

ΜΑΡΤΙΟΣ 2011 ΤΟΜΟΣ 99 ΤΕΥΧΟΣ 3

ιατρική

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Υποθυρεοεισμός

Υγεία και κατανάλωση φρούτων

Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Μη επεμβατική αξιολόγηση ηπατικής ίνωσης

Οστεονάρκωση γνάθων από διφωσφονικά

Ανοσοκαταστολή και CD4⁺ ληπτών νεφρού

Hypothyroidism

Human health and fruits consumption

Small-cell lung cancer

Non-invasive assessment of hepatic fibrosis

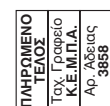
Bisphosphonate-induced jaws osteonecrosis

Immunosuppression and Cd4⁺ in renal transplant

iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΜΑΡΤΙΟΣ 2011 VOLUME 99 No 3



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816, ΚΕΜΠΑ
Κωδικός 4142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αδριανείου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

ΒΗΤΑ
medical arts
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)
☎ 210-67 14 371-67 14 340
FAX: 210-67 15 015
E-mail: BetaMedArts@hol.gr
E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 5,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί- 130 €

Βιβλιοθήκες 90 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Τσαμακίδης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληριδής

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and

Advertising Enquiries:

ΒΗΤΑ
medical arts
BETA Medical Publishers Ltd
3, ADRIANIΟΥ STR.
GR-115 25 ATHENS - GREECE
☎ +30210-67 14 371-67 14 340
FAX: +30210-67 15 015
E-mail: BetaMedArts@hol.gr
E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 5,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Τσαμακίδης

Secretary General

Δ. Dimitropoulos

Dep. Secretary General

Κ. Mavrandonis

Treasurer

Ι. Kostoglou-Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Πεφάνης

Dep. Editor in Chief

Δ. Τηνιακός

Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kaloheretis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Υποθυρεοειδισμός. Από την υποκλινική στη θανατηφόρο μορφή, το μυξοιδηματικό κώμα. Κώστογλου-Αθανασίου Ι, Ντάλλες Κ 95

Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Πόσο ωφέλιμη είναι για την υγεία του ανθρώπου;
Βαλαβανίδης Α, Βλαχογιάννη Θ 110

Δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.
Γρηγορίου Α, Μπούρα Π 125

Μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ηπατικής ίνωσης σε ενήλικες και παιδιά.
Ρόκα Κ, Παπαδάκης Β, Πολυχρονοπούλου Σ 132

Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά. Ανασκόπηση του προβλήματος και των τακτικών αντιμετώπισης. Ζανάκης Σ, Κόμης Κ, Δενδρινός Χ 141

Ερευνητική εργασία

Η επίδραση της ανοσοκαταστολής στα CD4⁺ T κύτταρα σταθεροποιημένων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Βιττωράκη Α, Δαρεμά Μ, Σκορδάκη Ζ, Ντόκου ΙΣ, Καφετζή Μ, Κωστάκης Α, Μπολέτης Ι, Ινιωτάκη Α 149

Contents

Reviews

Hypothyroidism. From the subclinical to the severe fatal form of myxedema coma. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K 95

Fruits and vegetables consumption. How beneficial are for human health? Valavanidis A, Vlachogianni Th 110

Second-line chemotherapy in small-cell lung cancer. Grigoriou A, Boura P 125

Non-invasive techniques for the assessment of hepatic fibrosis in adults and in children?
Roka K, Papadakis V, Polychronopoulou S 132

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Review of new evidence and protocols of its management. Zanakis S, Komis C, Dendrinou Ch 141

Original paper

The effect of immunosuppression on CD4⁺ T cells of stable renal transplant. Vittoraki A, Darema M, Skordaki Z, Dokou JS, Kafetzi M, Kostakis A, Boletis J, Iniotaki A 149

Υποθυρεοειδισμός Από την υποκλινική στη θανατηφόρο μορφή, το μυξοιδηματικό κώμα

I. Κώστογλου-Αθανασίου,¹ Κ. Ντάλλες²

¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», ΕΕΣ, ²Ιατρική Φυσική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο υποθυρεοειδισμός (ΥΘ) είναι η πιο συχνή μορφή ορμονικής ανεπάρκειας. Διαιρείται ανάλογα με τον χρόνο έναρξης σε συγγενή και επίκτητο, και ανάλογα με το επίπεδο της ενδοκρινικής δυσλειτουργίας σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή και υποκλινικό ή κλινικό, με τη βαρύτερη μορφή να εκδηλώνεται ως μυξοιδηματικό κώμα. Οφείλεται συνήθως σε αυτοάνοση νόσο (χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα) ή σε έλλειψη του θυρεοειδούς λόγω θυρεοειδεκτομής ή σε όγκους στην περιοχή της υπόφυσης-υποθαλάμου. Ο υποκλινικός ΥΘ έχει πολύ ήπια ή και καθόλου συμπτώματα. Ο κλινικός ΥΘ χαρακτηρίζεται κυρίως από αύξηση του βάρους, κόπωση, δυσανεξία στο ψύχος, βράγχος φωνής, ελάττωση μνήμης, υποθερμία, βραδυκαρδία, ξηρό και τραχύ δέρμα, και απόπτωση τριχών. Το μυξοιδηματικό κώμα αποτελεί την πιο ακραία μορφή του ΥΘ, στο οποίο παρουσιάζεται ανεπάρκεια πολλών οργάνων με αποτέλεσμα ο ασθενής να πέφτει σε κώμα. Εκτός από την εικόνα του κλινικού ΥΘ παρουσιάζεται κυρίως βραδυκαρδία, υποθερμία, διαταραχή της αναπνοής και εργαστηριακά, εκτός από τα ευρήματα του ΥΘ, αναιμία, υπονατριαιμία και υπογλυκαιμία. Η θεραπεία του ΥΘ γίνεται με τη χορήγηση θυροξίνης, η οποία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή επειδή η απορρόφησή της επηρεάζεται από νοσήματα του πεπτικού συστήματος και τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.

Λέξεις ευρετηρίου Υποθυρεοειδισμός υποκλινικός και κλινικός, χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα, αντιθυρεοειδικά αντισώματα, μυξοιδηματικό κώμα.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

Hypothyroidism From the subclinical to the severe fatal form of myxedema coma

I. Kostoglou-Athanassiou,¹ K. Ntalles²

¹Department of Endocrinology, “Korgialenio-Benakio” General Hospital of Athens, Red Cross Hospital, Athens, ²Department of Medical Physics, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Hypothyroidism is the most common form of endocrine insufficiency. According to the time of onset it is divided in congenital and acquired and according to the level of endocrine dysfunction in primary and secondary and subclinical and clinical, with the most severe form being observed as myxedema coma. Hypothyroidism is usually due to autoimmune disease (chronic autoimmune thyroiditis) or to thyroid absence after thyroidectomy or to tumors in the area of the pituitary-hypothalamus. Subclinical hypothyroidism has mild or no symptoms. Clinical hypothyroidism is characterized mainly by weight increase, fatigue, cold intolerance, bradycardia, dry and coarse skin and hair loss. Myxedema coma is the most severe form of hypothyroidism with multiple organ insufficiency, the patient finally being in coma. In parallel to the findings of clinical hypothyroidism, bradycardia, hypothermia and ventilation disorder are observed and in parallel to the laboratory findings of hypothyroidism, anemia, hyponatremia and hypoglycemia are found. Hypothyroidism therapy is performed with thyroxine administration. Thyroxine administration should be performed cautiously as its absorption is affected by gastrointestinal disorders and the concurrent administration of other drugs.

Key words Hypothyroidism subclinical and clinical, chronic autoimmune thyroiditis, postpartum thyroiditis, antithyroid antibodies, myxedema coma.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Ο υποθυρεοειδισμός είναι η πιο συχνή πάθηση από αίτια ορμονικής ανεπάρκειας. Διαιρείται, ανάλογα με τον χρόνο έναρξης σε συγγενή και επίκτητο, ανάλογα με το επίπεδο ενδοκρινικής δυσλειτουργίας σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ή κεντρικό, και ανάλογα με τη σοβαρότητα σε σοβαρό (κλινικό) και ήπιο (υποκλινικό). Έχει μεγάλη σημασία ο διαχωρισμός των δύο αυτών καταστάσεων για τον λόγο ότι στον κλινικό υπάρχουν περισσότερα και σοβαρότερα συμπτώματα μέχρι και κώμα, ενώ στον υποκλινικό είναι λιγότερα και μπορεί ακόμα να μην υπάρχουν. Η διαπίστωση όμως του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού έχει μεγάλη σημασία τόσο γιατί πολλές φορές μεταπίπτει σε κλινικό υποθυρεοειδισμό όσο και γιατί, όπως αποδεικνύει η έρευνα που γίνεται τα τελευταία χρόνια, μπορεί να έχει πολλές επιπτώσεις (π.χ. υπερλιπιδαιμία και κίνδυνο αρτηριοσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, σωματικά και νευρομυϊκά συμπτώματα, διαταραχές ωορρηξίας, προβλήματα εγκυμοσύνης και άλλα). Η διάγνωσή του μπορεί να γίνει εύκολα με τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα.

Η έρευνα του υποθυρεοειδισμού συνεχώς εξελίσσεται ως προς τα αίτια και τη διάγνωση με τις νεότερες βιοχημικές και απεικονιστικές μεθόδους, τη μοριακή δράση των θυρεοειδικών ορμονών και τη θεραπεία, με τη διαπίστωση των διαφορών που υπάρχουν στα σκευάσματα της θυροξίνης ως προς τη δραστηριότητα, τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα, ακόμα και μεταξύ των διαδοχικών παρτίδων που διατίθενται από τον ίδιο παρασκευαστή. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται γενική αναφορά στον υποθυρεοειδισμό σε ό,τι αφορά στην κυτταρική και βιοχημική φυσιολογία των θυρεοειδικών ορμονών, τη συχνότητα, τα αίτια, τη διάγνωση, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη θεραπεία με τις νεότερες απόψεις όπου υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία.

2. Κυτταρική και βιοχημική παθολογική φυσιολογία

Από τον θυρεοειδή αδένα παράγονται η θυροξίνη (T_4) και η τριιωδοθυρονίνη (T_3). Η T_4 παράγεται μόνο από τον θυρεοειδή, ενώ η T_3 και από αποϊώδωση της T_4 σε εξωθυρεοειδικές θέσεις. Η

ανεπάρκεια της T_3 δημιουργεί τις κλινικές και βιοχημικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού. Έτσι, επιβραδύνονται βασικές ενδοκυττάρειες λειτουργίες που απαιτούν ενέργεια, όπως είναι η κατανόηση οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα τον υπομεταβολισμό τη μειωμένη σύνθεση αλλά ιδίως τη μειωμένη αποδόμηση των λιπιδίων, που δημιουργεί υπερχοληστεριναιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία. Η ελάττωση του μεταβολισμού και της παραγωγής θερμότητας φαίνεται στον χαμηλό βασικό μεταβολικό ρυθμό, τη δυσανεξία στο ψύχος και την ελαφρά ελαττωμένη βασική θερμοκρασία σώματος. Η σύνθεση και η αποδόμηση των πρωτεϊνών ελαττώνονται. Η ελαττωμένη σύνθεση και αποδόμηση των πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης του σκελετού και των μαλακών ιστών. Ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από ελάττωση της διάθεσης της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό. Η T_3 έχει δείχθει να διεγείρει την έκφραση του ινσουλινοευαίσθητου μεταφορέα γλυκόζης (GLUT-4), του οποίου τα επίπεδα είναι ελαττωμένα στον υποθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται επίσης από ελαττωμένη γλυκονεογένεση.

Η T_4 , που είναι το κύριο προϊόν του θυρεοειδούς αδένου και που κυκλοφορεί στο πλάσμα, μετατρέπεται σε T_3 . Αυτό γίνεται στο κυτταρόπλασμα και τους πυρήνες των κυττάρων των ιστών-στόχων από τις τρεις ειδικές δειωδινάσες με την αφαίρεση ενός μορίου ιωδίου από τον εξωτερικό δακτύλιο της T_4 .¹ Οι δειωδινάσες αυτές έχουν διαφορετική εντόπιση στους ιστούς, διαφορετικό υπόστρωμα και διαφορετική συμπεριφορά στα φάρμακα και τις ασθένειες. Οι επιδράσεις της T_3 στους ιστούς-στόχους πιστεύεται ότι γίνονται διαμέσου σύνδεσής της με έναν από τους ισόμορφους υποδοχείς της T_3 , ήτοι τους TR α 1, TR β 1 και TR β 2 που είναι μέλη της υπερικογενείας των πυρηνικών υποδοχέων.² Η ποιότητα και το είδος των διαφόρων μορφών υποδοχέων ποικίλλει στους διάφορους ιστούς και από την κατανομή και τη δράση τους εξαρτάται η δραστηριότητα της T_3 . Εκτός από τη θέση δέσμευσης της T_3 , οι υποδοχείς της έχουν περιοχές δέσμευσης με το DNA και με άλλο υποδοχέα T_3 ή άλλο πυρηνικό υποδοχέα για τη δημιουργία διμερών. Οι υποδοχείς δεσμεύονται στο DNA σε θέσεις με ειδικές εξαμερείς αλληλουχίες ολιγονουκλεοτιδίων, τα οποία τυπικά εντοπίζονται στην 5' ρυθμι-

στική περιοχή των γονιδίων που ανταποκρίνονται στις θυρεοειδικές ορμόνες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αλληλεπίδραση της T_3 με τον υποδοχέα της προκαλεί τη δέσμευση βοηθητικών πρωτεϊνικών συμπαραγόντων που είτε ενεργοποιούν είτε καταστέλλουν τη μεταγραφή κάποιου γονιδίου.

Μερικές από τις κλινικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού ερμηνεύονται σε μοριακό επίπεδο. Η μη διέγερση του γονιδίου της αυξητικής ορμόνης στα σωματοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης προκαλεί κοντό ανάστημα σε προεφηβικά παιδιά. Η ανεπάρκεια της έκφρασης του ηπατικού υποδοχέα LDL που διαμεσολαβείται από τον ρυθμιζόμενο από τις θυρεοειδικές ορμόνες SREBP2 (μεταγραφικός παράγοντας που δεσμεύεται στο ρυθμιστικό στοιχείο των στερολών) ελαττώνει τον ρυθμό κάθαρσης της LDL χοληστερόλης, προκαλώντας υπερχοληστεριναιμία, και η ελαττωμένη έκφραση της ΑΤΡάσης του μυοκαρδιακού σαρκοπλασματικού δικτύου και των βαρέων αλύσεων της α-μυοσίνης διαταράσσει τη συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία των κοιλιών, αντίστοιχα. Πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού δεν έχουν ακόμη συνδεθεί με ειδικές γονιδιακές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για μη γονιδιακές δράσεις της T_3 , εκτός από τις μεταγραφικές δράσεις που διαμεσολαβούνται από τους πυρηνικούς υποδοχείς. Η T_3 αυξάνει τη δραστηριότητα της ασβέστιο-ΑΤΡάσης στα μυοκαρδιακά κύτταρα και τροποποιεί την παραγωγή του μιτοχονδριακού ATP με μη γονιδιακούς μηχανισμούς.³ Οι θυρεοειδικές ορμόνες επίσης αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης που είναι συνδεδεμένοι με την πρωτεΐνη G και ενεργοποιούν την οδό της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο (MAPK). Η ανεπάρκεια σε αυτές τις μη γονιδιακές δράσεις μπορεί να είναι υπεύθυνη για κάποιες από τις επιπλέον εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού.

3. Επιπολασμός και επίπτωση

Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός είναι πολύ πιο συχνός από τον δευτεροπαθή (περίπου 1000 προς 1). Για να εκτιμηθεί ο επιπολασμός του στον γενικό πληθυσμό χρησιμοποιείται η μέτρηση της TSH και της T_4 ή της FT₄.

Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (υψηλή TSH και φυσιολογική T_4) βρέθηκε σε διάφορες μελέτες στο 3–13,6% των γυναικών και στο 0,7–5,7% των ανδρών, ενώ στον κλινικό υποθυρεοειδισμό (υψηλή TSH και χαμηλή FT₄) στο 0,5–1,9% των γυναικών και σε <1% των ανδρών.^{4–8} Οι Canaris et al⁹ σε εργασία τους που έγινε σε κατοίκους του Colorado των ΗΠΑ και που αφορούσε σε 25.862 άτομα ηλικίας 18 μέχρι άνω των 74 ετών, βρήκαν υψηλή TSH στο 9,4% (υποκλινικό 9% και κλινικό υποθυρεοειδισμό 0,4%). Η TSH στο 74% των περιπτώσεων ήταν μεταξύ 5,1 και 10, και στο 26% μεγαλύτερη των 10 mU/L. Το ποσοστό των ατόμων με αυξημένη TSH αυξανόταν με την ηλικία. Έτσι, από το 4% στην πρώτη δεκαετία αυξήθηκε στο 21% στην τελευταία δεκαετία στις γυναίκες και από το 3% στο 16% στους άνδρες. Οι Hollowell et al¹⁰ σε 17.353 άτομα στις ΗΠΑ ηλικίας >12 ετών βρήκαν αυξημένα επίπεδα TSH στο 5,8% των γυναικών και στο 3,4% των ανδρών. Στη μελέτη Framingham, οι Sawin et al⁵ βρήκαν μεμονωμένη αύξηση της TSH στο 13% των γυναικών και στο 5,7% των ανδρών. Στη μελέτη Whickham τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 7,5% και 2,8%.⁴ Η επίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι υψηλότερη σε ηλικιωμένα άτομα. Οι Parle et al⁶ στο Ηνωμένο Βασίλειο σε 1210 άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών αναφέρουν επιπολασμό 11,6% στις γυναίκες και 2,9% στους άνδρες. Στην Ισπανία, Ιταλία, Φινλανδία και Ιαπωνία σε περιπατητικό γηριατρικό πληθυσμό βρήκαν 3,2–13%.¹¹ Τέλος, οι Bemben et al¹² μετά από αποκλεισμό ασθενών που είχαν προηγούμενο ιστορικό θυρεοειδικής νόσου βρήκαν 14,6% σε γυναίκες και 15,4% σε άνδρες. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι McGrogan et al¹³ βρήκαν ότι η αναφερόμενη επίπτωση του υποθυρεοειδισμού αυτοανόσου αιτιολογίας ποίκιλλε μεταξύ 2,2/100.000/έτος στους άνδρες και 498,4/100.000/έτος στις γυναίκες, σε διάφορες αναφορές. Υπολόγισαν την επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε 350/100.000/έτος στις γυναίκες και σε 80/100.000/έτος στους άνδρες. Σε προοπτική μελέτη που έγινε σε δύο περιοχές της Δανίας με προϋπάρχουσα ήπια ως μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου, βρέθηκε ότι ακόμη και η προσεκτική ιωδίωση του άλατος συνοδευόταν από μέτρια αύξηση της επίπτωσης του κλινικού υποθυρεοειδισμού.¹⁴ Η αύξηση παρατηρήθηκε κυρί-

ως σε άτομα νέα και μέσης ηλικίας με προϋπάρχουσα μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός γίνεται κλινικός σε ποσοστό 2–5% ετησίως. Ο βαθμός μετατροπής σχετίζεται με τα βασικά επίπεδα TSH και είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ανιχνεύσιμα, σε αντίθεση με μη ανιχνεύσιμα, αντιθυρεοειδικά αντισώματα (4,3% σε αντίθεση με 2,6%).¹⁵

Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού υπάρχει στη θυρεοειδίτιδα μετά από τοκετό,¹⁶ σε άτομα με ιστορικό αυτοάνοσου θυρεοειδικής νόσου,^{17,18} σε ασθενείς που προηγουμένως ακτινοβολήθηκαν στην κεφαλή ή στον αυχένα ή και χειρουργήθηκαν στον θυρεοειδή, σε άλλες αυτοάνοσες ενδοκρινικές καταστάσεις (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ανεπάρκεια επινεφριδίων, πρωτοπαθής ωθηκική ανεπάρκεια) και σε μη ενδοκρινικές αυτοάνοσες διαταραχές όπως λεύκη, κατά τόπους αλωπεκία, κακοήγη αναιμία, σύνδρομο Sjögren, κατά πλάκας σκλήρυνση και τα σύνδρομα Down's και Turner's. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης υγιών γυναικών πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενών ασθενών με επιβεβαιωμένη αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, που έγινε στην Ολλανδία,¹⁹ παρατηρήθηκε ότι οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού ήταν τα επίπεδα της TSH και των αντι-TPO αντισωμάτων, και το οικογενειακό ιστορικό, ειδικότερα ο αριθμός των συγγενών με Hashimoto.

4. Αίτια

Τα σπουδαιότερα αίτια που είναι υπεύθυνα για τον πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό φαίνονται στον πίνακα 1.

4.1. Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε βλάβη του θυρεοειδούς αδένου με αποτέλεσμα την ελάττωση της σύνθεσης και της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός αυτός στο 50% είναι αυτοάνοσου αιτιολογίας και παρατηρείται στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, και στο υπόλοιπο 50% οφείλεται σε άλλα αίτια ή σε φάρμακα. Τελευταία, η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα και η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, που μπορεί να οδηγήσουν σε υποθυρεοειδισμό, θεω-

Πίνακας 1. Αίτια πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς (κεντρικού) υποθυρεοειδισμού

Πρωτοπαθής	Δευτεροπαθής (κεντρικός)
	α. Υπόφυση
1. Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	1. Υποφυσιακά αδενώματα
2. Ανεπάρκεια ή υπερεπάρκεια ιωδίου	2. Ιστορικό εγχειρήσεως ή ακτινοβολίας υποφύσεως
3. Θυρεοειδεκτομή	3. Ιστορικό τραύματος κεφαλής
4. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο	4. Ιστορικό υποφυσιακής καταπληξίας
5. Εξωτερική ακτινοβολία	β. Υποθάλαμος
6. Φάρμακα	1. Υποθαλαμικοί ή υπερεπιφθιακοί όγκοι
7. Αγενεσία ή δυσγενεσία θυρεοειδούς	2. Ιστορικό εγχειρήσεως ή ακτινοβολίας υποθαλάμου

ρούνται ότι είναι εκδηλώσεις της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα προσβάλλει 3–5 φορές συχνότερα τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες συνήθως μέσης ηλικίας ή ηλικιωμένους αλλά και παιδιά. Ο ρόλος της αυτοανοσίας υποστηρίζεται από τα ιστολογικά ευρήματα της διάχυτης λεμφοκυτταρικής διήθησης του θυρεοειδούς αδένου και από την παρουσία κυκλοφορούντων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχεδόν σε όλους τους ασθενείς.²⁰ Υψηλοί τίτλοι των αντι-TPO αντισωμάτων διαπιστώνονται στο 95% και των αντι-Tg στο 60% των περιπτώσεων, και είναι υψηλότεροι στην ατροφική μορφή από ό,τι στη μορφή με βρογχοκήλη. Σε μικροζώδη βρογχοκήλη, η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto είναι πολύ μεγάλη. Οι Yeh et al²¹ σε μικροζώδους 1–6,5 mm βρήκαν θετικά αντισώματα στο 94,7% των περιπτώσεων. Αυξημένοι τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις του θυρεοειδούς, αλλά σε χαμηλότερα ποσοστά. Στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι αυξημένα συνήθως και τα δύο αντισώματα και, σπανιότερα, το ένα μόνο από τα δύο. Οι Takamatsu et al²² σε 437 ασθενείς παρατήρησαν ότι θετικά και τα δύο αντισώματα είχαν οι 316, το ένα από τα δύο είχαν οι 85 και κανένα από τα δύο είχαν οι 36. Το 50–75% των ασθενών που έχουν θετικά αντισώματα είναι ευθυρεοειδικοί, το 25–50% έχουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ο οποίος μπορεί να

μεταπέσει σε έκδηλο και το 5–10% έχουν κλινικό υποθυρεοειδισμό.

Στην ανάπτυξη χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας προδιαθέτουν γενετικοί και εξωγενείς παράγοντες. Οι γενετικοί παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί είναι λίγοι. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται τα γονίδια που κωδικοποιούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA)^{23,24} και το γονίδιο που κωδικοποιεί το αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4).^{25–27} Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα γονίδια αυτά συμβάλλουν στην αυξημένη ευπάθεια στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto παραμένουν ασαφείς. Η ύπαρξη πολυγονδιακού παράγοντα για την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας υποδεικνύεται από τη σύνδεση της νόσου με αρκετούς γονιδιακούς τόπους σε προσβεβλημένες οικογένειες.²⁸ Η αναγνώριση των ανωτέρω γονιδίων δεν εξηγεί πλήρως την κληρονομικότητα που παρατηρείται σε οικογένειες ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι γενετικοί παράγοντες στο ανθρώπινο γονιδίωμα, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και οι οποίοι αναμένεται να ανιχνευθούν στο μέλλον.

Η λοίμωξη και η πρόσληψη ιωδίου είναι οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο από τους εξωγενείς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Λοιμώδεις παράγοντες μπορεί να προκαλούν αυτοάνοση μέσω ιστικής καταστροφής ή μοριακής μίμησης, καθώς αντισώματα έναντι του ιού Epstein-Barr έχουν ανιχνευθεί σε παιδιά με αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο²⁹ και οξεία λοίμωξη από τον ιό Parvo B19 έχει βρεθεί να σχετίζεται με την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στα παιδιά.³⁰ Μεγαλύτερη συχνότητα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων βρέθηκε σε κατοίκους περιοχών με επάρκεια ιωδίου³¹ από ό,τι σε κατοίκους περιοχών με ανεπάρκεια του στοιχείου, ενώ σε ανεπάρκεια ιωδίου η παρουσία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σχετιζόταν με υψηλότερη αποβολή ιωδίου στα ούρα.³² Η ιωδίωση του άλατος αυξάνει την επίπτωση του κλινικού υποθυρεοειδισμού.¹⁴ Η αντιγονικότητα της θυρεοσφαιρίνης αυξάνει όταν είναι πλούσια σε ιώδιο³³ και το ιώδιο μπορεί να αντιδρά με ενεργούς μεταβολίτες του οξυγόνου και να παράγει ελεύθερες ρίζες ιωδίου με προφλεγμονώδεις ιδιότητες.³⁴

Η θυρεοειδίτιδα μετά από τοκετό, που εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο, προσβάλλει το 5–10% των γυναικών και οφείλεται στην ύπαρξη αυτοαντισωμάτων τα οποία αυξάνονται μετά τον τοκετό. Εμφανίζεται με ήπιο υπερθυρεοειδισμό που μεταπίπτει σε υποθυρεοειδισμό και υποχωρεί χωρίς θεραπεία ή μπορεί να εμφανισθεί μόνο με υποθυρεοειδισμό και πρέπει να αντιμετωπίζεται με θυροξίνη για χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών. Όμως στο 25% ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να παραμένει μέχρι και 4 ή περισσότερα χρόνια.^{35,36}

Η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα εμφανίζεται με ήπιο, πρόσφατης έναρξης υπερθυρεοειδισμό. Οφείλεται σε έκλυση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα λόγω κυτταρικής λύσης και υποχωρεί σε 6–12 εβδομάδες ή μεταπίπτει στο 50% περίπου σε παροδικό υποθυρεοειδισμό, που υποχωρεί σε 2–12 εβδομάδες ή, σπανιότερα (σε ποσοστό 5%), παραμένει μόνιμος.

Η ανεπάρκεια ιωδίου είναι συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού.³⁷ Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν μεγάλη βρογχοκήλη. Παροδικός υποθυρεοειδισμός μπορεί να συμβεί και από μεγάλες ποσότητες ιωδίου, που αναφέρεται ως φαινόμενο Wolff-Chaikoff, λόγω αναστολής της ορμονοσύνθεσης στον θυρεοειδή. Φαίνεται ότι υπάρχει ελαφρά ενζυμική διαταραχή που επιδεινώνεται με τη λήψη ιωδιούχων σκευασμάτων. Αυξημένες ποσότητες ιωδίου βρίσκονται στα ακτινολογικά σκιαγραφικά και στην αμιωδαρόνη.

Σε μερική θυρεοειδεκτομή για υπερθυρεοειδισμό, κλινικός υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε σε 17% και υποκλινικός σε 51,3%,³⁸ και σε μερική θυρεοειδεκτομή για διάφορα νοσήματα, κλινικός υποθυρεοειδισμός βρέθηκε στο 27% των ασθενών.³⁹ Σε ασθενείς με νόσο Graves' ελαφρός και μερικές φορές παροδικός υποθυρεοειδισμός παρατηρείται τους πρώτους 6 μήνες μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.⁴⁰ Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός επίσης παρατηρείται στον υπερθυρεοειδισμό, όταν χορηγούνται υψηλότερες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων από εκείνες

που απαιτούνται ή στον υποθυρεοειδισμό όταν χορηγούνται μικρές δόσεις θυροξίνης.

Η εξωτερική ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου, καθώς και η ολόσωμη, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον θυρεοειδή και να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως μετά από αρκετό χρονικό διάστημα.⁴¹⁻⁴³ Σε μια μελέτη 264 ασθενών που ακτινοβολήθηκαν για καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου, υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ανέπτυξαν το 22% και κλινικό το 6%, κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 19 μηνών.⁴³ Η εμφάνιση ήταν βαθμιαία, εξαρτώμενη από τη δόση της ακτινοβολίας και ο κίνδυνος υποκλινικού υποθυρεοειδισμού ήταν μεγαλύτερος στα ηλικιωμένα άτομα. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι μετά από λεμφαγγειογραφία αυξήθηκε ο κίνδυνος του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς που είχαν ακτινοβοληθεί για νόσο του Hodgkin.⁴¹

Διάφορα φάρμακα μπορεί να κάνουν υποθυρεοειδισμό. Από αυτά τα πιο συχνά είναι η αμιωδαρόνη και το λίθιο, που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Η αμιωδαρόνη μπορεί να προκαλέσει υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό στο 22% των περιπτώσεων, συνήθως τους πρώτους 10 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που ζουν σε περιοχές όπου υπάρχει επάρκεια ιωδίου και όταν υπάρχει υποκείμενη αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος. Το λίθιο προκαλεί συνήθως ελαφρό υποθυρεοειδισμό στο ένα τρίτο των ασθενών. Εκδηλώνεται τους πρώτους 24 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και η συνύπαρξη θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων αυξάνει τη συχνότητα του υποθυρεοειδισμού.⁴⁴ Η ιντερφερόνη-α μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό, ο οποίος συνήθως είναι ελαφρός. Βρέθηκε στο 5% ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα Β ή C. Αύξηση της TSH έχει αναφερθεί επίσης από την ιντερλευκίνη-2, την ταμοξifen, τη μετοκλοπραμίδη και τη φαινοθειαζίνη. Ο αναστολέας των τυροσινικών κινασών sunitinib, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διάφορων μορφών καρκίνου, προκαλεί επίσης υποθυρεοειδισμό.⁴⁵

Παιδιά και βρέφη μπορεί να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε αγενεσία και δυσγε-

νεσία του θυρεοειδούς, και βλάβη στη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών.⁴⁶ Θεραπεία με αντιθυρεοειδικά σε έγκυες γυναίκες που έχουν υπερθυρεοειδισμό μπορεί να καταλήξει σε υποθυρεοειδισμό στα νεογέννητα.

Η γενικευμένη αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες είναι σπάνια υπολειπόμενη αυτοσωμική χρωμοσωμική διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της T₃.⁴⁷ Τα επίπεδα της TSH είναι συνήθως φυσιολογικά. Τα επίπεδα T₃ και T₄ είναι συνήθως αυξημένα. Οι ασθενείς είναι συνήθως ευθυρεοειδικοί και δεν χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη.

