθετική κατάσταση για τα λειτουργικά τρόφιμα είναι ακόμα ασαφής και δεν υφίσταται καμιά νομοθεσία όσον αφορά την επισήμανση των προϊόντων ως προς την επίδρασή τους στην υγεία. Η Ολλανδία, η Σουηδία και η Μ. Βρετανία προσπαθούν να αναπτύξουν νομοθεσία για τα λειτουργικά τρόφιμα, ενώ πολλές χώρες αναγνωρίζουν αυτή τη νέα κατηγορία προϊόντων. Στην Ευρώπη εφαρμόζεται σήμερα ο EC79/112 κανονισμός ως κατευθυντήριος οδηγός για την προστασία των καταναλωτών από παραπλανητικές επισημάνσεις στις ετικέτες των προϊόντων, όσον αφορά την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών.

Όσο ο διαχωρισμός μεταξύ τροφίμων και φαρμάκων δεν είναι ακριβής, τόσο η νομοθεσία γίνεται πιο περίπλοκη. Τα φάρμακα παράγονται για συγκεκριμένες ασθένειες και αποσκοπούν στη θεραπεία τους, υπάγονται δε σε ιατρικούς ελέγχους των σχετικών χωρών. Τα λειτουργικά τρόφιμα δεν απαιτείται να έχουν θεραπευτική δράση, αλλά να ενισχύουν τη λειτουργία του οργανισμού. Η νομοθεσία για τα λειτουργικά τρόφιμα αναφέρεται σε ισχυρισμούς όπως για παράδειγμα στο ότι η υγεία συνδέεται με την κατανάλωση των συγκεκριμένων προϊόντων. Τα λειτουργικά τρόφιμα διακρίνονται από τα φάρμακα και από τον χρόνο δράσης τους, δηλαδή αποσκοπούν σε μακροπρόθεσμη επίδραση στην υγεία σε αντίθεση με τα φάρμακα που οφείλουν να έχουν άμεση επίδραση.

## ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

### **Διαιτητικές ίνες:**

Ο όρος διαιτητικές ίνες χαρακτηρίζει συστατικά ή πρόσθετα τροφίμων τα οποία δεν υδρολύονται από τα ένζυμα του ανθρώπινου οργανισμού και περιλαμβάνουν όλους τους δομικούς πολυσακχαρίτες (κυτταρίνη, ημικυτταρίνη, πηκτίνη), κομμιάδεις φυτικές ουσίες, ορισμένους μη δομικούς πολυσακχαρίτες (μη αφομοιώσιμο άμυλο), λιγνίνη και άλλα συστατικά (κηρούς, κουτίνες, μη αφομοιώσιμο άζωτο). Οι κυριότερες επιδράσεις των διαιτητικών ινών αναφέρονται στη μείωση της χοληστερόλης με παράλληλη αύξηση του λόγου HDL/LDL (χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας/ χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας).

τας). Ο ακριβής τρόπος δράσης τους πάντως δεν έχει διευκρινιστεί. Ορισμένες διαιτητικές ίνες απορροφούν νερό, συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (παρεμποδιστική δράση έναντι των υδρολυτικών ενζύμων και της απορρόφησης της γλυκόζης), ενώ επηρεάζουν και τη λειτουργία του παχέος εντέρου (όγκος και ξηρό/υγρό βάρος κοπράνων και χρόνος διέλευσης), κυρίως οι αδιάλυτες ίνες. Κλινικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει σημαντική επίδραση σε ισορροπημένες διατροφές ως προς τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των ικνοστοιχείων από τις διαιτητικές ίνες. Τέλος, πολύ σημαντική θεωρείται η αντικαρκινική δράση των διαιτητικών ινών (μειωμένη πιθανότητα επαφής καρκινογόνων ουσιών με το έντερο και μειωμένη βακτηριακή μετατροπή πρόδρομων καρκινογόνων ενώσεων).

### **Λιπαρά οξέα ω-3:**

Ο ρόλος των λιπαρών στη διατροφή είναι κυρίως η παροχή ενέργειας στον οργανισμό, αλλά προσφέρουν και λιποδιαλυτές βιταμίνες, ενώ λειτουργούν και ως παράγοντες γεύσης και υφής των τροφίμων. Τα ακόρεστα οξέα υπερέρχουν έναντι των κορεσμένων (μονο- ή πολυ- ακόρεστα, MUFA ή PUFA). Οι σπουδαιότερες κατηγορίες πολυακόρεστων οξέων είναι τα ω-3, ω-6 και ω-9 (ως προς τη θέση του δ.δ. από το άκρο της αλυσίδας). Τα πολυακόρεστα, λινελαϊκό και α-λινολενικό έχουν αποδειχθεί «απαραίτητα» στη διατροφή. Επειδή δεν μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό πρέπει να λαμβάνονται μέσω των κανονικών ή εμπλουτισμένων τροφίμων. Ο οργανισμός μπορεί να παράγει από λινελαϊκό οξύ ω-6 λιπαρά οξέα (γ-λινολενικό οξύ - GLA, δι-ομο γ-λινολενικό οξύ - DGLA και αραχιδονικό οξύ - AA) και από α-λινολενικό οξύ ω-3 λιπαρά οξέα (εικοσιπενταεοϊκό οξύ - EPA με 20C, 5δ.δ. και εικοσιδυοεξαεοϊκό οξύ - DHA με 22C, 6δ.δ.). Αν απουσιάζουν το λινελαϊκό και το α-λινολενικό τα ω-6 και ω-3 απαραίτητα λιπαρά οξέα αντίστοιχα δεν μπορούν να παραχθούν. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση ω-3 λιπαρών οξέων είναι 1-2g/ημέρα και η συνιστώμενη αναλογία είναι: ω-6:ω-3=6:1. Η δράση των ω-3 λιπαρών οξέων έχει μελετηθεί στον οργανισμό και έχει αποδειχθεί η θετική τους επίδραση σε διάφορους επικίνδυνους παράγοντες, όπως υπέρταση στο αίμα, τρι-

γλυκερίδια, ψηλά επίπεδα χοληστερόλης και καταστροφή αιμοφόρων αγγείων από θρομβώσεις και αποθέσεις, αθηροσκλήρωση ή σε ασθένειες, όπως τον καρκίνο και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα ιχθυέλαια και άλλα βιοενεργά υλικά από ψάρια είναι τροφοθεραπευτικά. Τα ω-3 λιπαρά παραλαμβάνονται από ψάρια και χρησιμοποιούνται για εμπλουτισμό διαφόρων τροφίμων. Κατά την ενσωμάτωσή τους όμως απαιτούνται προσεκτικοί χειρισμοί για αποφυγή οξειδώσεων. Προστίθενται σε αρτοσκευάσματα, ψωμί, κέικ, μακαρόνια, γαλακτοκομικά προϊόντα ή αναψυκτικά.