4.2. Δευτεροπαθής (κεντρικός) υποθυρεοειδισμός

Ο δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός οφείλεται σε βλάβη της υποφύσεως ή του υποθαλάμου, που οδηγεί σε ελαττωμένη έκκριση της TSH, αποτέλεσμα της οποίας είναι η ελάττωση της σύνθεσης και έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών. Ο δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός αναφέρεται και ως κεντρικός με τη διαφορά ότι ο τελευταίος διαιρείται σε δευτεροπαθή όταν τα αίτια είναι στην υπόφυση και σε τριτοπαθή όταν τα αίτια είναι στον υποθάλαμο. Πολλά νοσήματα μπορεί να προκαλέσουν δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό. Τα συνηθέστερα είναι τα υποφυσιακά αδενώματα και η χειρουργική θεραπεία ή/και η ακτινοθεραπεία που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή τους. Άλλα αίτια είναι όγκοι στην περιοχή του υποθαλάμου, στον μίσχο της υπόφυσης ή στην υπερεφιππιακή περιοχή, υποφυσιακή αποπληξία, τραύμα κεφαλής και διηθητικά νοσήματα στην περιοχή του υποθαλάμου και της υπόφυσης. Αν και η μεμονωμένη ανεπάρκεια του TRH ή της TSH είναι πιθανή, συνήθως ο ασθενής εμφανίζεται με ανεπάρκεια και άλλων υποφυσιακών ορμονών. Ωστόσο, έχει αναφερθεί περίπτωση ασθενούς με κεντρικό υποθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε μεμονωμένη ανεπάρκεια του TRH.

5. Διάγνωση

Η διάγνωση του υποθυρεοειδισμού θα γίνει από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τον εργαστηριακό έλεγχο.

5.1. Ιστορικό και κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα και σημεία του κλινικού υποθυρεοειδισμού φαίνονται στον πίνακα 2.⁴⁸ Η εμφάνιση των συμπτωμάτων εξαρτάται από τον βαθμό της σοβαρότητάς του. Αυτό σχετίζεται με τον βαθμό των βιοχημικών διαταραχών. Στην αρχή οι εκδηλώσεις είναι ελαφρές και δύσκολα διαχωρίζονται από τα ευθυρεοειδικά άτομα, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου γίνονται πιο σοβαρές. Σε μία μελέτη μόνο το 30% των υποθυρεοειδικών ασθενών είχαν κάποια από τα συμπτώματα, ενώ το 17% των ευθυρεοειδικών ασθενών είχε τουλάχιστον ένα από αυτά.⁴⁹ Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων γίνεται όταν είναι νεοεμφανισθέντα ή προϋπήρχαν αλλά επιδεινώθηκαν το τελευταίο χρονικό διάστημα. Πολλές φορές υπάρχει το ερώτημα εάν η αύξηση του σωματικού βάρους σχετίζεται με υποθυρεοειδισμό. Είναι κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με την προϋπόθεση ότι μπορεί να δικαιολογηθεί μικρή αύξηση της τάξεως των 3–6 kg και όχι υπερβολική με τη συνύπαρξη και άλλων συμπτωμάτων. Σημειώνεται ότι υποθυρεοειδικά άτομα μπορεί να έχουν και ελάττωση του σωματικού βάρους που κυμαίνεται από 2–13%.⁴⁹ Σε προχωρημένο υποθυρεοειδισμό υπάρχουν διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, όπως είναι: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα, ειλεός ή ψευδοαποφρακτικός ειλεός και διαταραχές της πήξεως. Επίσης, διάφορες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως είναι: κατάθλιψη, ψύχωση, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, ελλείμματα νευροαντίληψης, ιδιαίτερα μνήμης και κώμα.

Πίνακας 2. Εκατοστιαία αναλογία συμπτωμάτων και σημείων στον κλινικό υποθυρεοειδισμό⁴⁸

Συμπτώματα	(%)	Σημεία	(%)
Κόπωση	88	Ξηρό δέρμα	90
Δυσανεξία στο ψύχος	84	Βράγχος φωνής	87
Ξηρό δέρμα	77	Περικογχικό οίδημα	76
Βράγχος φωνής	74	Επιβράδυνση κίνησης	73
Ελάττωση ακοής	40	Διανοητική διαταραχή	54
Υπνηλία	68	Σφύξεις <60/min	10
Ελάττωση μνήμης	66	Σφύξεις >60/min	90
Αύξηση βάρους	72		
Παραισθησίες	56		
Δυσκοιλιότητα	52		
Απόπτωση τριχών	41		

Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν συμπτώματα. Υπάρχει όμως ένα ποσοστό που πλησιάζει το 30% των ασθενών που έχουν.^{9,50} Στη μελέτη που έγινε σε 25.000 περίπου κατοίκους του Κολοράδο,⁹ ξηρό δέρμα είχε το 28%, ελάττωση μνήμης το 24%, ελαττωμένη αντίληψη το 22%, μυϊκή αδυναμία το 22%, κόπωση το 18%, μυϊκές κράμπες το 17%, δυσανεξία ψύχους το 15%, οίδημα βλεφάρων το 12%, δυσκοιλιότητα το 8% και βράγχος φωνής το 7%. Από τα ευθυρεοειδικά άτομα 12,1% είχαν συμπτώματα, από τους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό 13,7% και από τους ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό 16,6%. Σε μελέτη που έγινε στη Σουηδία⁵⁰ συμπτώματα είχε το 24% των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Όπως φαίνεται από τα πιο πάνω, δεν είναι δυνατή η διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού μόνο από τα συμπτώματα και αυτή θα γίνει με τη μέτρηση της TSH. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.^{51–53} Η αύξηση του κινδύνου αυτού αποδίδεται στην αύξηση της χοληστερόλης. Οι Bindels et al⁸ σε μελέτη 1191 ατόμων, ηλικίας 40–60 ετών, βρήκαν συχνότητα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού 1,9% στους άνδρες και 7,6% στις γυναίκες (3 άνδρες και 3 γυναίκες είχαν, ποσοστό 0,5%, κλινικό υποθυρεοειδισμό). Σε επίπεδα χοληστερόλης αίματος κάτω από 193 mg/dL η συχνότητα στους άνδρες ήταν 1,5% και στις γυναίκες 4%, σε επίπεδα 193–309 ήταν 2% και 8,5%, και σε επίπεδα πάνω από 309 ήταν 1,6 και 10,3%, αντίστοιχα. Σε κάθε αύξηση της TSH κατά 1 mU/L η χοληστερόλη αυξανόταν στις γυναίκες κατά 3,47 και στους άνδρες κατά 6,18 mg/dL. Οι Hak et al⁵⁴ όμως σε ηλικιωμένες γυναίκες διεπίστωσαν ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηρωμάτωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, το κάπνισμα και διάφορους άλλους παράγοντες. Τέλος, οι Brenta et al⁵⁵ ενώ δεν βρήκαν αύξηση της χοληστερόλης σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, διεπίστωσαν ελάττωση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης και της σχέσης LDL χοληστερόλης/LDL τριγλυκερίδια, που υποδηλώνει προαθηρωματικό δείκτη. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι ο υποκλινικός

υποθυρεοειδισμός αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας στους ηλικιωμένους.⁵⁶ Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, εκτός από τις επιπτώσεις που έχει στο καρδιαγγειακό, βρέθηκαν διαταραχές της αγωγιμότητας και της μυϊκής λειτουργίας,⁵⁷ επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως είναι προβλήματα γονιμότητας,⁵⁸ αύξηση των αποκολλήσεων του πλακούντα και προώρων τοκετών,⁵⁹ καθώς και χαμηλό βάρος των νεογνών.⁶⁰ Ακόμη προβλήματα σύλληψης και αποβολές μπορεί να συμβούν σε περιπτώσεις ευθυρεοειδισμού με αυξημένα αντιθυρεοειδικά αντισώματα.⁶¹

Στο συγγενή νεογνικό υποθυρεοειδισμό παρατηρείται κυρίως υποθερμία, βραδυκαρδία, ίκτερος, απροθυμία θηλασμού, απάθεια, βράγχος φωνής, δυσκοιλιότητα και ομφαλοκήλη. Μπορεί όμως στα αρχικά στάδια τα συμπτώματα αυτά να είναι λίγα και έτσι είναι απαραίτητος ο έλεγχος ρουτίνας του θυρεοειδούς. Στα παιδιά, κυρίως παρατηρείται καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, διανοητική καθυστέρηση, βράγχος φωνής, δυσκοιλιότητα και καθυστερημένη ή πρώιμη ενήβωση.⁶² Στη διάγνωση και παρακολούθηση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού απαιτείται προσοχή. Οι Kempers et al⁶³ μέτρησαν T₄, TSH και TBG σε 430.764 νεογέννητα και βρήκαν συγγενή μόνιμο υποθυρεοειδισμό, μόνιμο πρωτοπαθή, μόνιμο κεντρικό και παροδικό σε 1:2.200, 1:2.500, 1:21.000 και 1:12.000, αντίστοιχα, ενώ είχαν σε μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικά αποτελέσματα που οφειλονταν σε σοβαρές παθήσεις και ανεπάρκεια TBG.

Το μυξοιδηματικό κώμα αποτελεί την ακραία μορφή του υποθυρεοειδισμού, στο οποίο παρουσιάζεται ανεπάρκεια πολλών οργανικών συστημάτων με αποτέλεσμα ο ασθενής να πέφτει σε κώμα. Αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Ord το 1878⁶⁴ στο Λονδίνο. Η θνησιμότητά του στο παρελθόν ήταν 60% μέχρι 70%, αλλά τα τελευταία χρόνια μετά την έγκαιρη διάγνωση και την παραπομπή σε μονάδες εντατικής θεραπείας ελαττώθηκε στο 20% με 25%.⁶⁵ Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα που έχουν μακροχρόνιο ή μη ελεγχόμενο υποθυρεοειδισμό. Επισπεύδεται η εμφάνιση του κώματος από διάφορους παράγοντες που είναι: η έκθεση στο ψύχος (μεγαλύτερη

συχνότητα τους χειμερινούς μήνες λόγω χαμηλής θερμοκρασίας), τα οξέα καρδιαγγειακά επεισόδια (έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό), οι λοιμώξεις, τα φάρμακα που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ηρεμιστικά, αναισθητικά και αναλγητικά) και οι αιμορραγίες του πεπτικού. Το κώμα μπορεί να εμφανισθεί αιφνίδια ή μετά από ένα στάδιο ληθάργου.

Η διάγνωση του μυξοιδηματικού κώματος γίνεται κυρίως κλινικά και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH στο αίμα. Η παρουσία ληθάργου, διανοητικής σύγχυσης ή κώματος και υποθερμίας σε ασθενή με υποθυρεοειδισμό υποδηλώνουν μυξοιδηματικό κώμα. Στην αντικειμενική εξέταση υπάρχουν τα ευρήματα του υποθυρεοειδισμού: δέρμα ξηρό, τραχύ, κερατίνη χροιά με υπερκεράτωση στα σημεία τριβής, χωρίς εντύπωμα του δέρματος και των μαλακών ιστών, οίδαλο πρόσωπο, τρίχες ξηρές, εύθραυστες που πέφτουν εύκολα με αραίωση των τριχών της κεφαλής, των φρυδιών, των μασχαλών και του εφηβαίου, μακρογλωσσία. Σημαντικά ευρήματα του κώματος είναι ο υποαερισμός, η βραδυκαρδία, η ελάττωση ή κατάργηση των τενοντίων αντανακλαστικών, η ελάττωση της καρδιακής συσταλτικότητας, η ελαττωμένη κινητικότητα του εντέρου και ο παραλυτικός ειλεός. Συχνά παρατηρείται υγρό στο περικάρδιο, που συμβάλλει στην ελάττωση της καρδιακής συσταλτικότητας. Η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα επιβεβαιώνει τη διάγνωση όταν οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι πολύ χαμηλές και η TSH αυξημένη. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία, υπονατριαιμία, υπερχοληστεριναιμία, υπογλυκαιμία, υψηλή γαλακτική αφυδρογονάση και κρεατινική φωσφοκινάση. Τα αέρια αρτηριακού αίματος μπορεί να αποκαλύψουν υπερκαπνία και οξέωση.

5.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Η μέτρηση της TSH και της FT₄ αίματος είναι οι εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού. Με αυτές μπορεί να διαχωρισθεί εάν ο υποθυρεοειδισμός είναι πρωτοπαθής (κλινικός ή υποκλινικός) ή είναι δευτεροπαθής (πίν. 3). Όταν η TSH είναι αυξημένη και η FT₄ ελαττωμένη ή φυσιολογική, ο υποθυρεοειδισ-

Πίνακας 3. Βιοχημικός έλεγχος υποθυρεοειδισμού

	Υποθυρεοειδισμός		
	Πρωτοπαθής		Δευτεροπαθής
	Κλινικός	Υποκλινικός	
TSH	Αυξημένη	Αυξημένη	Φυσιολογική ή μειωμένη
FT4	Μειωμένη	Φυσιολογική	Μειωμένη

σμός είναι πρωτοπαθής. Στην περίπτωση αυτή τα αυξημένα αντι-TPO ή αντι-TG αντισώματα θέτουν τη διάγνωση της αιτίας που είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός διαχωρίζεται σε κλινικό όταν η TSH είναι αυξημένη και η FT₄ ελαττωμένη, και σε υποκλινικό όταν η TSH είναι αυξημένη και η FT₄ φυσιολογική. Όταν η TSH είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη και η FT₄ χαμηλή, ο υποθυρεοειδισμός είναι δευτεροπαθής (κεντρικός), και για να διαχωρισθεί εάν η αιτία είναι στην υπόφυση ή στον υποθάλαμο γίνεται δοκιμασία TRH. Στην πρώτη περίπτωση η απάντηση θα είναι φυσιολογική, ενώ στη δεύτερη δεν θα υπάρχει η αναμενόμενη αύξηση της TSH. Στον υποθυρεοειδισμό αυτό γίνεται και απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφάλου και της υπόφυσης προκειμένου να βρεθεί η αιτία που τον προκαλεί.

Συνήθως τα αναφερόμενα φυσιολογικά όρια της TSH κυμαίνονται από 0,4 μέχρι 4,0 mU/L. Όταν η TSH βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια μπορεί να δείχνει ελαφρό υποθυρεοειδισμό με κίνδυνο μετάπτωσης σε υποθυρεοειδισμό, ιδιαίτερα όταν τα αντισώματα είναι ανιχνεύσιμα. Η Michaloroulou et al⁶⁶ σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία και TSH στα μέσα προς ανώτερα φυσιολογικά όρια, βρήκαν ότι η χορήγηση θυροξίνης ελάττωσε τη χοληστερόλη και οι συγγραφείς θέτουν το ερώτημα εάν ο ορισμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού θα πρέπει να διευρυνθεί προς τα κάτω. Τα θετικά αντισώματα του θυρεοειδούς προδιαθέτουν στην εμφάνιση υποθυρεοειδισμού. Στη μελέτη Whickham,¹⁵ σε παρακολούθηση 2779 γυναικών για 20 χρόνια, όταν αρχικά η TSH ήταν φυσιολογική και τα αντισώματα ήταν θετικά, 27% εξ αυτών εμφάνισαν υποθυρεοειδισμό, ενώ όταν τα αντισώματα ήταν αρνητικά υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε μόνο στο 4%. Με TSH αυξημένη και θετικά αντισώματα υποθυρεοειδισμό εμφάνισαν το 55% και με αρνητικά αντισώματα το 33%.

Υπάρχουν καταστάσεις, σε ευθυρεοειδικά άτομα, που η TSH είναι αυξημένη χωρίς να υπάρχει υποθυρεοειδισμός. Αύξηση της TSH (5–20 mU/L) παρατηρείται κατά την ανάρρωση από σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου (euthyroid sick syndrome), καθώς επίσης και σε αδενώματα της υπόφυσης που παράγουν TSH ή σε μεμονωμένη αντίσταση της υπόφυσης στις θυρεοειδικές ορμόνες. Τέλος, αύξηση της TSH μπορεί να παρατηρηθεί στη νεφρική ανεπάρκεια και στην πρωτοπαθή ανεπάρκεια των επινεφριδίων.

6. Θεραπεία

Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού γίνεται με τη χορήγηση θυροξίνης, η οποία στο 80% μετατρέπεται, στους περιφερικούς ιστούς, σε T₃ και το υπόλοιπο 20% εκκρίνεται από τον θυρεοειδή. Η θυροξίνη πρέπει να λαμβάνεται το πρωί με άδειο στομάχι και όχι στη διάρκεια του πρωινού για να αποφεύγεται υποκλινική θυρεοειδική νόσος. Αυτό γιατί η TSH είναι χαμηλότερη στην πρώτη περίπτωση από ό,τι στη δεύτερη, που δείχνει ότι η θυροξίνη απορροφάται καλύτερα με άδειο στομάχι.⁶⁷

Η ημερήσια δόση της θυροξίνης στην έναρξη της θεραπείας υποκαταστάσεως εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι το βάρος του σώματος, η ηλικία, η παρουσία στεφανιαίας νόσου και καρδιακών αρρυθμιών. Στους ενήλικες η δόση υπολογίζεται στο 1,8 μg/kg βάρους και είναι μεγαλύτερη στα νεογέννητα και νέα παιδιά και χαμηλότερη στους ηλικιωμένους (0,5 μg/kg).⁶⁸ Σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις από ό,τι σε άτομα με μερική θυρεοειδεκτομή ή με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, στην οποία υπάρχουν λειτουργικά υπολείμματα θυρεοειδικού ιστού. Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό οι δόσεις είναι χαμηλές (0,5 μg/kg). Στην εγκυμοσύνη, τέλος, απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις (2 μg/kg).⁶⁹ Η δόση που μπορεί να απαιτηθεί είναι 25–47% μεγαλύτερη από εκείνη πριν την εγκυμοσύνη, συμβαίνει την 4η–6η εβδομάδα και σε ένα μικρό ποσοστό αργότερα.^{70–72} Στην εκτίμηση της δόσης της θυροξίνης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη καταστάσεις που επηρεάζουν την απορρόφησή

της, όπως είναι νοσήματα κακής απορρόφησης από το πεπτικό σύστημα και διάφορα φάρμακα: θειικός σίδηρος, ανθρακικό ασβέστιο, συμπληρώματα αλάτων, χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, σουκραλφάτη, υδροξειδίο του αργιλίου και σόγια.

Η έναρξη της θεραπείας σε νέους και υγιείς ενήλικες δεν είναι απαραίτητο να γίνεται με μικρές δόσεις, αλλά με την ολική. Όμως σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο χορηγούνται 25–50 µg την ημέρα και μετά αυξάνεται η δόση κατά 12,5 µg ή 25 µg κάθε 2 εβδομάδες. Μετρήσεις της TSH μετά την έναρξη της θεραπείας γίνονται κάθε 4–6 εβδομάδες μέχρις ότου η TSH γίνει φυσιολογική. Η μετέπειτα παρακολούθηση γίνεται με νέες μετρήσεις της TSH μια φορά τον χρόνο. Στην εγκυμοσύνη η πρώτη μέτρηση της TSH γίνεται μόλις αυτή διαπιστωθεί και μετά κάθε 3–4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου ημίσεος της και κάθε 6 εβδομάδες στο υπόλοιπο ήμισυ. Η TSH, στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, με τη θεραπεία υποκαταστάσεως με θυροξίνη πρέπει να βρίσκεται στα μέσα προς κατώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ στον δευτεροπαθή δεν βοηθάει η μέτρηση της TSH και γίνεται μέτρηση της FT₄, και μερικές φορές και της FT₃, που πρέπει να βρίσκεται στο άνω ήμισυ της φυσιολογικής τιμής.

Στο συγγενή υποθυρεοειδισμό, σύμφωνα με τους Rose et al,⁷³ ο έλεγχος και η θεραπεία πρέπει να γίνεται μέσα στις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής προς αποφυγή των επιπτώσεων του. Ο έλεγχος αυτός έχει καθιερωθεί σε πολλά μέρη του κόσμου και στην Ελλάδα, αλλά όχι σε όλα. Στα νεογέννητα η αρχική δόση είναι 10–15 µg/kg και μετά χρειάζεται συχνή μέτρηση της TSH που πρέπει να είναι φυσιολογική και η T₄ ή FT₄ να είναι στο ανώτερο ήμισυ του φυσιολογικού κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ετών της ζωής.

Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό δεν υπάρχει ομοφωνία εάν πρέπει να χορηγείται θυροξίνη. Στις συστάσεις που δίδονται από μεγάλες εταιρείες και Κολέγια Ιατρών (πίν. 4)^{74–78} για το εάν χρειάζεται ή όχι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός θεραπεία, όλοι συμφωνούν, εκτός από το Αμερικανικό Κολέγιο των Ιατρών που δεν παίρνει θέση, στο ότι πρέπει να χορηγείται θυροξίνη όταν υπάρχουν θετικά αντισώματα. Ο Cooper σε άρθρο του,⁷⁹ στον αλγόριθμο που παραθέτει,

Πίνακας 4. Πρακτικές οδηγίες από μεγάλες εταιρείες και κολέγια για το εάν χρειάζεται ή όχι θεραπεία ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, ανάλογα με το εάν τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα είναι θετικά ή αρνητικά

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (θεραπεία)				
Αντισώματα	AACE ⁷⁴	ATA ⁷⁵	ACP ^{76,77}	RCP ⁷⁸
Θετικά	Ναι	Ναι	;	Ναι
Αρνητικά	Ναι (Όχι)	Ναι/Όχι	Όχι (Ναι)	Όχι (Ναι)

AACE (American Association of Clinical Endocrinologists): Σε πολλούς ναι και ειδικά εάν αντισώματα θετικά, επιφύλαξη σε ηλικιωμένους ή καρδιοπαθείς με ελαφρώς αυξημένη TSH

ATA (American Thyroid Association): Πιθανώς ναι, ειδικά εάν αντι-TPO θετικά ή παρακολούθηση κάθε χρόνο

ACP (American College of Physicians): Γενικά δεν δικαιολογείται. Σε γυναίκες άνω των 50 ετών: Ναι, εάν συμπτώματα υποθυρεοειδισμού περιλαμβανομένης υψηλής χοληστερόλης, όχι σε νέες γυναίκες και άνδρες ή σε ασθενείς με ελαφρώς αυξημένη TSH (6–9 mU/L) γιατί δεν είναι ευεργετική

RCP (Royal College of Physicians United Kingdom): Ναι, εάν αντι-TPO θετικά ή TSH > 10 mU/L, παρακολούθηση εάν αντι-TPO αρνητικά και TSH < 10 mU/L

κρίνει απαραίτητη τη χορήγηση θυροξίνης όταν η TSH είναι αυξημένη και τα αντισώματα είναι θετικά. Όταν τα αντισώματα είναι αρνητικά και η TSH είναι ίση ή πάνω από 10 mU/L συνιστά θεραπεία, ενώ όταν είναι κάτω από 10 mU/L συνιστά μόνο όταν υπάρχουν συμπτώματα. Σημειώνεται ότι στο 55–85% των περιπτώσεων η TSH είναι μικρότερη των 10 mU/L. Επίσης σημειώνεται ότι η TSH έχει ημερήσιο ρυθμό και εκκρίνεται κατά ώσεις (περίπου 0,6 mU/L), και ότι το 2,5% των τιμών της που είναι πάνω από το 97,5% των 2 SD βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια. Θα πρέπει επομένως σε λίγο αυξημένη TSH με αρνητικά αντισώματα και έλλειψη συμπτωμάτων να μην χορηγείται θεραπεία και να παρακολουθούνται οι ασθενείς με νέες μετρήσεις TSH.

Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη θεραπεία υποκαταστάσεως του υποθυρεοειδισμού με θυροξίνη γιατί η υπέρβαση της δόσεως έχει επιπτώσεις. Έχει βρεθεί ότι περισσότεροι από το ένα πέμπτο των ασθενών αυτών παρουσιάζουν κλινικό ή υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό.⁹ Οι κίνδυνοι αυτοί είναι κολπική μαρμαρυγή,⁸⁰ επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου, ελάττωση της οστικής πυκνότητας⁸¹ και κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου σε γυναίκες άνω των 65 ετών.⁸²

Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχουν φάρμακα και νοσήματα του πεπτικού συστήματος που ελαττώνουν την απορρόφηση

της θυροξίνης. Από τα φάρμακα αναφέρονται η χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη,⁸³⁻⁸⁵ το ασβέστιο,⁸⁶ ο θειικός σίδηρος,⁸⁷ το πικολινικό χρώμιο⁸⁸ και το υδροξείδιο του αργιλίου,⁸⁹ όταν λαμβάνονται μαζί με τη θυροξίνη. Δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένο το πότε πρέπει να λαμβάνονται τα φάρμακα αυτά μετά τη χορήγηση της θυροξίνης, καθώς οι υπάρχουσες αναφορές αφορούν στη συγχορήγησή τους, εκτός του ασβεστίου και του σιδήρου που πρέπει να λαμβάνονται 4 ώρες αργότερα. Σε περίπτωση που έχει χορηγηθεί οποιοδήποτε άλλο φάρμακο πριν τη χορήγηση της θυροξίνης, αυτή πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τον Burman⁹⁰ τουλάχιστον 2 ώρες αργότερα. Στα νοσήματα του πεπτικού περιλαμβάνεται η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η ατροφική γαστρίτιδα, η κοιλιοκάκη, η λοίμωξη από λάμβλιες (όπως επίσης και άλλα παράσιτα), το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η εγχείρηση παράκαμψης της νήστιδας και άλλες χρόνιες παθήσεις του εντέρου. Ακόμα έχει βρεθεί ότι ο ιταλικός καφές espresso ελαττώνει την απορρόφηση της θυροξίνης κατά 32%.⁹¹ Δεν είναι γνωστό εάν αυτό συμβαίνει μόνο με τον ιταλικό espresso ή και με άλλους τύπους καφέ. Έως ότου αυτό διευκρινισθεί, καλό είναι ο καφές να λαμβάνεται 2 ώρες μετά τη θυροξίνη.⁹⁰

Ο υποθυρεοειδισμός δεν ρυθμίζεται πάντοτε καλά με τη χορήγηση της θυροξίνης, αφού μπορεί να υπάρχει διαφορά στη δραστηριότητα, τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ των διαδοχικών παρτίδων θυροξίνης που διατίθενται από τον ίδιο κατασκευαστή. Ο Hennessey⁹² σε σχετική ανασκόπηση επισημαίνει μεταξύ άλλων: (α) τις αναφορές που έγιναν στον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) μεταξύ των ετών 1987 και 1994 σύμφωνα με τις οποίες, από 58 παρτίδες θυροξίνης οι 47 είχαν ελαττωμένη δραστηριότητα, οι 6 είχαν αυξημένη, ενώ σε δύο οι εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο δραστηριότητας έδειξαν ανομοιογενή αποτελέσματα, (β) την αναφορά του FDA το 1997 στην οποία, μεταξύ των ετών 1993 και 1995 σε τρεις διαφορετικές φαρμακοβιομηχανίες, βρέθηκε μειωμένη περιεκτικότητα θυροξίνης (περιείχαν το 74,7-90,4% της αναμενόμενης, πριν την ημερομηνία λήξεως). Εκτός όμως από αυτά,

ο συγγραφέας τονίζει και τα γνωστά, το ότι τα σκευάσματα θυροξίνης επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως είναι το φως, η θερμοκρασία, η έκθεση στον αέρα, η υγρασία και η χρήση εκδόχων που επιταχύνουν τη διάσπαση των ενεργών συστατικών. Ο Koutras⁹³ στα προβλήματα που παρουσιάζει η θυροξίνη και στο πώς πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς, παραθέτοντας και αναφορές του Hennessey, προτείνει τα εξής: (α) οι αρχές πρέπει να επιμένουν στη διενέργεια μελετών βιοδιαθεσιμότητας στα σκευάσματα της θυροξίνης, (β) οι ιατροί πρέπει να συνιστούν στους ασθενείς να λαμβάνουν τη θυροξίνη ενώ είναι νηστικοί για τουλάχιστον 4 ώρες, να μην παίρνουν τροφές για τουλάχιστον 20-30 min μετά τη λήψη του χαπιού και να ενημερώνονται για φάρμακα, είδη τροφών ή χυμούς φρούτων που μπορεί να επηρεάζουν την απορρόφηση της θυροξίνης, (γ) οι ιατροί δεν πρέπει εύκολα να αλλάζουν το ένα σκεύασμα με το άλλο με την υπόθεση ότι η αλλαγή ίδιας δόσεως ενός σκευάσματος σε άλλο είναι ισοδύναμη και (δ) οι ιατροί πρέπει να ενημερώνουν τις αρχές εάν έχουν «ύποπτα» αποτελέσματα σε αρκετούς ασθενείς. Στην προσπάθεια αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και της υπερλιπιδαιμίας με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, μελετάται η δράση φυσικών μεταβολιτών και συνθετικών αναλόγων τους, όπως η 3,5-διιωδοθυρονίνη (T₂) και η σομπετιρόμη, στον μεταβολισμό.^{94,95}

Ο υποθυρεοειδισμός δεν είναι πάντοτε μόνιμος και υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών στο οποίο μπορεί να αποκατασταθεί μετά τη διακοπή της θυροξίνης. Η αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας φαίνεται να σχετίζεται με την υποχώρηση των αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της TSH και όχι με τα αντί-TPO ή αντί-TG αντισώματα, ο τίτλος των οποίων πολύ λίγο μπορεί να επηρεασθεί από τη χορήγηση θυροξίνης. Το ποσοστό υποχώρησης του υποθυρεοειδισμού μετά τη χορήγηση θυροξίνης κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 0-24% με μέσο όρο γύρω στο 10%.⁹⁶⁻¹⁰⁰

Η αντιμετώπιση του ασθενούς με μυξοιδηματικό κώμα πρέπει να γίνεται σε μονάδες εντατικής θεραπείας.¹⁰¹ Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην αναπνευστική λειτουργία με τη χορήγηση οξυγόνου και μηχανικού αερισμού εάν

χρειασθεί. Χορηγείται θυροξίνη ενδοφλέβια σε δόσεις 200 µg με 400 µg για 2 ημέρες και μετά συνεχίζεται σε φυσιολογικές δόσεις. Η χορήγηση T_3 , αντί της T_4 , μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θανάτου.¹⁰² Απαραίτητη είναι η χορήγηση υδροκορτιζόνης τις πρώτες 24–48 ώρες σε δόσεις 100 mg κάθε 8 ώρες, επειδή η αναπλήρωση με θυροξίνη οδηγεί σε αύξηση του μεταβολισμού, που αυξάνει τις απαιτήσεις σε κορτιζόνη. Η πρώτη δόση της κορτιζόνης δίνεται πριν τη δόση της θυροξίνης. Αντιμετωπίζεται επίσης η υποθερμία, η υπόταση, η υπογλυκαιμία, η υπονατρία και η υπερασβεστιαμία.¹⁰¹

Συμπερασματικά, ο υποθυρεοειδισμός είναι μια συχνή πάθηση που προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες. Οι αρνητικές επιπτώσεις που πολλές φορές δημιουργεί, επιβάλλουν την έγκαιρη διάγνωσή του. Κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως στις γυναίκες και στους άνδρες με υπερχοληστερολαιμία, σε άτομα που ακτινοβολήθηκαν στην περιοχή του τραχήλου και μετά χορήγηση διαφόρων φαρμάκων, όπως είναι η αμιωδαρόνη, το λίθιο και η σουνιτινίμπη, που είναι αναστολέας πολλαπλών τυροσινικών κινασών. Η θεραπεία είναι μακροχρόνια, συνήθως διά βίου, και συνίσταται στη χορήγηση θυροξίνης.