### **Προβιοτικά:**

Τα προβιοτικά ορίζονται ως «τα ζωντανά μικροβιακά συστατικά τροφίμων που έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία, βελτιώνοντας κυρίως τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου». Συνδέονται με τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και περιλαμβάνουν μέλη του γένους *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι λειτουργικά τρόφιμα. Είναι πηγές ασβεστίου, σημαντικού θρεπτικού έναντι της οστεοπόρωσης, πιθανόν και του καρκίνου. Ιδιαίτερα τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι γνωστά ως προβιοτικά, γι' αυτό και το ενδιαφέρον για τα λειτουργικά τρόφιμα από γάλα αυξάνεται συνεχώς: επιλεγμένες καλλιέργειες/νέα ζωντανά βακτήρια ερευνώνται στα οποία έχουν αποδοθεί θετικά (προαγωγικά) χαρακτηριστικά για την υγεία. Τα βακτήρια αυτά βρίσκονται στη γαστρεντερική περιοχή του ανθρώπου, αποικούν το έντερο και παρέχουν προστασία στον οργανισμό έναντι παθογόνων ή πιθανής καρκινογένεσης έχοντας την ικανότητα να εμποδίζουν ή να αναστέλλουν την ανάπτυξη στο έντερο μίας ποικιλίας τροφιμογενών μικροοργανισμών (foodborn) που προκαλούν ασθένειες. Αν και τα προβιοτικά έχουν πολλά πλεονεκτήματα στην υγεία, αυτά που τους αποδίδονται κυρίως είναι: αντικαρκινογενετική δράση, υποχοληστεραιμική δράση και ανταγωνιστικές δράσεις έναντι εντερικών παθογόνων και άλλων οργανισμών του εντέρου. Ο πιθανός ρόλος των προβιοτικών στον καρκίνο είναι σημαντικός, ιδιαίτερα η μείωση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου (τα γαλακτικά βακτήρια μεταβάλλουν τη δράση των ενζύμων του εντέρου). Νέες έρευνες εστιάζουν στη διερεύνηση

των ανοσοποιητικών ιδιοτήτων των συστατικών του γάλακτος. Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα θεωρούνται πλούσιες πηγές συστατικών που μπορούν να ενισχύσουν ειδικούς και μη ανοσο-μχανισμούς και κατά συνέπεια παρέχουν προστασία έναντι παθογόνων και ιών. Για παράδειγμα οι πρωτεΐνες γάλακτος και τα πεπτίδια ή το γαλακτικό οξύ μπορεί να έχουν αντιβιοτικό αποτέλεσμα (λόγω των παραγόμενων βακτηριοσινών).

### **Πρεβιοτικά:**

Τα πρεβιοτικά ορίζονται ως τα μη εύπεπτα και μη βιώσιμα συστατικά των τροφίμων που κινούνται προς το παχύ έντερο και έχουν μία επιλεκτική ζύμωση. Επηρεάζουν θετικά τον οργανισμό, καθορίζοντας επιλεκτικά την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα ενός ή ορισμένων ειδών βακτηρίων του παχέος εντέρου, τα οποία είναι ανθεκτικά στο παχύ έντερο και έχουν επομένως την τάση να βελτιώνουν την υγεία του οργανισμού. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον για τα πρεβιοτικά έχει επικεντρωθεί στους μη εύπεπτους υδατάνθρακες. Με τη χρησιμοποίηση των πρεβιοτικών μπορεί επιλεκτικά να αυξηθεί ο αριθμός των προβιοτικών στη γαστρεντερική περιοχή. Τα συμβιωτικά είναι μίγμα προβιοτικών και πρεβιοτικών τα οποία συνδυάζονται σε ένα προϊόν παρουσιάζουν αυξημένη δράση.

### **Φυτοχημικά:**

Τα φυτοχημικά είναι ουσίες που απαντώνται στα φρούτα και τα λαχανικά. Έχει αποδειχθεί ότι όταν καταναλώνονται καθημερινά έχουν τη δυνατότητα να τροποποιούν τον ανθρώπινο μεταβολισμό, ώστε να δρουν προληπτικά κατά του καρκίνου. Πρόκειται δηλαδή για θρεπτικές και βιολογικά ενεργές ουσίες των φυτών, με εξαίρεση το άμυλο, τις πρωτεΐνες, τα συνήθη λιπαρά οξέα, τις βιταμίνες και τα βασικά μέταλλα. Πληθώρα φυτοχημικών αναφέρεται με δράση προληπτική έναντι ορισμένων ασθενειών, ωστόσο εκείνα τα επιλεγμένα φυτά ή φυτοχημικά που έχουν χρησιμοποιηθεί σε τρόφιμα και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη ασθενειών ή στην προαγωγή της υγείας είναι: τα τερπενοειδή (φυτοστερόλες, καροτινοειδή, τοκοφερόλες), τα φαινολικά (φλαβονοειδή) και τα αλκαλοειδή.

**Μονο- και ολιγοσακχαρίτες:**

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί, κυρίως στην Ιαπωνία, νέες μορφές μονο- και ολιγοσακχαριτών ως υποκατάστατα σακχαρώδους με πλεονεκτικές ιδιότητες. Διάφοροι τύποι συστατικών χρησιμοποιούνται σε επεξεργασμένα τρόφιμα και ποτά και έχουν μοναδικές ιδιότητες όσον αφορά την πέψη, την απορρόφηση, τη ζύμωση και τον μεταβολισμό. Οι κυριότερες κατηγορίες τέτοιων συστατικών είναι: οι ολιγοσακχαρίτες (νεοσάκχαρα, γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, ξυλο-ολιγοσακχαρίτες, ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες, λιογοσακχαρίτες σόγιας, γαλακτοσακχαρόζη, γαλακτουλόζη, συζευγμένα σάκχαρα, παλατινόζη), οι αλκοολοσακχαρίτες (μαλτιτόλη, λακτιτόλη, παλατινίνη) και οι μονοσακχαρίτες (ερυθριτόλη, σορβιτόλη, μαννιτόλη, σορβόζη).