Βιβλιογραφία

1. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002, 23:38–89
2. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001, 81:1097–1142
3. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 2008, 29:211–218
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, 7:481–493
5. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985, 145:1386–1388
6. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 34:77–83
7. Konno N, Yuri K, Taguchi H et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 38:273–281
8. Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 50:217–220
9. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160:526–534
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:489–499
11. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med* 1996, 41: 213–250
12. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994, 38:583–588
13. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW et al. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69:687–696
14. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:3122–3127
15. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:55–68
16. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001, 22:605–630
17. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U et al. Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: lack of correlation with inheritance of HLA-B8. *J Endocrinol Metab* 1977, 45:45–54
18. Tamai H, Ohsako N, Takeno K et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:1123–1127
19. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE et al. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med* 2008, 168:1657–1663
20. Amino N, Hagen SR, Yamada N et al. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976, 5:115–125
21. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996, 15:813–819

22. Takamatsu J, Yoshida S, Yokozawa T et al. Correlation of antithyroglobulin and antithyroid-peroxidase antibody profiles with clinical and ultrasound characteristics of chronic thyroiditis. *Thyroid* 1998, 8:1101–1106
23. Shi Y, Zou M, Robb D et al. Typing for major histocompatibility complex class II antigens in thyroid tissue blocks: association of Hashimoto's thyroiditis with HLA-DQA0301 and DQB0201 alleles. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75:943–946
24. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D et al. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:327–333
25. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, 46:551–554
26. Sale MM, Akamizu T, Howard TD et al. Association of autoimmune thyroid disease with a microsatellite marker for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in a Japanese population. *Proc Assoc Am Physicians* 1997, 109:453–461
27. Braun J, Donner H, Siegmund T et al. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tiss Antig* 1998, 51:563–566
28. Allen EM, Hsueh WC, Sabra MM et al. A genome-wide scan for autoimmune thyroiditis in the Old Order Amish: replication of genetic linkage on chromosome 5q11.2–q14.3. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:1292–1296
29. Thomas D, Karachaliou F, Kallergi K et al. Herpes virus antibodies seroprevalence in children with autoimmune thyroid disease. *Endocrine* 2008, 33:171–175
30. Lehmann HW, Lutterbuse N, Plentz A et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral Immunol* 2008, 21:379–383
31. Reinwein D, Benker G, König MP et al. Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentric survey. *J Endocrinol Invest* 1986, 9(Suppl 2):1–36
32. Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M et al. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999, 9:279–283
33. Champion BR, Page KR, Parish N et al. Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T-cells. *J Exp Med* 1991, 174:363–370
34. Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E et al. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985, 230:325–327
35. Tachi J, Amino N, Tamaki H et al. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:480–484
36. Othman S, Phillips DI, Parkes AB et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, 32:559–564
37. Andersson M, Takkouche B, Egli I et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005, 83:518–525
38. Evered D, Young ET, Tunbridge WM et al. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *Br Med J* 1975, 1:25–27
39. Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ et al. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 132:36–38
40. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM et al. Plasma TSH and serum T₄ levels in long-term follow-up of patients treated with 131-I for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974, 3:152–153
41. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991, 325:599–605
42. Tell R, Sjödin H, Lundell G et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 39:303–308
43. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP et al. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001, 92:2892–2897
44. Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest* 2007, 30:363–366
45. Vetter ML, Kaul S, Iqbal N. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid as both an unintended and an intended target. *Endocr Pract* 2008, 14:618–624
46. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981, 304:702–712
47. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995, 123:572–583
48. Γεωργίου Ε, Ντάλλες Κ, Προυκάκης Χ και συν. Κλινικές εκδηλώσεις και χρήση μικροϋπολογιστή στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποθυρεοειδικών και παχυσάρκων γυναικών. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1987, 4:30–33
49. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997, 12:544–550
50. Zulewski H, Möller B, Exer P et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:771–776
51. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005, 165:2467–2472
52. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006, 119:541–551
53. Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007, 114:332–338
54. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000, 132:270–278
55. Brenta G, Berg G, Arias P et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T₄ treatment. *Thyroid* 2007, 17:453–460

56. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52:1152–1159
57. Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S et al. Stapedial reflex: a biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998, 8:583–587
58. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol* 2007, 23:279–283
59. Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005, 105:239–245
60. Idris I, Srinivasan R, Simm A et al. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:560–565
61. Krassas GE, Perros P, Kaprala A. Thyroid autoimmunity, infertility and miscarriage. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008, 3:127–136
62. Barnes ND, Hayles AB, Ryan RJ. Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1973, 48:849–856
63. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3370–3376
64. Ord WM. On myxedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the “Cretinoid” Affection occasionally observed in Middle-aged Women. *Med Chir Trans* 1878, 61:57–78
65. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF et al. Factors associated with mortality of patients with myxedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004, 180:347–350
66. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G et al. High serum cholesterol levels in persons with “high-normal” TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998, 138:141–145
67. Bach-Huynh TT, Nayak B, Loh J et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:3905–3912
68. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005, 15:44–53
69. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004, 351:241–249
70. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW et al. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990, 323:91–96
71. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992, 2:147–152
72. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, 18:213–224
73. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006, 117:2290–2303
74. Anonymous. American Association of Clinical Endocrinologists releases clinical guidelines for thyroid disease. *Am Fam Physician* 1995, 51:679–680
75. Singer PA, Cooper DS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995, 273:808–812
76. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998, 129:144–158
77. Anonymous. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998, 129:141–143
78. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA et al. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *Br Med J* 1996, 313:539–544
79. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001, 345:260–265
80. Auer J, Scheibner P, Mische T et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001, 142:838–842
81. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 2002, 79:62–69
82. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001, 134:561–568
83. Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 1991, 115:658–659
84. Rosenberg R. Malabsorption of thyroid hormone with cholestyramine administration. *Conn Med* 1994, 58:109
85. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 1969, 208:1857–1861
86. Neafsey PJ. Levothyroxine and calcium interaction: timing is everything. *Home Healthc Nurse* 2004, 22:338–339
87. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992, 117:1010–1013
88. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007, 17:763–765
89. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994, 97:363–365
90. Burman DK. Factors affecting thyroid hormone gastrointestinal absorption. *Thyroid International* 2009, 5:5–11
91. Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008, 18:293–301
92. Hennessey JV. Levothyroxine a new drug? Since when? How could that be? *Thyroid* 2003, 13:279–282

93. Koutras DA. The treacherous use of thyroxine preparations. Stability of thyroxine preparations. *Hormones* 2003, 2:159–160
94. Cioffi F, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones, mitochondrial bioenergetics and lipid handling. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, 17:402–407
95. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, 17:408–413
96. Rieu M, Richard A, Rosilio M et al. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 40:529–535
97. Battelino T, Krzisnik C, Gottschalk ME et al. Testing for thyroid function recovery in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Ann Clin Lab Sci* 1994, 2:489–494
98. Khoo DH, Eng PH, Ho SC et al. Differences in the levels of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in goitrous and agoitrous autoimmune thyroiditis after twelve months of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 51:73–79
99. Comtois R, Faucher L, Lafleche L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1995, 155:1404–1408
100. Takasu N, Komiya I, Asawa T et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990, 336:1084–1086
101. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36:595–615
102. Yamamoto T, Furuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999, 9:1167–1174

Υποβλήθηκε 21.01.2011
Εγκρίθηκε 14.02.2011

Ιατρική 2011, 99(3):110–124

Iatriki 2011, 99(3):110–124

Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών Πόσο ωφέλιμη είναι για την υγεία του ανθρώπου;

A. Βαλαβανίδης, Θ. Βλαχογιάννη

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η διατροφή του ανθρώπου αποτελεί σημαντικό παράγοντα που σχετίζεται με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Πολυάριθμες επιδημιολογικές, κλινικές και βιολογικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών δείχνουν ότι η ισορροπημένη διατροφή, πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φυτικά έλαια, δημητριακά ολικής άλεσης, και φτωχή σε κρέας, ζωικά λίπη και αλκοολούχα ποτά έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλά χρόνια νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων, διάφορων μορφών καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, του σακχαρώδη διαβήτη και της οστεοπόρωσης. Τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν αποτελεσματικά στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων λόγω της παρουσίας μικροθρεπτικών ουσιών, όπως βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και φυτικές ίνες, αλλά ιδιαίτερα λόγω της πληθώρας αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιθρομβωτικών και αντικαρκινικών ουσιών που περιέχουν. Οι φυτοχημικές αυτές ουσίες είναι φλαβονοειδή, ισοφλαβονοειδή, φλαβανόνες, καρτενοειδή, θειούχες ενώσεις, ανθοκυανιδίνες και φυτοστερόλες. Ιδιαίτερα ευεργετικά για την υγεία του ανθρώπου έχουν αποδειχθεί ορισμένα λαχανικά, πολλά εκ των οποίων περιέχουν σημαντικές ποσότητες φυτοχημικών ουσιών με ισχυρή αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται οι ευεργετικές επιπτώσεις των φρούτων και των λαχανικών, με ιδιαίτερη έμφαση στις φυτοχημικές ουσίες με την ισχυρότερη θεραπευτική δράση, τους πιθανούς βιοχημικούς μηχανισμούς και τις επιδημιολογικές έρευνες που επιβεβαιώνουν τα σημαντικότερα αποτελέσματα στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων.

Λέξεις ευρετηρίου Φρούτα, λαχανικά, φυτοχημικές ενώσεις, φλαβονοειδή, αντιοξειδωτικές ουσίες, αντιφλεγμονώδεις ουσίες, αντικαρκινικές ουσίες.

Αλληλογραφία: A. Βαλαβανίδης, Αγίας Σοφίας 26, 171 23 Νέα Σμύρνη, Αθήνα
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

Fruits and vegetables consumption How beneficial are for human health?

A. Valavanidis, Th. Vlachogianni

Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Diet is considered important factor related to human morbidity and mortality. Numerous epidemiological, clinical and biological studies in the last decade showed that optimal diet, rich in fruits and vegetables, olive oil, whole grains and poor in animal fat, meat and alcoholic drinks, has beneficial effects for many chronic diseases, including especially cardiovascular diseases, various types of cancer, neurodegenerative diseases, diabetes and osteoporosis. It has been shown experimentally that fruits and vegetables contribute effectively to the prevention of chronic diseases because of their micronutrients, such as vitamins, trace metals and fibers, but in particular due to the presence of numerous antioxidants, anti-inflammatory, antithrombotic and anticarcinogenic phytochemicals. These micronutrients are flavonoids, isoflavonoids, flavanones, carotenoids, sulphur compounds, anthocyanidines and phytosterols. Specific fruits and vegetables have been proven to be very beneficial for human health because of their high concentrations of phytochemicals. In this review we discuss the clinical benefits of fruits and vegetables, placing a particular emphasis on the phytochemicals with the highest therapeutical action, the biochemical mechanisms and the epidemiological studies which substantiate the most important in prevention of chronic diseases.

Key words Fruits, vegetables, phytochemicals, flavonoids, antioxidant compounds, anti-inflammatory compounds, anticarcinogenic compounds.

Corresponding author: A. Valavanidis, 26 Agias Sophias street, GR-171 23 Nea Smyrni, Athens, Greece
e-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

1. Ο ρόλος της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου

Η διατροφή αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την υγεία του ανθρώπου. Καθημερινά, ο μέσος άνθρωπος καταναλώνει περίπου 1,5–2 kg τροφών για να καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες από τα μακροθρεπτικά συστατικά τους. Αλλά ιδιαίτερη σπουδαιότητα έχει αποδοθεί τις τελευταίες δεκαετίες και στις μικροθρεπτικές ενώσεις που είναι απαραίτητες για τον μεταβολισμό και τη σωστή λειτουργία πολυάριθμων βιολογικών συστημάτων και οργάνων. Η μεγάλη σημασία της διατροφής και τα είδη των τροφίμων των οποίων τα συστατικά παίζουν ανασταλτικό ρόλο στην εμφάνιση ασθενειών έχουν αποτελέσει το αντικείμενο έρευνας πολυάριθμων επιδημιολογικών, βιοχημικών και κλινικών μελετών.^{1–3}

Οι επιδημιολογικές έρευνες των τελευταίων δεκαετιών δείχνουν ότι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φυτικά έλαια, δημητριακά ολικής άλεσης, και πτωχή σε κόκκινο κρέας και ζωικό λίπος, μειώνει μακροχρόνια τα δύο σημαντικότερα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στον άνθρωπο, τις καρδιαγγειακές ασθένειες και τα κακοήθη νεοπλασμάτα.^{4,5}

Ο εξαιρετικός ρόλος των φρούτων και των λαχανικών, τα οποία κατά 80–90% αποτελούνται από νερό και φυτικές ίνες, οφείλεται κυρίως στα μικροθρεπτικά συστατικά τους. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι γνωστό ότι περιέχουν μεγάλο αριθμό χημικών συστατικών με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Αν και οι φυτοχημικές ουσίες των φρούτων και των λαχανικών βρίσκονται σε μικρές συγκεντρώσεις, είναι επαρκείς σε καθημερινή βάση ώστε να παίξουν σημαντικό ρόλο στα διάφορα στάδια μεταβολισμού, να εξουδετερώσουν τοξικές και οξειδωτικές ουσίες, και να ενεργοποιήσουν ένζυμα και βιοχημικούς μηχανισμούς. Τα φρούτα και τα λαχανικά παίζουν σημαντικό ρόλο στην οξειδο-αναγωγική ομοιόσταση του οργανισμού και την ομαλή λειτουργία ορισμένων οργάνων. Οι αρχικές μελέτες σε πειραματόζωα και σε κυτταρικές σειρές, αλλά και οι επιδημιολογικές έρευνες, ανέδειξαν μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συμβολή των φρούτων και των λαχανικών

στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση συγκεκριμένων μορφών καρκίνου.^{6,7}

Αναπόφευκτα οι ερευνητές επικέντρωσαν τις έρευνές τους, *in vitro* και *in vivo*, στους βιοχημικούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να δώσουν πειστικές εξηγήσεις για τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια όμως έχουν διεξαχθεί πιο μακροχρόνιες και συστηματικές επιδημιολογικές μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών και πιο λεπτομερή στατιστική ανάλυση για την ποσοτική εκτίμηση του βαθμού της μείωσης του κινδύνου για διάφορες χρόνιες ασθένειες, λόγω της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών.

Οι έρευνες αυτές έδειξαν ότι η συστηματική κατανάλωσή φρούτων και λαχανικών μπορεί να συμβάλει θετικά όταν είναι καθημερινή και μακροχρόνια σε ό,τι αφορά στη μείωση του κινδύνου για πρόωρους θανάτους από διάφορα είδη κακοήθων νεοπλασμάτων. Φαίνεται λοιπόν ότι οι μηχανισμοί καρκινογένεσης περιορίζονται σε κάποιο βαθμό από τα φρούτα και τα λαχανικά στις μεσαίες ηλικίες, αλλά δεν εξουδετερώνονται οριστικά, ιδιαίτερα λόγω της γήρανσης του οργανισμού και της μείωσης των ενζυμικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών.^{8–11}

2. Επιστημονικά δεδομένα για τις ευεργετικές επιπτώσεις της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών

Η επιστημονική βιβλιογραφία προσθέτει καθημερινά νέα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι η επαρκής και συστηματική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο για πρόωρη εμφάνιση διαφόρων χρόνιων νοσημάτων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης και ορισμένοι τύποι κακοήθων νεοπλασιών.^{12,13}

Τα τελευταία χρόνια προστίθενται και νέες μελέτες που δείχνουν ότι ορισμένα λαχανικά ή ορισμένα συστατικά τους συμβάλλουν επιπλέον στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, οστεοπόρωσης και της νόσου του Crohn.^{14,15}

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ερευνών βρέθηκε ότι η κατανά-

λωση φρούτων και φυλλωδών λαχανικών (leafy vegetables), όπως σπανάκι, λάχανο και μαρούλι, μειώνει κατά 14% τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,77–0,97).¹⁴

Εργαστηριακές έρευνες με εκχυλίσματα ινών από λαχανικά και ιδιαίτερα μπρόκολο έδειξαν ότι η συστηματική κατανάλωσή τους ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα στην αντιμετώπιση φλεγμονωδών καταστάσεων, σε ασθενείς με νόσο Crohn.¹⁵

Η οστεοπόρωση είναι μία ακόμη σημαντική χρόνια ασθένεια φθοράς με εξαιρετικά μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών να πάσχουν από αυτή σε παγκόσμια κλίμακα. Αν και η πρόληψη της ασθένειας επικεντρώθηκε αρχικά στη βιταμίνη D και στο ασβέστιο, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί στη μεγάλη σημασία της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (λόγω των αντιοξειδωτικών ουσιών και ιχνοστοιχείων που περιέχουν) με έμφαση στο μαγνήσιο, το κάλιο, τη βιταμίνη C, τη βιταμίνη K και τα καροτενοειδή.¹⁶

Τα αποτελέσματα αυτά δεν εμφανίζονται για πρώτη φορά, αλλά είναι προϊόν έρευνας πολλών δεκαετιών. Είναι προφανές ότι οι επιστήμονες επιθυμούν να τεκμηριώσουν τους ακριβείς μηχανισμούς με τους οποίους τα συστατικά των φρούτων και των λαχανικών εξασκούν τις ευεργετικές τους δράσεις, χωρίς να κάνουν λόγο για «θαυματοουργά» τρόφιμα ή υπερβολική κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής.

3. Φυτοχημικά συστατικά των φρούτων και των λαχανικών

Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν σημαντική ποσότητα νερού (80–90%) ανάλογα με το είδος και την εποχή, πρωτεΐνες, φυτικές ίνες (κυτταρίνη), ιχνοστοιχεία (διάφορα χρήσιμα μεταλλικά άλατα), υδατάνθρακες (σάκχαρα και γλυκοζίτες) και χρωστικές (ανθοκυανιδίνες).

Επίσης, περιέχουν υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές βιταμίνες, καροτενοειδή (β-καροτένιο, ζεαξανθίνη, λυκοπένιο), πολλές κατηγορίες φλαβονοειδών και ισοφλαβονοειδών, ορισμένες θειούχες ενώσεις (αλλυλικό δισουλφίδιο, αλλισίνη),

φυτοστερόλες (β-σιτοστερόλη, σιγμαστερόλη), κουμαρίνες, ινδόλια, τερπένια κ.ά.

Οι φυτοχημικές ουσίες θεωρείται ότι ξεπερνούν τις 500.000, σύμφωνα με αναλυτικές έρευνες. Οι φυτοχημικές ουσίες που βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στα λαχανικά αποκαλούνται μικροθρεπτικά συστατικά. Μολονότι δεν έχουν ενεργειακό ή θερμιδικό χαρακτήρα, είναι εξαιρετικά χρήσιμες για πολυάριθμες βιοχημικές και μεταβολικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού και συμβάλλουν στην ενίσχυση του αιμοποιητικού και ανοσοποιητικού συστήματος.^{17–19}

Ως παράδειγμα λαχανικού δίνεται παρακάτω η λεπτομερής διαθρεπτική σύσταση του καρότου (*Daucus carota*). Τα 100 g περιέχουν (κατά μέσο όρο): νερό 85–90%, ενέργεια 200 kJ, πρωτεΐνες 1 g, φυτικές ίνες 3,5 g, υδατάνθρακες (σάκχαρα) 12 g και λίπος 0,2 g. Το καρότο έχει πολλές βιταμίνες, όπως: Θειαμίνη (Βιταμίνη Β₁) 0,1 mg, ριβοφλαβίνη (Βιταμίνη Β₂) 0,07 mg, νιασίνη (Βιταμίνη Β₃) 1,1 mg, παντοθενικό οξύ (Βιταμίνη Β₅) 0,57 mg, Βιταμίνη Β₆ 0,15 mg, φυλλικό οξύ 17 μg, Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) 10 mg, Βιταμίνη Α 3,6 mg και καροτένιο 10 mg. Επίσης, περιέχει μέταλλα (ιχνοστοιχεία), όπως ασβέστιο 30 mg, σίδηρο 0,6 mg, μαγνήσιο 19 mg, κάλιο 0,4 mg, νάτριο 44 mg, σελήνιο 1,4 mg και ψευδάργυρο 0,2 mg.¹⁹

Ως παράδειγμα φρούτου αντιπροσωπευτικό είναι το μήλο Γκόλτεν Ντελίσιους. Μήλο με τον φλοιό του (*Golden delicious*), ανά 100 g, περιέχει: νερό 85–90%, φυτικές ίνες 3,7 g, πρωτεΐνες 0,3 mg, θερμίδες 80–100 kJ, σάκχαρα ~2 g, βιταμίνη C ~17 mg, χλωρογενικό οξύ 8 mg, γλυκοζίτες 2 mg, πολυφαινόλες και φλαβονοειδή 200–400 mg, νάτριο 10 mg, κάλιο 145 mg, σίδηρο 480 mg, μαγνήσιο 6 mg, ψευδάργυρο 120 μg, χαλκό 100 μg και ασβέστιο 7 mg. Ο φλοιός του μήλου περιέχει το μεγαλύτερο μέρος των πολυφαινολών με αποτέλεσμα να παρουσιάζει την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση του φρούτου.²⁰

Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούνται στην ουσία κατά 95% από νερό και φυτικές ίνες, αλλά το 5% περιέχει σημαντικά αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν εξαιρετικά ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου.

Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα αφορούν στη συστηματική και καθημερινή κατανάλωση, και δεν υποκαθίστανται με τη λήψη συμπυκνωμένων διατροφικών συμπληρωμάτων (πολυβιταμινούχα κ.λπ.). Τα διατροφικά συμπληρώματα, εκτός από την περίπτωση αληθούς έλλειψης, μπορεί να βλάψουν τον οργανισμό εάν ξεπεράσουν τη μέγιστη ημερήσια αποδεκτή δόση.^{21,22}

4. Χημικές δομές αντιοξειδωτικών ουσιών σε φρούτα και λαχανικά

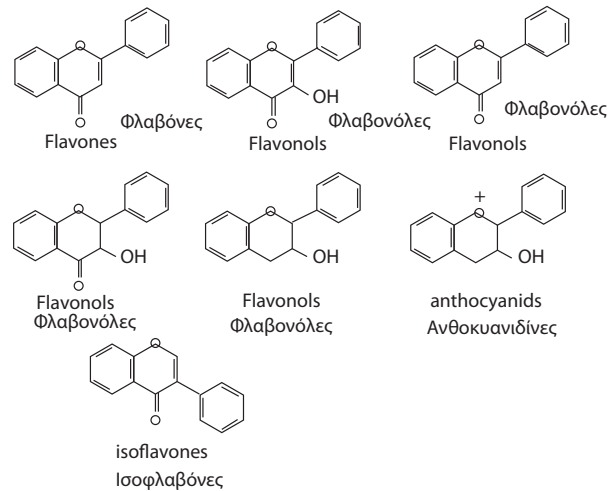
Τα φλαβονοειδή και διάφορες παραλλαγές παρόμοιων μορίων αλλά με διαφορετική χημική δομή σκελετού παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Κοινό γνώρισμα των πολυφαινόλων (ομάδες με διαφορετικό βασικό σκελετό του χημικού μοριακού τύπου) είναι η παρουσία φαινολικών υδροξυλίων και συζυγιακών διπλών δεσμών. Τα φαινολικά υδροξύλια μπορούν να αποσπάσουν ένα όξινο υδρογόνο τους και να δεχθούν μονήρες ηλεκτρόνιο, δηλαδή να εξουδετερώσουν μία ελεύθερη ρίζα. Στην επόμενη φάση, με δομές συντονισμού και μετάθεση διπλών δεσμών καταλήγουν σε δομές που είναι σταθερότερες, δηλαδή η δραστηριότητά τους είναι εξαιρετικά μικρότερη σε σχέση με τις ελεύθερες ρίζες, όπως τη ρίζα υδροξυλίου, και ως εκ τούτου δεν μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε βιομόρια.²³

Η δράση αυτή κάνει τα φρούτα και τα λαχανικά ιδανικά για τη μείωση του οξειδωτικού stress, και κατά συνέπεια των φλεγμονών και των μηχανισμών λιπιδικής υπεροξειδωσης. Συγχρόνως μειώνεται και η πορεία μηχανισμών καρκινογένεσης που οφείλονται στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και δραστικών ενώσεων του οξυγόνου (ROS, reactive oxygen species).²⁴

5. Μηχανισμοί αναστολής βλαβών από τις φυτοχημικές ουσίες των φρούτων και λαχανικών

Η χημική δομή των φυτοχημικών μικροθρεπτικών συστατικών των φρούτων και των λαχανικών παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο για την απορρόφηση και τον μεταβολισμό τους σε παράγωγα που υπεισέρχονται σε χρήσιμα κυτταρικά διαμερίσμα-



Εικόνα 1. Χημικές δομές διαφόρων μικροθρεπτικών συστατικών των λαχανικών, που απαντώνται σε μικρές συγκεντρώσεις: φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβανόνες, φλαβανονόλες, φλαβανόλες, ανθοκυανιδίνες (χρωστικές φυτικών ιστών) και ισοφλαβόνες

τα στην κυκλοφορία του αίματος και σε διάφορα όργανα, όσο και στη μετέπειτα αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιθρομβωτική ή αντιφλεγμονώδη δράση τους.²⁵

Από τη μεγάλη ποικιλία μικροθρεπτικών συστατικών διαπιστώνεται ότι ορισμένα είναι κινόνες και φέρουν μεγάλο αριθμό φαινολικών υδροξυλίων (Ph-OH) σε διάφορα σημεία των αρωματικών τους δακτυλίων. Τα υδροξύλια αυτά είναι γνωστό από τη χημεία ότι μπορούν να αντιδράσουν με ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με την απόσπαση του υδρογόνου τους, μετατρέπόμενα σε σταθερότερες ελεύθερες ρίζες. Επίσης, οι κινόνες με δομές συντονισμού μετατρέπονται σε ημικινόνες ή σε σταθερότερες δομές εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες. Αυτή η ιδιότητα καθιστά τα φλαβονοειδή ισχυρές αντιοξειδωτικές ουσίες που με τον ρόλο τους παρεμποδίζουν τις επιβλαβείς οξειδωτικές δράσεις των δραστικών οξυγονούχων ενώσεων.²⁶

Η αντιοξειδωτική δράση των φλαβονοειδών και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών είναι η πλέον σημαντική τους παρέμβαση σε βιολογικά συστήματα, περιορίζοντας οξειδωτικές βλάβες σε πρωτεΐνες, ένζυμα, DNA και λιπίδια κυτταρικών μεμβρανών, που αποτελούν το κύριο χαρακτηριστικό των μηχανισμών καρκινογένεσης.²⁷⁻²⁹

Η αντιοξειδωτική δράση των μικροθρεπτικών συστατικών (φλαβονοειδών, πολυφαινόλων, κ.λπ.) είναι μόνο μία πλευρά των ευεργετικών τους συνεπειών. Άλλες δράσεις των μικροθρεπτικών συστατικών είναι:^{30,31} (α) η καταστολή ενζύμων που παράγουν ελεύθερες ρίζες (οξειδάση της ξανθίνης, NADPH οξειδάσες, λιποξυγενάσες), (β) η συμπλοκοποίηση και εξουδετέρωση μεταλλικών ιόντων (τα οποία μέσω οξειδωτικών μηχανισμών μετατρέπονται σε τοξικούς παράγοντες), (γ) η μείωση της συνάθροισης αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων.³²

Οι φυτοχημικές πολυφαινόλες δρουν ως αντιφλεγμονώδεις ουσίες.³³ Οι πλέον σημαντικοί μηχανισμοί είναι: (α) παρέμβαση στη σηματοδότηση φλεγμονωδών παραγόντων (αναστολή της έκφρασης iNOS και COX-2), (β) ρύθμιση γονιδίων που προάγουν τη φλεγμονή, (γ) ενεργοποίηση της έκφρασης ογκογονιδίων, (δ) ενίσχυση αναστολέων αγγειογένεσης (μειώνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη κακοήθων όγκων, που χρειάζονται την αγγειογένεση για τροφοδοσία με αίμα κατά την ανάπτυξή τους) και (ε) αναστολή των οδών μεταγωγής μηνυμάτων της καρκινογένεσης (signal transduction pathways).³⁴

Έρευνες των τελευταίων δεκαετιών διερεύνησαν λεπτομερώς τους μηχανισμούς με τους οποίους οι δραστικές οξυγονούχες ενώσεις συμμετέχουν σε πολυάριθμες βιοχημικές κυτταρικές βλάβες που οδηγούν σε διάφορους τύπους καρκίνου. Η παρέμβαση των αντιοξειδωτικών φλαβονοειδών και άλλων πολυφαινολικών συστατικών των τροφίμων είναι φυσικό να θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο για οξειδωτικές βλάβες και κατά συνέπεια περιορίζει την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου.³⁵⁻³⁷

6. Απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα και μεταβολισμός φυτοχημικών ουσιών

Η σύσταση των φρούτων και των λαχανικών ή άλλων φυτικών τροφίμων δεν είναι η μόνη πλευρά που κάνει ένα τρόφιμο ευεργετικό για τον άνθρωπο. Οι θρεπτικές ουσίες των τροφίμων για να αφομοιωθούν από τον οργανισμό πρέπει πρώτα να διασπαστούν σε απλούστερες χημικές ενώσεις. Η διάσπαση αυτή γίνεται μέσα στο πεπτικό σύστημα με τη συμμετοχή των βλεννογονικών κα-

ταλυτών, δηλαδή των ενζύμων που παράγονται από τους σιελογόνους και τους εντερικούς αδένες στο στομάχι, στο λεπτό και στο παχύ έντερο.^{38,39}

Τα φυτικά τρόφιμα υπόκεινται σε ποικίλες διασπάσεις και υδρολύσεις (αρκετά είναι γλυκοζίτες) κατά την πέψη. Οι μεταβολίτες των φυτοχημικών μικροθρεπτικών ουσιών που προκύπτουν πρέπει να παραληφθούν από μεταφορείς των κυτταρικών μεμβρανών και μέσω διάχυσης να καταλήξουν σε διάφορα όργανα ή συστήματα (όπως για παράδειγμα στην κυκλοφορία του αίματος), ανάλογα με την υδατοδιαλυτότητά τους. Η βιοδιαθεσιμότητα των φυτοχημικών ουσιών είναι σημαντική ιδιότητα, ενώ εάν δεν απορροφηθούν μπορούν να υποστούν νέους βιομετασχηματισμούς (biotransformations) σε απλούστερες χημικές ουσίες ή να μεταβολισθούν σε δραστικές ουσίες με φαρμακευτικές ιδιότητες.^{40,41}

Η βιοδιαθεσιμότητα και η απορρόφηση των φυτοχημικών ουσιών από τις κυτταρικές μεμβράνες σε διάφορα όργανα διευκολύνει τη συγκέντρωσή τους σε κρίσιμα σημεία με επωφελή αποτελέσματα, όπως στο παράδειγμα των εντερικών καρκίνων που μειώνονται από ορισμένα υδατοδιαλυτά φλαβονοειδή, αλλά και από τη συνεργική δράση ορισμένων φυτοχημικών ουσιών.^{42,43}

Οι διάφορες φυτοχημικές ουσίες και ιδιαίτερα τα φλαβονοειδή, πέρα από τις άμεσα επωφελείς ιδιότητες (αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές) διαθέτουν και τοξικές ιδιότητες. Η λήψη υψηλών ποσοτήτων φλαβονοειδών και άλλων φυτοχημικών ουσιών πρέπει να γίνεται με μέτρο γιατί μπορούν να καταστούν επικίνδυνες για την υγεία. Η τοξική δράση φυτοχημικών ουσιών μπορεί να συνίσταται σε: προ-οξειδωτικές δράσεις, μιτοχονδριακή τοξικότητα (με αποπτωτικές τάσεις) και αλληλεπιδράσεις με ένζυμα που μεταβολίζουν φαρμακευτικές ουσίες.⁴⁴

Παρά την τοξική τους δράση, τα φλαβονοειδή και τα άλλα μικροσυστατικά μπορούν να έχουν παράλληλα και χημειοπροστατευτικές ιδιότητες, ιδιαίτερα χάρη στην ικανότητά τους να αναστέλλουν ένζυμα μεταβολισμού καρκινογόνων φάσης I και II. Επίσης, μπορούν να παρεμποδίζουν τη φάση προαγωγής της καρκινογένεσης με την αναστολή ενζύμων που παράγουν οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες ή ενζύμων που υποβοηθούν στη

ενδοκυτταρική σύνθεση DNA. Επίσης, αναστέλλουν πρωτεϊνικές κινάσες που συμμετέχουν στη μεταβίβαση σημάτων (signal transduction). Τέλος, οι φυτοχημικές ενώσεις μπορούν με την αυξημένη τοξικότητα να προκαλέσουν απόπτωση των καρκινικών κυττάρων με την αναστολή τοποϊσομερασών II του DNA, αλλά και να μειώσουν τη δράση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53*.^{45,46}

7. Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα φρούτων και λαχανικών και ορισμένων φυτοχημικών συστατικών

Οι επιστήμονες, προκειμένου να εκτιμήσουν την ικανότητα των εκχυλισμάτων των φρούτων και των λαχανικών να εξουδετερώνουν οξυγονούχες δραστικές ενώσεις, χρησιμοποιούν διάφορες μεθοδολογικές προσεγγίσεις, αλλά και ορισμένες γνωστές αντιοξειδωτικές ουσίες για ποσοτική σύγκριση (όπως το Trolox, συνθετικό υδατοδιαλυτό ανάλογο της βιταμίνης E) και το ασκορβικό οξύ.⁴⁷⁻⁴⁹

Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (total antioxidant capacity, TAC) εκτιμάται ποσοτικά με μεθόδους που φέρουν ορισμένες ονομασίες σε σύντμηση: μέθοδος DPPH (χρησιμοποίηση της σταθερής ελεύθερης ρίζας 2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl), TEAC (Ισοδύναμη αντιοξειδωτική ικανότητα Trolox, Trolox equivalent antioxidant capacity), TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter), FRAP (Ferric reducing antioxidant power), ORAC (Oxygen radical absorption capacity), μέθοδος της ρίζας ABTS^{•+} (ABTS, 2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) και άλλες. Οι μέθοδοι έχουν παρόμοιο μηχανισμό, δηλαδή, δέσμευση ή εξουδετέρωση οξυγονούχων ελευθέρων ριζών και ποσοτική εκτίμηση ανά χιλιόγραμμο ή μονάδα βάρους του φυτικού εκχυλίσματος ή της αντιοξειδωτικής ουσίας.^{50,51}

Από τον πίνακα 1 βλέπουμε ότι ορισμένα εκχυλίσματα λαχανικών και φρούτων έχουν υψηλές τιμές αντιοξειδωτικής ικανότητας και στις τρεις μεθόδους μέτρησης. Παρατηρείται επίσης μεγάλη διακύμανση στις τιμές της αντιοξειδωτικής ικανότητας από φρούτο σε φρούτο και από λαχανικό σε λαχανικό. Εύρημα που επιβεβαιώνεται από πρόσφατη ενδιαφέρουσα μελέτη Νορβηγών επιστημόνων.⁵²

Η αντιοξειδωτική ικανότητα είναι ενδεικτική της ποσότητας αντιοξειδωτικών πολυφαινόλων και όχι της συνολικής ευεργετικής δράσης του φυτικού τροφίμου. Ανάλογα με τις βιταμίνες, τα ιχνοστοιχεία και άλλες ουσίες, όπως στην περίπτωση της ντομάτας, του σέλινου, του κρεμμυδιού, του καρότου, του κουνουπιδιού κ.λπ., υπάρχουν και άλλα ωφέλιμα συστατικά που έχουν ευεργετικές ιδιότητες.