**Βιταμίνες:**

Οι βιταμίνες –οργανικής φύσης ενώσεις ποικίλης σύνθεσης– είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη, τη λειτουργία και την αναπαραγωγή των ζωντανών οργανισμών. Για την κανονική λειτουργία του οργανισμού χρειάζεται διαρκής και σταθερή, εντός συγκεκριμένων ορίων, λήψη για καθεμία από τις βιταμίνες. Η έλλειψή τους οδηγεί σε νοσηρές καταστάσεις και γενικότερα σε διατάραξη της ισορροπίας του συνόλου των λειτουργιών του οργανισμού. Οι καταναλωτές πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τις λειτουργικές ιδιότητες και τη δράση των βιταμινών, όσον αφορά την πρόληψη ορισμένων ασθενειών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Οι καταναλωτές απαιτούν σήμερα λειτουργικά, υγιεινά τρόφιμα, αλλά και ευχάριστα. Είναι απαραίτητο να συνεχιστεί η έρευνα σ' αυτόν τον τομέα, προκειμένου να αποδειχθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα της δράσης τέτοιων τροφίμων στον οργανισμό και την υγεία μέσα από κλινικές μελέτες. Παράλληλα μένει οι φαρμακευτικές εταιρίες και οι βιομηχανίες τροφίμων να καθορίσουν τα ρυθμιστικά και νομοθετικά θέματα. Πρέπει επίσης να διερευνηθεί η

ασφάλεια των λειτουργικών συστατικών, τα βέλτιστα όρια χρήσης τους και η πιθανή επίπτωσή τους στα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά των τροφίμων.

Οι καταναλωτές είναι σήμερα πιο απαιτητικοί.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Goldberg I., "Functional Foods. Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals", *A Chapman & Hall Food Science Book*, Aspen Publishers, 1999.

Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M., Bornet F., Fern E.B., Roberfroid M.B., "Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document", *British Journal of Nutrition*, Vol. 81 (1999), Supplement No. 1.

No-Seong Kwak, Jukes D.J., "Functional Foods. Part 1: the development of a regulatory concept", *Food Control*, 12 (2) (1999), 99-107.

No-Seong Kwak, Jukes D.J., "Functional Foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology", *Food Control*, 12 (2) (1999), 109-117.

Davidson M.H., McDonald A., "Fiber: forms and functions", *Nutrition Research*, 18 (4) (1998), 617-624.

Schneeman B.O., "Dietary Fiber and gastrointestinal function", *Nutrition Research*, 18 (4) (1998), 625-632.

Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Ransom T.P.P., "Dietary fiber, the evolution of the human diet and coronary heart disease", *Nutrition Research*, 18 (4) (1998), 633-652.

Hill M.J., "Cereals, dietary fibre and cancer", *Nutrition Research*, 18 (4) (1998), 653-659.

Nettleton J.A., "Omega-3 Fatty Acids and Health", Institute of Food Technologists, Chapman & Hall, 1995.

Fitch Haumann B., "Nutritional aspects of n-3 fatty acids", *INFORM*, 8 (5) (1997), 428-447.

Garcia D.J., "Omega-3, long-chain PUFA nutraceuticals", *Food Technology*, 52 (6) (1998), 44-49.

Sanders M.E., "Scientific Status Summary-probiotics", *Food Technology*, 53 (11) (1999), 67-77.

Salminen S., Ouwehand A., Isolauri E., "Clinical Applications of Probiotic Bacteria", *International Dairy Journal*, 8 (5/6) (1998), 563-572.



Reid G., "The Scientific Basis for Probiotic Strains of Lactobacillus", *Applied and Environmental Microbiology*, 65 (9) (1999), 3763-3766.

Brady L., Gallaher D., Busta F.F., "The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer", *Journal of Nutrition*, 130 (1999), 410S-414S.

Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K., "Ingredient selection criteria for probiotic microorganisms in functional dairy foods", *International Journal of Dairy Technology*, 51 (4) (1998), 123-136.

Saxelin M., Grenov B., Svensson U., Fonden R., Reniero R. and Mattila-Sandholm T., "The technology of probiotics", *Trends in Food Science & Technology*, 10 (2000), 387-392.

Holzapel W.H., Haberer P., Snel J., Schillinger U., Huis in't Veld J.H.J., "Overview of gut flora and probiotics", *International Journal of Food Microbiology*, 41 (2) (1998), 85-101.

Ziemer C.J., Gibson G.R., "An overview of probiotics, probiotics and synbiotics in the functional food concept: perspectives and future strategies", *International Dairy Journal*, 8 (5/6) (1998), 473-479.

Arunachalam K., "Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology", *Nutrition Research*, 19 (10) (1999), 1559-1597.

Gomes A., Xavier Malcata F., "Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics", *Trends in Food Science & Technology*, 10 (4/5) (1999), 139-157.

Guerin-Danan C., Chabanet C., Pedone C., Popot F., Vaissade P., Bouley C., Szylit O., Andrieux C., "Milk fermented with yogurt cultures and Lactobacillus casei compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants", *American Journal of Clinical Nutrition*, 67 (1) (1998), 111-117.

Parodi P.W., "A role for milk proteins in cancer prevention", *Australian Journal of Dairy Technology*, 53 (1) (1998), 37-47.

Dillard C.J., German J.B., "Phytochemicals: nutraceuticals and human health", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80 (12) (2000), 1744-1756.

Beecher G.R., "Phytonutrients' role in metabolism: effects on resistance to degenerative processes", *Nutrition Reviews*, 59 (9) (1999), part 2: S3-S6.

26. Ames B.N., "Micronutrients prevent cancer and delay aging", *Toxicology Letters*, 102/103 (1998), 5-18.

# Καρδιοπαθής και διατροφή

Δημήτρης Κρεμασινός

*Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

**T**ο θέμα μας είναι ο καρδιοπαθής και η διατροφή που του αρμόζει. Κι αν το δούμε πιο σφαιρικά, αφού οι τροφές είναι στοιχεία του περιβάλλοντος, τότε πρόκειται για την επίδραση του περιβάλλοντος στην καρδιά.

Οι Brown και Goldstein, το ζεύγος που, πριν από μερικά χρόνια, πήρε το βραβείο Νόμπελ για την ανακάλυψη των υποδοχέων της LDL στο ήπαρ, έλεγαν το εξής: «Όλα μπορεί να τα κάνει κανείς αν έχει καλό γενετικό υπόστρωμα. Και μπορεί να παρεκτρέπεται όσο θέλει και δεν έχει να φοβάται τίποτα».

Αυτό θυμίζει την κλασική ρήση του Τσόρτσιλ ο οποίος σε ηλικία πολύ προχωρημένη, άνω των 90, ειρωνευόταν τους γιατρούς λέγοντας: «Εγώ στη ζωή μου δεν έκανα ποτέ τίποτα απ' αυτά που έλεγαν οι γιατροί μου ή απ' αυτά που έλεγε η ιατρική. Μου έλεγαν, για παράδειγμα, να μην καπνίζω και ζω μ' ένα πούρο στο στόμα,» –πραγματικά έτσι εμφανίζεται σε όλες τις φωτογραφίες του– «αλλά δεν έπαθα ούτε καρκίνο ούτε καρδιοπάθεια. Μου έλεγαν να μην πίνω και είμαι με ένα ποτήρι ούισκι σε όλη μου τη ζωή και δεν υπέφερα ποτέ ούτε από καρδιοπάθεια ούτε από κίρρωση του ήπατος ή από κάτι άλλο. Κι ακόμα μου έλεγαν να περπατάω και το μόνο που έκανα ήταν να πηγαίνω στις κηδείες των φίλων μου οι οποίοι έκαναν ακριβώς ό,τι τους έλεγαν οι γιατροί τους».

Βέβαια, αναφέρω δύο θέσεις, μία απολύτως επιστημονική και μία απολύτως λαϊκή, για να δείξω ότι τον πρώτο λόγο πάντα στην εξέλιξη μιας νόσου έχει η γενετική υποδομή του κάθε ατόμου και η προδιαγραφή μέσα σ' αυτήν. Όλα τα άλλα είναι δευτερεύοντα. Και ξανάρχομαι στους Brown και Goldstein, οι οποίοι έλεγαν ότι κάποιος γεννιέται Mercedes και κάποιος γεννιέται 2CV. Αν χρησιμοποιήσεις το 2CV σαν Mercedes είναι βέβαιο ότι θα έχεις προβλήματα. Αν όμως το χρησιμοποιήσεις σαν 2CV, θα κρατήσει πολλά χρόνια και θα είναι γερό. Αν πάρεις το 2CV για να τρέξεις σε αγώνες ταχύτητας, τότε σίγουρα δεν θα συμπεριφερθεί σαν Mercedes.

Στη Βιολογία ισχύει ο εξής κανόνας: αυτός που θα προσέχει την υγεία του, αλλά έχει κακά γονίδια θα παρατείνει μεν τη ζωή του, χωρίς όμως να φτάσει στην ηλικία του Τσόρτσιλ. Αυτός όμως που έχει κακά γονίδια και συγχρόνως κάνει κακή ζωή, είναι βέβαιο ότι θα ζήσει πολύ λιγότερο.

Είναι γνωστό ότι αν κάποιος είναι καπνιστής και συνάμα έχει κάποια άλλη γονιδιακή αδυναμία, δεν είναι σίγουρο ότι θα φτάσει στην ηλικία των 65 ετών. Εντούτοις ένας στους τέσσερεις καπνιστές, το 25%, είναι βέβαιο ότι θα καπνίζει και θα φτάσει ως τα 90 του χρόνια υγιής. Και όλοι ελπίζουν να είναι αυτός ο ένας, αλλά δυστυχώς αυτό που συνήθως ισχύει είναι το 75%. Και γι' αυτό παρουσιάζονται τα γνωστά αποτελέσματα στην επιδημιολογία.

Αναζητούμε συχνά τα αίτια μιας πάθησης σ' ένα σημείο, ενώ πολλοί είναι οι παράγοντες που επιδρούν κι αλληλεπιδρούν σε κάθε όργανο, όποιο κι αν είναι –καρδιά, συκώτι ή νεφροί– με διαφορετική διεισδυτικότητα. Είναι βέβαιο ότι αυτοί οι παράγοντες αλλού μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο, αλλού καρδιοπάθειες ή απλά να επιταχύνουν καρδιοπάθειες, αλλά γενικότερα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ενδεικτικά αναφέρω μερικούς απ' αυτούς: την ατμοσφαιρική ρύπανση, τον θόρυβο, τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία, την ακτινοβολία και τις χημικές ουσίες, οι οποίες επιδρούν και στα φυτά, τα οποία καταναλώνει και ο άνθρωπος. Υπάρχει επίσης η ενδοκρινική επίδραση πάνω στα ζώα, αλλά και στα όργανα του ανθρώπου απευθείας, καθώς και οι μικροβιακοί παράγοντες που μεταφέρονται μέσω του νερού, του κλίματος και της τροφής.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες διαμορφώνουν το πεδίο που λέγεται επιβίωση και ζωή. Αλλά ο πλανήτης μας είναι ένας μικρός, απομονωμένος πλανήτης και πρέπει κι αυτός να ζήσει ενώ όλοι αυτοί οι παράγοντες περιορίζουν το όριο της ίδιας του της επιβίωσης.