Εκτός από το ολικό εκχύλισμα φυτικών τροφίμων έχει μελετηθεί και η αντιοξειδωτική δράση συγκεκριμένων φυτικών συστατικών, ιδιαίτερα φλαβονοειδών. Ορισμένες φυτοχημικές ουσίες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά συσκευασμένων τροφίμων ή και ως φαρμακευτικές ουσίες.⁵³⁻⁵⁶

8. Διάφορα λαχανικά με εξαιρετικές ιδιότητες για την υγεία του ανθρώπου

Υπάρχει αρκετή σύγχυση μεταξύ των καταναλωτών για τα χρήσιμα λαχανικά με ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία του ανθρώπου. Αντίθετα, υπάρχουν πιο πολλές γνώσεις για τα φρούτα. Τα μήλα, τα αχλάδια, τα πορτοκάλια, οι μπανάνες, τα σταφύλια, τα ροδάκινα και άλλα φρούτα, είναι περισσότερο γνωστά για τις βιταμίνες τους, τα ιχνοστοιχεία τους και τις αντιοξειδωτικές τους ουσίες. Παρακάτω παρουσιάζουμε σε συντομία ορισμένα λαχανικά που έχουν τύχει συστηματικής έρευνας για τα ευεργετικά τους αποτελέσματα στην υγεία του ανθρώπου.

Το μπρόκολο (*Brassica oleracea*) έχει πλούσια σύσταση σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και αντιοξειδωτικά φλαβονοειδή. Επιπλέον, το μπρόκολο περιέχει ορισμένες αντικαρκινικές ουσίες, όπως οι ισοθειοκυανικοί εστέρες (σουλφοραφάνη) και ινδόλες, οι οποίες θεωρούνται ικανές να ενεργοποιήσουν ένζυμα της φάσης II για τον μεταβολισμό καρκινογόνων ουσιών. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στην καταστολή διαφόρων τύπων καρκίνου, ιδιαίτερα με τη χρήση του συστατικού του μπρόκολου σουλφοραφάνης.⁵⁷⁻⁶¹

Η ντομάτα (*Lycopersicon esculentum*, οικογένεια *Solanaceae*) περιέχει σημαντικές ποσότητες βιταμίνης A και C, και ιχνοστοιχεία όπως σίδηρο, κάλιο και ασβέστιο. Καθώς επίσης αρκετές πο-

Πίνακας 1. Αντιοξειδωτική ικανότητα φρούτων και λαχανικών (με τρεις διαφορετικές μεθόδους από βιβλιογραφική πηγή⁵¹ και αδημοσίευτα πειράματα του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας, ΕΚΠΑ)

Λαχανικά και φρούτα	FRAP (mmol Fe ²⁺ /kg fresh weight)	TRAP (mmol Trolox*/kg fresh weight)	TEAC (mmol Trolox/kg fresh weight)
Αγκινάρα	11,09	6,85	1,65
Σπαράγγι	10,60	9,71	3,92
Μήλο	9,9	1,8	3,2
Παντζάρι	15,31	7,67	2,94
Μπρόκολο	11,67	3,07	3,04
Λάχανο	5,79	2,83	1,1
Καρότο	1,06	0,70	0,44
Κουνουπίδι	4,27	1,61	1,10
Αχλάδι	5,7	3,6	1,5
Μαρούλι	4,94	2,31	1,33
Πιπεριά πράσινη	20,98	5,47	8,40
Μελιτζάνα	3,77	2,82	1,10
Κρεμμύδι	5,28	2,43	1,82
Πατάτα	3,67	0,85	0,80
Τομάτα	5,12	1,31	1,65
Σπανάκι	26,94	5,79	8,49
Ραδίκι (κόκκινο)	3,77	3,62	2,22
Πορτοκάλι	18,5	8,2	4,5
Σέλινο	1,16	0,47	0,49

FRAP: Ferric reducing antioxidant power, TRAP: Total radical-trapping antioxidant capacity, TEAK: Trolox equipment antioxidant capacity

σότητες φλαβονοειδών και καροτενίων. Το λυκοπένιο (lycopene) στην ντομάτα προσδίδει το κόκκινο χρώμα και είναι ένα εξαιρετικά δραστικό καροτενοειδές. Οι ευεργετικές ιδιότητες της ντομάτας οδηγούν σε μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, γιατί θεωρείται ότι μειώνονται οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), η χοληστερόλη, η ομοκυστεΐνη και η πίεση του αίματος.⁶²

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν θετική συνεργική δράση του λυκοπενίου και των άλλων αντιοξειδωτικών της ντομάτας για τη μείωση του κινδύνου από διάφορα είδη καρκίνου.^{63,64} Ωστόσο, όταν όλα τα αποτελέσματα των επιμέρους πολυάριθμων επιδημιολογικών μελετών υποβλήθηκαν σε μετα-ανάλυση δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αντικαρκινική δράση για την ντομάτα και το λυκοπένιο.⁶⁵

Οι πράσινες (ή κόκκινες) πιπεριές (*Capsicum annuum*) αποτελούν πλούσια πηγή βιταμίνης C και βιταμίνης B6 (πυριδοξίνης). Είναι, επίσης, καλή πηγή διαιτητικών ινών, χαλκού, βιταμίνης K, βιταμινών του συμπλέγματος B, φυλλικού οξέος και μαγγανίου. Περιέχουν επιπλέον β-καροτένιο και άλλα καροτενοειδή.^{66,67} Η υψηλή αντιοξειδω-

τική δράση της πράσινης πιπεριάς θεωρείται ότι συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα που σχετίζονται με τη γήρανση.⁶⁸

Το σπανάκι ανήκει στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά της τάξης των Καρυοφυλλωδών (*Spinacia oleracea*) και αποτελεί εξαιρετική πηγή βιταμίνης K, βιταμίνης A, μαγγανίου, μαγνησίου, σιδήρου και ασβεστίου, καθώς και βιταμίνης C και βιταμίνης B₂. Λόγω της υψηλής συγκέντρωσης σιδήρου είναι εξαιρετικά χρήσιμο σε παιδικές τροφές. Το σπανάκι περιέχει πληθώρα αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη καθώς επίσης καροτενοειδή. Αποτελεί, επίσης, εξαιρετική πηγή φυλλικού οξέος, το οποίο απομονώθηκε για πρώτη φορά από το σπανάκι, ενώ περιέχει αρκετή ποσότητα διαιτητικών ινών και πρωτεΐνης.⁶⁹ Το σπανάκι έχει μελετηθεί για τις αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του. Οι δράσεις αυτές και η υψηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο το καθιστούν ένα από τα σημαντικότερα λαχανικά της διατροφής του ανθρώπου.^{70,71}

9. Φυτοχημικές ουσίες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση

Πολυάριθμες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών έχουν προσδιορίσει τις φυτοχημικές ουσίες (φρούτα, λαχανικά, κρασί και τσάι) που έχουν απομονωθεί και δοκιμαστεί σε πειράματα για την αντιοξειδωτική τους δράση με διάφορες μεθόδους. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα TEAC (επιλεκτικά) για ορισμένες αντιοξειδωτικές ουσίες που είναι διαδεδομένες σε φυτικά τρόφιμα (από διάφορες μελέτες).⁷²⁻⁷⁴

Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν διεξαχθεί *in vivo* και *in vitro* μελέτες ως προς τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες ορισμένων πολυφαινόλικών ενώσεων των φρούτων και των λαχανικών. Οι μελέτες έδειξαν σημαντική αντιθρομβωτική δράση, γεγονός που τις καθιστά χρήσιμες για τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις.^{75,76}

Παρόμοιες μελέτες με πολυφαινόλες έχουν τεκμηριώσει τις ισχυρές αντικαρκινικές τους ιδιότητες και ιδιαίτερα κατά την αναστολή μηχανισμών καρκινογένεσης, όπως δείχνουν πρόσφατες ανασκοπήσεις.^{77,78} Τέλος, άλλες πολυφαινόλες έχουν διερευνηθεί για τα ευεργετικά τους αποτελέσματα στην αντιμετώπιση νοσημάτων γήρανσης⁷⁹⁻⁸¹ και για την αντιφλεγμονώδη τους δράση απέναντι σε μολυσματικούς παράγοντες.⁸²

Η ισχυρή αντιοξειδωτική δράση πολλών φυτοχημικών ουσιών έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων, με αποτέλεσμα να έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες μέχρι σήμερα με την κερκετίνη, τη ρεσβερατρόλη, τη γενιστεΐνη, τη ναριγκενίνη και το λυκοπένιο, σε σχέση με διάφορες ευεργετικές δράσεις στην υγεία του ανθρώπου.⁸³⁻⁸⁸

10. Διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά. Επιδημιολογικές έρευνες και αποτελέσματα

Η επιστημονική βιβλιογραφία περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό επιδημιολογικών ερευνών, μερικές εκ των οποίων περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό εθελοντών και έχουν διαρκέσει επί δεκαετίες, ενώ άλλες είναι σύντομες και στοχευμένες σε συγκεκριμένα είδη διατροφής και για περιορισμέ-

νο αριθμό νοσημάτων ή συγκεκριμένων μορφών καρκίνου.

Πρώτα όμως ας λάβουμε υπόψη μας μία γενική εκτίμηση για τη μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σε παγκόσμια κλίμακα. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization) η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών προκαλεί περίπου 2,6 εκατομμύρια επιπλέον πρόωρους θανάτους σε παγκόσμια κλίμακα κάθε χρόνο.⁸⁹

Οι περισσότερες έρευνες για τα φρούτα και τα λαχανικά παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για ασθένειες φθοράς (καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφοροι τύποι καρκίνου και νευροεκφυλιστικά νοσήματα). Ωστόσο, υπάρχουν πρόσφατα και ορισμένες έρευνες που σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της μείωσης του κινδύνου για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου.

11. Κακοήθεις νεοπλασίες και κατανάλωση φρούτων και λαχανικών

Το μεγάλο Ευρωπαϊκό πρόγραμμα μελέτης της σχέσης διατροφής και διαφόρων τύπων καρκίνου (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) ανακοίνωσε το 2010 τα αποτελέσματα θνησιμότητας για το σύνολο των διαφόρων μορφών καρκίνου. Το πρόγραμμα παρακολούθησε 142.605 άνδρες και 335.873 γυναίκες επί 8,7 χρόνια (κατά την περίοδο αυτή σημειώθηκαν 30.640 θάνατοι από διάφορους τύπους καρκίνου). Η μείωση της θνησιμότητας λόγω κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών ήταν πολύ μικρή.^{9,10}

Αντίθετα, αρκετές επιμέρους έρευνες της EPIC για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της θνησιμότητας από καρκίνο. Η έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2007 (478.000 άτομα, παρακολούθηση 6,4 χρόνια, 1126 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα), ανέφερε hazard ratio (HR) 0,71, δηλαδή μείωση κατά 29%. Για καπνιστές το HR ήταν 0,86, δηλαδή περίπου μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 14% σε σχέση με την κατανάλωση φρούτων (ιδιαίτερα μήλα και αχλάδια) και λαχανικών (ιδι-

Πίνακας 2. Φυτοχημικές ουσίες με εξαιρετική αντιοξειδωτική δράση (TEAC) και η παρουσία τους σε λαχανικά, φρούτα, κρασί και τσάι

Φυτοχημικό συστατικό	Ενδεικτική παρουσία σε λαχανικά, φρούτα, κρασί, τσάι	TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Activity) (mM)
Κατεχίνη (Catechin) γαλλικός εστέρας	Τσάι, κόκκινο κρασί	4,7
Επικατεχίνη (Epicatechin)	Τσάι, κόκκινο κρασί	4,9
Γαλλικό οξύ (Gallic acid)	Φρούτα και λαχανικά, ως γαλλικός εστέρας φλαβονοειδών	3,01-2,4
Κυανιδίνη (Cyanidin)	Κεράσια, φράουλα, σταφύλια	4,4
Ρεσβερατρόλη (Resveratrol)	Κόκκινο κρασί, φλοιός κόκκινων σταφυλιών, ξηροί καρποί, μύρτιλλα (Blueberries)	2,0
Κερκετίνη (Quercetin)	Κρεμμύδι, μαρούλι, μπρόκολο, ραδίκι, μήλα, κόκκινο κρασί, ελιές	4,7
Ρουτίνη (Rutin)	Εσπεριδοειδή, φράουλα, μήλα (φλοιός), μαύρο τσάι	2,4
Μυρισετίνη (Myricetin)	Φρούτα, καρύδια, μούρα, φράουλα	3,1
Δελφινιδίνη (Delphinidin, ανθοκυανιδίνη, χρωστική)	Ντομάτα, κόκκινο λάχανο, ρόδι, μελιτζάνα	4,4
Απιγενίνη (Apigenin)	Σέλινο, μαϊντανός	1,45
Ναρινγκενίνη (Naringenin, φλαβονόη)	Φλούδα εσπεριδοειδών	1,53
Χλωρογενικό οξύ (Chlorogenic acid)	Ντομάτα, μήλα, αχλάδια, δαμάσκηνα, βερίκοκα	3,0
Λουτεονίνη (Luteolin)	Κόκκινα σταφύλια, κρασί	2,1
Κεμφερόλη (Kaempferol, φλαβονόη)	Μπρόκολο, πράσο, ραδίκι	1,34
Χρυσίνη (Chrysin, flavone)	Φλοιός φρούτων	1,43
Ταξιφολίνη (Taxifolin, φλαβονόη)	Εσπεριδοειδή	1,78
Μαλβινιδίνη (Malvidin)	Σταφύλια, κόκκινο κρασί	2,06

αίτερα ριζώδη λαχανικά, όπως το καρότο).⁹⁰ Η έρευνα συνεχίστηκε και έδειξε ότι η κατανάλωση ποικιλίας λαχανικών συσχετίζεται άμεσα με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα, χωρίς διαφοροποίηση των ιστολογικών υποτύπων. Ιδιαίτερα οι καπνιστές εμφάνισαν σημαντική μείωση των καρκινωμάτων από πλακώδη κύτταρα (squamous cell carcinomas).⁹¹

Μεγάλος αριθμός πρόσφατων επιδημιολογικών ερευνών διερεύνησαν τη συσχέτιση της υψηλής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με διάφορους τύπους καρκίνων. Τα περισσότερα αποτελέσματα ήταν αρνητικά ή με πολύ μικρό ποσοστό συσχέτισης μεταξύ μείωσης του κινδύνου θνησιμότητας από κακοήγη νεοπλασμάτα και κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών. Οι τύποι καρκίνων που εξετάστηκαν επιδημιολογικά ήταν: (α) καρκίνος των ωοθηκών,^{92,93} (β) καρκίνος του μαστού,⁹⁴ (γ) καρκίνος της ουροδόχου κύστης,^{95,96} (δ) καρκίνος του παχέος εντέρου (colorectal),^{97,98} (ε) καρκίνος του ενδομητρίου,^{99,100} (στ) καρκίνος του προστάτη¹⁰¹ και (η) καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.¹⁰²

Γιατί δεν υπάρχει σημαντική μείωση του κινδύνου για τα παραπάνω νεοπλασμάτα σε άτομα που καταναλώνουν φρούτα και λαχανικά; Τα αποτελέσματα αυτά προκαλούν αρκετά ερωτη-

ματικά στην επιστημονική κοινότητα και απογοήτευση, εφόσον πιστεύεται ότι η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα του ανθρώπου.