Η εξέλιξη στις βιομηχανίες, τον περασμένο αιώνα, έφερε μια αποτελεσματική, δραστική αλλαγή στη σύνθεση του περιβάλλοντος. Το ίδιο συνέβηκε με την διαστημική τεχνική που πρόσθεσε νέα ρύπανση στην ατμόσφαιρα. Κι αυτή η φοβερή κατάκτηση του ανθρώπου, που του επιτρέπει από την 5η Λεωφόρο της Νέας Υόρκης να μιλάει με τους συγγενείς του σε ένα μικρό χωριό στο Πακιστάν, δεν γνωρίζουμε ακόμα ποιες επιπτώσεις θα έχει στην υγεία. Ήδη υπάρχουν υποψίες για βλάβες που προκαλούν στον εγκέφαλο τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Όμως δεν πρέπει να παραβλέπουμε τα θετικά οφέλη των νέων τεχνολογιών, που απογειώνουν τη ζωή του ανθρώπου.

Ένα παράδειγμα που αφορά στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία είναι το εξής: Με τη βοήθεια της νέας τεχνολογίας –της μαγνητικής τομογραφίας–, εισχωρούμε μέσα στον άνθρωπο και βλέπουμε την κάθε λεπτομέρεια του σώματός του. Τα ίδια όμως μαγνητικά κύματα σε μεγάλες δόσεις είναι καταστρεπτικά και καρκινογόνα. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με το χημικό εργαστήριο που με κάθε τρόπο προσπαθεί να βελτιώσει τη χημική, τη φυτική και τη ζωική παραγωγή, με διάφορα συνθετικά ή ημισυνθετικά παράγωγα. Όλα αυτά αλλάζουν τη μορφή του περιβάλλοντος, όχι όμως πάντα προς το καλύτερο.

Οι απλές ιατρικές συμβουλές προς κάποιον που θέλει να ζήσει όσο το δυνατόν πιο υγιής από πλευράς καρδιάς και αγγείων, δηλαδή του κυκλοφορικού συστήματος είναι οι εξής: Κατά βάση η διατροφή να είναι φυτική και να διακόπεται από υγιεινά ψάρια, όχι των ιχθυοτροφείων και βέβαια από υγιεινά πουλερικά, τα οποία δεν είναι αποτέλεσμα διάφορων ορμονικών επιδράσεων.

Οι οδηγίες οφείλουν να είναι πάρα πολύ απλές και καθόλου σύνθετες. Ο άνθρωπος δεν μπορεί να ζει προγραμματίζοντας αυστηρά τη διατροφή του και έχοντας μπροστά του πίνακες με αριθμούς, που φανερώνουν την περιεκτικότητα των τροφών σε διάφορα υλικά. Δεν μπορεί να γνωρίζει πόσο βλάπτει το

μισό ή το ένα αυγό ή πόσο βλάπτουν οι τροφές με παραπάνω ασβέστιο, που θα ανεβάζουν λίγο την πίεση.

Όποιος θέλει να εφαρμόσει αυτές τις γνώσεις στις λεπτομέρειές τους πρέπει να είναι προετοιμασμένος να βρει τη χαρά της ζωής του στη ζυγαριά, όπου θα υπολογίζει πόσο μήλο θα φάει το μεσημέρι και πόσο βερίκοκο θα φάει το απόγευμα. Είναι δύσκολο να υλοποιηθούν όλα αυτά με βάση τις ιατρικές οδηγίες, όμως με τη βοήθεια κάποιων ειδικών βιβλίων, μπορεί να γίνεται ο προσδιορισμός της περιεκτικότητας κάθε τροφής σε νάτριο (αλάτι) ή λιποειδή, δηλαδή χοληστερίνη.

Σήμερα συζητείται πολύ αν υπάρχει κέρδος από μια αυστηρή ασκητική ζωή των αριθμών. Προσωπικά υποστηρίζω τις απόψεις των βραβευμένων με Νόμπελ, Brown και Goldstein.

Θα αναφερθώ στη συνέχεια στις αναγκαίες προφυλάξεις τις οποίες πρέπει κανείς να παίρνει ώστε να μην γίνει καρδιοπαθής ή αν είναι καρδιοπαθής για να σταθεροποιήσει την κατάστασή του. Καρδιοπάθεια είναι οποιαδήποτε πάθηση της καρδιάς. Θα αναφερθώ μόνο στην υπ' αριθμόν ένα, που θεωρείται ο κύριος εχθρός του ανθρώπου, τη στεφανιαία νόσο, δηλαδή την καταστροφή των στεφανιαίων αρτηριών της καρδιάς.

Σήμερα πιστεύουμε ότι δεν υπάρχει ένα αίτιο, δεν υπάρχει τρωτή γραμμή. Υπάρχει η άποψη ότι φταίνε οι πλάκες των αρτηριών της καρδιάς που σπάνε και βουλώνουν τις αρτηρίες και προκαλούν τα εμφράγματα. Άλλοι λένε ότι φταίει το μυοκάρδιο που αντιδρά διαφορετικά όταν αποφραχθεί μια αρτηρία απότομα. Και άλλοι λένε ότι φταίει το αίμα που έχει αυξημένη συγκολλητικότητα, πηκτικότητα και προκαλεί τον θρόμβο.

Επίσης μιλώντας για αρτηριοσκλήρυνση, δεν εννοούμε κατ' ανάγκη πάθηση μόνον της καρδιάς, αλλά και των αρτηριών του εγκεφάλου, των ποδιών και των οργάνων, δηλαδή σκλήρυνση των αρτηριών. Όταν λοιπόν κάποιος είναι καρδιοπαθής και δίνουμε μια μάχη για να προστατέψουμε την καρδιά του και τις αρτηρίες του, μπορεί να βελτιωθεί μεν η καρδιά του, αλλά να πάθει εγκεφαλικό επεισόδιο. Και αυτός που υφίσταται μια τόσο τραυματική βλάβη στον εγκέφαλο δεν είναι πιο τυχερός από τον καρδιοπαθή.

Το μυστικό του εσωτερικού των αρτηριών του ενδοθηλίου είναι ότι για κάθε ουσία που υπάρχει στο εσωτερικό της αρτηρίας, ο οργανισμός δίνει μια μάχη πώς να κρατήσει την αρτηρία ανοικτή, δηλαδή πώς να μην πάθει θρόμβωση. Επίσης γίνεται προσπάθεια να διατηρηθούν σε προκαθορισμένα ποσοστά αυτές οι προστατευτικές ουσίες. Αν τα ποσοστά είναι ψηλά τότε η αρτηρία είναι άπρωτη, ενώ αντίθετα αν είναι χαμηλά τότε είναι τρωτή. Αλλά πίσω από αυτές τις ουσίες, τα γονίδια προκαθορίζουν τη συμπεριφορά τους μέσα στο τοίχωμα της αρτηρίας. Είναι λοιπόν πολύπλοκα τα φαινόμενα στην καρδιολογία.

Οι παράγοντες που προσδιορίζουν τη ζωή ενός καρδιοπαθή δεν είναι η στένωση της πλάκας, αυτό που κανείς περιγράφει απλοϊκά λέγοντας: «έχω βουλωμένη κατά 90% τη στεφανιαία μου και σύντομα θα πεθάνω, γιατί μου μένουν άλλα 10%». Δεν είναι η στένωση της πλάκας που έχει σημασία, αλλά η υφή του εσωτερικού της αρτηρίας. Μπορεί κάποιος να έχει και τις τρεις αρτηρίες 100% κλειστές και να ζήσει 80 και 90 χρόνια. Ενώ κάποιος άλλος που έχει και τις τρεις αρτηρίες ανοικτές, να πάθει μία και μοναδική βλάβη και να πεθάνει με αιφνίδιο θάνατο.

Ο δεύτερος παράγοντας είναι η προετοιμασία του μυοκαρδίου να δεχτεί το έμφραγμα. Ολόκληρη μάχη δίνεται από την καρδιά ώστε να ελαχιστοποιήσει τη βλάβη του εμφράγματος. Όταν υπάρχουν τα εφόδια, τότε για δεδομένη περιοχή που φράζει η αρτηρία, μπορεί να έχουμε ένα ελάχιστο έμφραγμα. Αλλά μπορεί η αρτηρία να φράξει σε μια περιοχή που να φαίνεται ότι είναι στην περιφέρεια, εντούτοις το έμφραγμα να είναι τεράστιο, γιατί η προστασία του μυοκαρδίου είναι χαμηλή. Αυτό ονομάζεται «παράπλευρη κυκλοφορία».

Υπάρχουν, για παράδειγμα, ορισμένα ινδικά χοιρίδια, που δεν παθαίνουν έμφραγμα. Κλείνει τη στεφανιαία αρτηρία και σε ένα λεπτό βγαίνουν χιλιάδες μικρές αρτηρίες και παίρνουν το αίμα παράπλευρα. Δυστυχώς, ο άνθρωπος δεν είναι, ούτε μοιάζει με το χοιρίδιο της Νέας Ζηλανδίας που έχει αυτό το πλεονέκτημα. Αλλά δεν μοιάζει ούτε με τον χοίρο ο οποίος δεν έχει καθόλου παράπλευρο. Είναι ένα ζώο μεσαίας κατηγορίας σε αυτή την έκφραση, μεταξύ του χοίρου και του ινδικού χοιριδίου. Στην πραγματικότητα πρέπει να αγωνιστεί για να αυξήσει την παράπλευρό του με φάρμακα και άθληση, ώστε να επιδώσει υγιής.

Είναι γνωστή η σημασία της αθηρωματικής πλάκας μέσα στο τοίχωμα της αρτηρίας και ο ρόλος της οξειδωμένης LDL χοληστερίνης η οποία διαπερνά το τοίχωμα, το βομβαρδίζει, και εγκαθίσταται στο κέντρο του δημιουργώντας την αθηρωματική πλάκα με τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι επικίνδυνη ακόμα κι αν η αρτηρία έχει 100% ελεύθερο δρόμο. Είναι δυνατόν κάποιος να έχει φυσιολογική στεφανιογραφία και μετά από έξι μήνες να πάθει ένα μεγάλο έμφραγμα αφήνοντας τους γύρω του άφωνους.

Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει παρατηρηθεί σε άτομο που υπέστη αιφνίδιο θάνατο ότι η στεφανιαία αρτηρία του ενώ το εσωτερικό της ήταν ωραίο και ομαλό, το τοίχωμά της ήταν γεμάτο από χοληστερίνη. Το μουσικό της ζωής εξαρτάται από την κάψα που περιβάλλει τον πυρήνα της χοληστερίνης. Όσο πιο παχιά είναι αυτή, τόσο πιο ασφαλής είναι ο άρρωστος, ανεξάρτητα από τη στένωση που υπάρχει φαινομενικά με τη στεφανιογραφία. Όσο πιο λεπτή είναι η κάψα τόσο πιο ανασφαλής είναι ο άρρωστος, τόσο πιο εύκολα μπορεί να πάθει έμφραγμα ή αιφνίδια ισχαιμικά θανατηφόρα επεισόδια.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο κόσμος των αιμοπεταλίων, τα οποία μόλις βρουν μια ανώμαλη επιφάνεια στο εσωτερικό της αρτηρίας, χωρίς καν να είναι αποφραγμένα, βγάζουν ψευδοπόδια, ενεργοποιούνται, και αμέσως αρχίζουν να συγκολλούνται μεταξύ τους φτιάχνοντας θρόμβο μέσα στην αρτηρία. Όταν δηλαδή το ενδοθήλιο, το εσωτερικό της αρτηρίας, δεν είναι φυσιολογικό και δεν έχει τα αμυντικά συστήματα να το προασπίσουν, τότε, μπορεί κάποιος να πάθει έμφραγμα ή και αιφνίδιο θάνατο χωρίς καν να αντιληφθεί ότι είχε ποτέ του καρδιοπάθεια, χωρίς δηλαδή κλινική εικόνα.

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούμε να διακρίνουμε αυτά τα καταστροφικά κύτταρα που λέγονται «αιμοπετάλια». Όταν ενεργοποιούνται βγάζουν ψευδοπόδια, αθροίζονται κατά εκατομμύρια και δημιουργούν τους θρόμβους οι οποίοι μπορεί να αποφράξουν την αρτηρία και να προκαλέσουν το έμφραγμα.

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω συμπερασματικά προκύπτει ότι η σωστή διατροφή εξασφαλίζει τις προϋποθέσεις για ασφαλή υγεία. Ας κάνουμε όμως

μια πολύ σύντομη αναδρομή στην ιστορία της εξέλιξης του ανθρώπου, από τους λεμούριους πίθηκους μέχρι τον άνθρωπο του Κρομανιόν, ο οποίος είναι ο πιο μικρός σε ηλικία, είναι μόλις 50.000 ετών και στον οποίο ανήκουμε κι εμείς. Θα αναφερθώ με χρονολογική σειρά από τον νεότερο σε ηλικία ως τον αρχαιότερο: Ο άνθρωπος του Νεάντερταλ με ηλικία 150.000 ετών, ο άνθρωπος όρθιος με ενάμισι εκατομμύριο έτη ζωής, ο άνθρωπος κατασκευαστής, κάτι μεταξύ πιθήκου και ανθρώπου, δύο εκατομμύρια έτη ζωής, ο αυστραλοπίθηκος τέσσερα εκατομμύρια έτη ζωής, ο ραμαπίθηκος δέκα εκατομμύρια ζωής, ο δρυοπίθηκος 25 εκατομμύρια έτη ζωής, ο αιγυπτιοπίθηκος 40 εκατομμύρια έτη ζωής και οι λεμούριοι πίθηκοι, που θεωρούνται οι αρχέγονες μορφές του ανθρώπου του Κρομανιόν, 70 εκατομμύρια έτη ζωής.

Το επόμενο μοντέλο μόνο η φύση μπορεί να το γνωρίζει. Θα το προσαρμόσει σύμφωνα με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις. Όπως δηλαδή η ως τώρα εξέλιξη επέτρεψε να έχουμε αυτόν τον άνθρωπο, με τον ανεπτυγμένο εγκέφαλο, που έχει κάνει τα σημερινά «θαύματα» ενώ οι αρχέγονες μορφές του ανθρώπου ήθελαν έναν άνθρωπο με μυϊκό σύστημα για να επιβιώνει μέσα στο περιβάλλον του.

Αν ο σημερινός άνθρωπος χρειαζόταν να ζήσει μέσα στα σπήλαια, ασφαλώς θα είχε πεθάνει από πνευμονία μέσα στις πρώτες μέρες της ζωής του. Εκείνος όμως δεν πέθαινε από πνευμονία, ούτε ήξερε τι θα πει στεφανιαία νόσος, δηλαδή έμφραγμα, από το οποίο πεθαίνει σήμερα ο μισός πληθυσμός των προηγμένων χωρών. Ήταν υγιέστατος, γιατί κινούνταν και ζούσε τελείως διαφορετικά από τον τρόπο με τον οποίο κινούμαστε και ζούμε εμείς σήμερα.

Ας πάρουμε για παράδειγμα τον τρόπο που ζούσε ο άνθρωπος της Ιάβας. Σηκωνόταν το πρωί με τη γυναίκα του και το παιδί τους, πήγαιναν να βρουν ψάρια στις λίμνες, τα έτρωγαν και ζούσαν ευτυχείς. Αυτή ήταν η ζωή. Ο σημερινός άνθρωπος όμως δεν μπορεί να αντιγράψει αυτό το μοντέλο. Δεν έχει καμιά σχέση με τον προηγούμενο: είναι πολλές ώρες ακίνητος, ζει μπροστά στους υπολογιστές και στα ηλεκτρομαγνητικά κύματα, εγκλωβίζεται μέσα στα ίδια του τα έργα και βέβαια δεν πεθαίνει με τίποτα από κρυολόγημα, αλλά πεθαίνει από στεφανιαία νόσο.



Γι' αυτό λοιπόν οι καρδιολόγοι προτείνουν διαφορετική ζωή, η οποία, για να μοιάσει με τη ζωή του αρχέγονου ανθρώπου, πρέπει να είναι η ζωή μέσα στα γυμναστήρια, η ζωή της κίνησης και η ζωή η οποία να απομακρύνει τον άνθρωπο από τα μηχανήματα, τα αυτοκίνητα και την ακινησία, η ζωή με τη σωστή διατροφή. Γιατί μόνο έτσι θα σταματήσει το ποσό των στεφανιαίων αρρώστων να είναι τόσο ψηλό, θα ρυθμίζεται η χοληστερίνη LDL η οποία μπαίνει μέσα στο τοίχωμα της αρτηρίας και την κλείνει σταδιακά.

Άλλη αιτία που σκοτώνει τον άνθρωπο είναι το κάπνισμα. Ενδεικτικά σε 100.000 άτομα κάτω των 65 χρόνων, η συχνότητα των θανάτων από καρδιοπάθειες έχει ως εξής, 166 θα είναι από κάποιους που δεν έχουν δει τσιγάρο ποτέ τους. Αυτοί είναι οι γονιδιακά φορτισμένοι. Είτε καπνίσουν είτε δεν καπνίσουν θα πάθουν καρδιοπάθεια. Αυτοί που καπνίζουν όμως, ένα ως δεκατέσσερα τσιγάρα, θα είναι 278. Αυτοί που καπνίζουν δεκαπέντε ως εικοσιτέσσερα τσιγάρα θα είναι 385. Και οι 427 θα είναι αυτοί που καπνίζουν πάνω από τα εικοσιπέντε τσιγάρα τη μέρα.

Το επόμενο είναι η δική μας απειρία. Προσπαθούμε να καλύψουμε το κενό που δεν έχει καλύψει ο άνθρωπος με όλα τα άλλα που είπαμε, και βέβαια και τις βιολογικές του αδυναμίες, προχωρώντας μέχρι τα γονιδιακά φάρμακα, που θα είναι η κατάκτηση του αιώνα αυτού.

Άλλο είναι οι ιατρικές οδηγίες με τα «μη» και τα «πρέπει», τα οποία πρέπει ο καθένας να εφαρμόζει προκειμένου να απεπιπεθεί στο περιβάλλον, δηλαδή στη σύγχρονη ζωή αν θέλει να έχει μία μακρύτερη, αλλά και ευτυχέστερη ζωή. Διότι η καρδιοπάθεια δεν είναι απλή υπόθεση. Πολλοί λένε ότι αφού κάποιος πρέπει να πεθάνει, ο καλύτερος θάνατος είναι ο καρδιακός. Έτσι άλλωστε έλεγε και ο Σόλωνας νέος, ότι ο αιφνίδιος θάνατος θεωρείται δώρο των θεών για τον άνθρωπο, αφού είναι καταδικασμένος να πεθάνει.

Το κακό όμως με τις καρδιοπάθειες της στεφανιαίας νόσου είναι ότι δεν πρόκειται για αμιγώς καρδιοπάθειες, αλλά για αρτηριοπάθεια όλων των αρτηριών. Κι έτσι, ενώ κάποιος καρδιοπαθής νομίζει ότι θα τύχει του «ευεργετήματος» του αιφνίδιου θανάτου, τότε παθαίνει κάτι άλλο, εγκεφαλικό επεισόδιο,

που τον καθιστά ανάπηρο για όλη του τη ζωή και το οποίο βεβαίως τον καταδικάζει και ως άνθρωπο, αφού οι πνευματικές του δυνατότητες μειώνονται παράλληλα με τις σωματικές.

Άρα στόχος είναι ουσιαστικά η θεραπεία των αρτηριοπαθειών και όχι των καρδιοπαθειών, η οποία εξασφαλίζεται με τα σύγχρονα φάρμακα που διαθέτουμε.







1. Σύγχρονα επεύγματα των Θετικών Επιστημών, ΑΘΗΝΑ 1993
2. Μοριακή βάση των ασθενειών, ΑΘΗΝΑ 1994
3. Η Θεωρία της Εξελίξεως, ΑΘΗΝΑ 1994
4. Αρχαιολογία της πόλεως των Αθηνών, ΑΘΗΝΑ 1994
5. Περιβάλλον και Υγεία, ΑΘΗΝΑ 1996
6. Νεοελληνικό Θέατρο (17ος-20ός αι.), ΑΘΗΝΑ 1996
7. Κατανόηση και αποδοχή των εφαρμογών της Βιοτεχνολογίας από το Κοινό, ΑΘΗΝΑ 1997
8. Τα βιολογικά αίτια της γήρανσης και τα προβλήματα της «Τρίτης Ηλικίας», ΑΘΗΝΑ 1998
9. Η Άλλη Πλευρά της Βιοτεχνολογίας, ΑΘΗΝΑ 1998
10. Βιοτεχνολογία και Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης, ΑΘΗΝΑ 1999
11. Οι Μεταμορφώσεις της Πελοποννήσου (4ος-15ος αι.), ΑΘΗΝΑ 2000
12. ΧΗΜΕΙΑ & ΚΟΙΝΩΝΙΑ, ΑΘΗΝΑ 2000
13. ΘΡΑΚΗ. Ιστορικές και Γεωγραφικές Προσεγγίσεις, ΑΘΗΝΑ 2000
14. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ. Η σημαντική του «καλού θανάτου», ΑΘΗΝΑ 2000
15. Οι Συλλογικοί Φόβοι στην Ιστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
16. Τα Βαλκάνια στην Προϊστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
17. ΚΥΠΡΟΣ. Σταυροδρόμι της Μεσογείου, ΑΘΗΝΑ 2001
18. Η Πρόοδος στις Βιολογικές Επιστήμες: Νέες Τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία, ΑΘΗΝΑ 2001
19. Greek Archaeology without Frontiers, ΑΘΗΝΑ 2002
20. ΧΗΜΕΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΑΘΗΝΑ 2002
21. Βίκτωρ Ουγκώ (1802-1885), ο ρομαντικός συγγραφέας, ο οραματιστής στοχαστής, ο Φιλέλληνας, 200 χρόνια από τη γέννησή του, ΑΘΗΝΑ 2002
22. Χημεία και Υγεία, η Χημεία ως εργαλείο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ΑΘΗΝΑ 2002
23. Λατρείες στην 'περιφέρεια' του αρχαίου ελληνικού κόσμου, ΑΘΗΝΑ 2002
24. Άνθρωποι στα άκρα. Ο θάνατος ως επιλογή, ΑΘΗΝΑ 2002
25. Ιστορική Διαδρομή της Νομισματικής Μονάδας στην Ελλάδα, ΑΘΗΝΑ 2002
26. Κοινωνία και Υγεία. Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους, ΑΘΗΝΑ 2003
27. Κοινωνία και Υγεία II. Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους, ΑΘΗΝΑ 2003
28. Βυζαντινό κράτος και κοινωνία, ΑΘΗΝΑ 2003
29. Η αμφισβήτηση της εξουσίας, ΑΘΗΝΑ 2003
30. Μουσικοκινητικά δρώμενα ως μέσον θεραπευτικής αγωγής, ΑΘΗΝΑ 2003
31. The Human Predicament II, (συνέκδοση με την Δελφική Εταιρεία) υπό την αιγίδα της Πολιτιστικής Ολυμπιάδας, ΑΘΗΝΑ 2003
32. Το Ταξίδι από τους αρχαίους έως τους νεότερους χρόνους, ΑΘΗΝΑ 2004
33. Φιλοσοφία και Θετικές Επιστήμες στον 20ό αιώνα, ΑΘΗΝΑ 2004
34. Το Βυζάντιο και οι απαρχές της Ευρώπης, ΑΘΗΝΑ 2004
35. Η τέχνη ως μέσον θεραπευτικής αγωγής, ΑΘΗΝΑ 2004



Σκοπός του κύκλου των είκοσι ομιλιών –ο οποίος και αποτελεί το περιεχόμενο της παρούσας έκδοσης– με τον γενικό τίτλο «Κοινωνία και Υγεία III: από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή» είναι να αναδείξει την προσφορά της βασικής βιοϊατρικής έρευνας στην κλινική πράξη, παραθέτοντας παραδείγματα παθήσεων των οποίων η αιτιοπαθογένεια και η θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν ιδιαίτερος ωφεληθεί από τα ερευνητικά επευγμάτα.

Τα θέματα που διαπραγματεύεται ο παρών τόμος καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα επίκαιρων ιατρικών θεμάτων, όπως: γήρανση και ευ ζην, η ρύπανση του αέρα και η υγεία, επιδημίες λοιμώδους αιτιολογίας στη σύγχρονη εποχή, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα «έξυπνα» φάρμακα και τα λειτουργικά τρόφιμα.

**ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)**

Λεωφ. Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα

Τηλ.: 210 72 73 700, Fax: 210 72 46 618

e-mail: [eie@eie.gr](mailto:eie@eie.gr), <http://www.eie.gr>

**ISBN: 960-7998-26-X**