Αν και τα πειράματα *in vitro* και σε πειραματόζωα δείχνουν αντικαρκινική δράση φρούτων και λαχανικών και των συστατικών τους, οι μηχανισμοί καρκινογένεσης στον άνθρωπο είναι γνωστοί για την πολυπλοκότητά τους και τη μακρά λανθάνουσα περίοδο εμφάνισής τους. Οι κακοήθεις νεοπλασίες είναι ασθένειες φθοράς και εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες. Η διατροφή φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καθυστέρηση των οξειδωτικών βλαβών, αλλά όχι στην απόλυτη αναστολή τους. Η γήρανση των βιολογικών συστημάτων είναι γνωστό ότι αλλάζει την ισορροπία επιδιόρθωσης των βλαβών στο DNA. Η αναστολή συσσώρευσης μεταλλάξεων και της ενεργοποίησης ογκογονιδίων είναι πιθανόν δύσκολο να επιτευχθεί με διατροφικές ενισχύσεις σε προχωρημένη ηλικία.¹⁰³

Αντίθετα, για τον καρκίνο του πνεύμονα και ιδιαίτερα για καπνιστές η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται ότι είναι ευεργετική. Αν και η μείωση δεν είναι σημαντική, είναι ικανή να οδηγήσει σε αισιόδοξα συμπεράσματα. Στον

τύπο αυτό καρκίνου οι ελεύθερες ρίζες, οι οξυγονούχες ενώσεις του καπνού του τσιγάρου και το οξειδωτικό stress παίζουν σημαντικό ρόλο για την προαγωγή της καρκινογένεσης. Συνεπώς, μια διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά φρούτα και λαχανικά μπορεί θεωρητικά να μειώσει τον σχετικό κίνδυνο.⁹⁰

Τα αρνητικά ή περιορισμένα αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου θνητότητας για τους άλλους τύπους καρκίνου είναι ασφαλώς απογοητευτικά. Πιθανόν, η μετατόπιση των θανάτων από κακοήθεις νεοπλασίες σε μεγαλύτερες ηλικίες τις καθιστά αναπόφευκτες και η διατροφή δεν μπορεί να μειώσει ικανοποιητικά την ενεργοποίηση των παραγόντων και μηχανισμών καρκινογένεσης.

Υπάρχουν όμως και αναλαμπές αισιοδοξίας για ορισμένους καρκίνους, όπως θετικές συσχετίσεις μείωσης του κινδύνου (μελέτη EPIC) σε σχέση με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου. Ειδικά για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ήταν θετική η επίδραση της κατανάλωσης ψαριού. Ωστόσο, ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου αυξήθηκε σημαντικά με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αλκοολούχων ποτών και με τη παχυσαρκία.¹⁰⁴

12. Καρδιαγγειακά νοσήματα και κατανάλωση φρούτων και λαχανικών

Οι πολυάριθμες προοπτικές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών έδειξαν γενικά ότι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου από καρδιαγγειακά νοσήματα, που ως γνωστό αποτελούν την πρώτη αιτία θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες. Οι μελέτες δεν ήταν όλες θετικές και πολλές από αυτές δεν είχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.¹⁰⁵

Γενικά, η διατροφή που μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνει χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων ζωικών λιπών (κόκκινο κρέας) και υδρογονωμένων trans-λιπαρών οξέων (έτοιμα τρόφιμα) και υψηλή κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων (ψάρια), φρούτων, λαχανικών, ελαιολάδου, ξηρών καρπών και ολικής άλεσης δημητριακών. Εάν συγχρόνως η διατροφή αυτή

συνδυασθεί με σωματική άσκηση, διακοπή καπνίσματος και αποφυγή της παχυσαρκίας, τότε ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια (ιδιαίτερα έμφραγμα και εγκεφαλικά επεισόδια) μειώνεται σημαντικά.^{106,107}

Τα ζωικά κορεσμένα λίπη είναι γνωστό ότι υπόκεινται σε λιπιδική υπεροξειδωση, σε αντίθεση με τα μονο- και πολύ-ακόρεστα φυτικά λίπη. Πειράματα έδειξαν ότι η υπεροξειδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) συνεισφέρει στη ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης. Οι οξειδωτικές βλάβες αλλοιώνουν τη λιπιδική δομή των ενδογενών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα που επικάθονται στα τοιχώματα των αγγείων συμβάλλοντας στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.¹⁰⁸ Διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες (όπως τα φλαβονοειδή των φρούτων και των λαχανικών) και ακόρεστα έλαια (ελαιόλαδο, ψάρια) και πτωχή σε ζωικό λίπος είναι φυσικό να μειώνει δραστικά τη δημιουργία αθηρωματικών πλάκων, όχι μόνο μέσω αντιοξειδωτικών μηχανισμών αλλά και μέσω άλλων βιολογικών παρεμβάσεων σε μοριακό επίπεδο (π.χ. αντιφλεγμονώδης και αγγειοδιασταλτική δράση).¹⁰⁹

Η βιβλιογραφία είναι πλούσια σε κλινικές μελέτες, αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις για την επίδραση των αντιοξειδωτικών φυτοχημικών ουσιών στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι αρχικές μελέτες με τα θετικά αποτελέσματα έδωσαν τη θέση τους σε νεότερες πιο συστηματικές μελέτες με αμφίβολα αποτελέσματα ή ακόμη και αρνητικά αποτελέσματα, σε ό,τι αφορά σε διατροφικές επεμβάσεις και μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.¹¹⁰⁻¹¹³

Στις πιο πολλές επιδημιολογικές μελέτες η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ή διατροφής πλούσιας σε αντιοξειδωτικές ουσίες, περιορίζει ορισμένους παράγοντες, π.χ. την πίεση του αίματος και τους φλεγμονώδεις παράγοντες, που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, αλλά άμεση ευεργετική δράση σε αθηρωματικές πλάκες ή θρομβωτικές καταστάσεις και κίνδυνο για στεφανιαία ή εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι εύκολο να προσδιορισθεί με ισχυρές και στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.¹¹⁴⁻¹¹⁷

Για ορισμένους επιστήμονες η σχέση διατροφής και καρδιαγγειακών παθήσεων είναι πιο σύνθετη. Τα συστατικά των τροφίμων έχουν πολλαπλούς

ρόλους και μπορεί να συνεργούν ή να ανταγωνίζονται με μεγάλο αριθμό βιολογικών παραγόντων (ένζυμα, γονίδια, κυτταρική μεταγωγή μηνυμάτων), ενώ ορισμένοι άλλοι βιοχημικοί παράγοντες συμμετέχουν στη δράση τους μέσα στο κυτταρικό υπόστρωμα, τους ιστούς και τα όργανα.¹¹⁸⁻¹²⁰

Οι επιστήμονες που ερευνούν τη δράση των λαχανικών και των φρούτων, συμφωνούν ότι η συχνή κατανάλωσή τους είναι ωφέλιμη για την υγεία του ανθρώπου και ιδιαίτερα για τις ασθένειες φθοράς που βρίσκονται στην κορυφή της νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες. Επίσης, οι επιστήμονες συμφωνούν ότι η συστηματική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι ικανή να προσφέρει τις απαιτούμενες ποσότητες των χρήσιμων συστατικών σε υγιείς ανθρώπους.¹²¹

Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια οι απλοί πολίτες «βομβαρδίζονται» κυριολεκτικά με διαφημίσεις, ειδήσεις «υγιεινής διατροφής» και υπερβολικές εκτιμήσεις για την ωφέλεια διατροφικών συμπληρωμάτων (πολυβιταμινούχα σκευάσματα, ειδικά βότανα, πολυφαινόλες και καροτενοειδή). Το εμπόριο των συμπληρωμάτων διατροφής έχει κατακλύσει την καταναλωτική αγορά τροφίμων, και πολλά δισεκατομμύρια διατίθενται κάθε χρόνο στις ανεπτυγμένες χώρες γι' αυτά. Στην κατεύθυνση αυτή τα διατροφικά συμπληρώματα έχουν γίνει αντικείμενο μελέτης από ειδικούς επιστήμονες και πολλά από τα σκευάσματα αυτά και οι «μαγικές» τους ιδιότητες για θεραπεία νόσων και κλινικών φαινομένων δεν έχουν πιστοποιηθεί.^{122,123} Τα τελευταία χρόνια η

Ευρωπαϊκή Ένωση και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ξεκίνησαν ερευνητικά προγράμματα που διαπίστωσαν σε πολλές περιπτώσεις ότι μερικά συμπληρώματα είναι τοξικά ή γενικώς επιβλαβή για την υγεία του ανθρώπου, σε αυξημένες συγκεντρώσεις.¹²⁴⁻¹²⁷

13. Συμπεράσματα

Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της υγιεινής διατροφής του ανθρώπου. Οι επιστημονικές διαπιστώσεις είναι αποτέλεσμα πολυετών ερευνών, τόσο για τα φυτοχημικά συστατικά και τις ιδιότητες των φρούτων και των λαχανικών, όσο και για τη συσχέτιση της διατροφής με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα του ανθρώπου. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης επικεντρώσαμε την προσοχή μας στα λαχανικά και στα φρούτα, και τη μεγάλη ποικιλία φυτοχημικών συστατικών που περιλαμβάνουν. Οι αντιοξειδωτικές, αντιθρομβωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες των φυτοχημικών συστατικών θεωρούνται ότι είναι οι βασικές ιδιότητες που παίζουν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του κινδύνου για χρόνιες ασθένειες και νοσήματα φθοράς, όπως τα καρδιαγγειακά και οι διάφοροι τύποι καρκίνου.

Ο άνθρωπος έχει ανάγκη την καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ενώ δεν χρειάζεται να προσλαμβάνει τις ουσίες αυτές από διατροφικά συμπληρώματα, παρά μόνο σε περιπτώσεις νόσου και κάτω από την έμπειρη καθοδήγηση εξειδικευμένων ιατρών.

Βιβλιογραφία

1. Willett WC. Diet and health: what should we eat? *Science* 1994, 254:532-537
2. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992, 18:1-29
3. Brandt K, Christensen LP, Moller JH et al. Health promoting compounds in vegetables and fruits: A systematic approach for identifying plant components with impact on human health. *Trends Food Sci Technol* 2004, 15:384-393
4. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 1006, 56:225-231
5. Ignaro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity and cardiovascular diseases: an update. *Cardiovasc Res* 2007, 73:326-340 (Review)
6. Willett WC. Diet, nutrition and avoidable of cancer. *Environ Health Perspect* 1995, 103:165-170
7. Riboli E, Norst T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003, 78(Suppl 3):5598-5698
8. Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM et al. Variety in fruit and vegetable consumption and the risk of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2010, 19: 2278-2286

9. Boffetta P, Couto E, Wichmann J et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2010, 102: 529–537
10. Mitka M. Study further erodes evidence for eating fruit and vegetables to prevent cancer. *J Am Med Assoc* 2010, 303:2127–2128
11. Key TJ. Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer* 2011, 104:6–11
12. van't Veer P, Jansen MCJF, Klerk M et al. Fruits and vegetables in prevention of cancer and cardiovascular disease. *Publ Hlth Nutr* 2000, 3:103–107
13. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002, 113(Suppl 9B):1S–88S
14. Carter P, Gray LJ, Troughton J et al. Fruit and vegetables intake of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Br Med J (Clinical Research Ed)* 2010, 341:c4229
15. Roberts CL, Kelta AV, Duncan SH et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble fibres and emulsifiers. *Gut* 2010, 59: 1331–1339
16. Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporosis Rep* 2009, 7:111–117
17. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therap* 2002, 96:67–202 (Review)
18. Rice-Evans CA, Packer L. Flavonoids, an introduction. In: *Flavonoids in health and disease*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2003:1–8
19. de la Rosa L, Alvarez-Parrilla E, Gonzales-Aguilar GA (eds) *Fruit and vegetable phytochemicals*. Chemistry, nutritional value and stability. London, Wiley and Sons-Blackwell, London, 2010
20. Chinnici F, Bendini A, Gaiani A, Riponi C. Radical scavenging activities of peels and pulps from cv. Golden delicious apples as related to their phenolic composition. *J Agric Food Chem* 2004, 52:4684–4689
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. *JAMA* 2007, 297:842–857
22. Soni MG, Thurmond TS, Miller ER et al. Safety of vitamins and minerals: controversies and perspective. *Toxicol Sci* 2010, 118:348–355
23. Βαλαβανίδης Α. Φυτοχημικές ουσίες με αντικαρκινικές ιδιότητες. Επιστημονικά δεδομένα από επιδημιολογικές έρευνες. Στο: *Φυτοχημικές ουσίες της διατροφής με αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες*. ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα, 2011
24. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanisms of action. *J Nutr* 2004, 134(Suppl 12): 3479S–3485S (Review)
25. Βαλαβανίδης Α. Ο ρόλος των βιταμινών, θρεπτικών μικροσυστατικών και ιχνοστοιχείων της διατροφής στην προστασία της γονιδιακής σταθερότητας του DNA από οξειδωτικές βλάβες και στην πρόληψη κακοήθων νεοπλασιών. Στο: *Ελεύθερες ρίζες και μηχανισμοί καρκινογένεσης*. Βήτα Ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα, 2003:43–64
26. Teixeira S, Siquet C, Alves C et al. Structure-property studies on the antioxidant activity of flavonoids present in diet. *Free Radic Biol Med* 2005, 39:1099–1108
27. Bors W, Heller W, Michel C et al. Flavonoids and polyphenols: chemistry and biology. In: Cadenas E, Packer L (eds) *Handbook of antioxidants*. 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 2002: 145–204
28. Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004, 27:287–302
29. Le Marchand L. Cancer preventive effects of flavonoids – a review. *Biomed Pharmacol* 2002, 56: 296–301
30. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 1996, 20:933–956
31. Jveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001, 74:418–425
32. Mladenka P, Zatloukalova L, Filipsky T et al. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2010, 49:963–975
33. Garcia-Lafuente A, Guillamon E, Villares A et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents; implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 2009, 58:537–552
34. Gius D, Spitz DR. Redox signaling in cancer biology. *Antioxid Redox Signal* 2006, 8:1249–1252
35. Azad N, Rojanasakui Y, Vallyantahan V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008, 11:1–15
36. Clerkin JS, Naughton R, Quiney C, Cotter TG. Mechanisms of ROS modulated cell survival during carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008, 266:30–36
37. Kamala T. Roles of Nox1 and other Nox isoforms in cancer development. *Cancer Sci* 2009, 100:1382–1388
38. Walle T. Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Radic Biol Med* 2004, 36:829–837
39. Parada J, Aguilera JM. Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J Food Sci* 2007, 72:R21–R32
40. Manach C, Williamson G, Morand C et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in human. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005, 81(Suppl 1):230S–242S
41. Holst B, Williamson G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol* 2008, 19:73–82
42. Pierini R, Gee JM, Belshaw NJ et al. Flavonoids and intestinal cancers. *Br J Nutr* 2008, 99(Suppl 1):S53–S59
43. Hemalsmarya S, Doble M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. *Phytother Res* 2006, 20:239–249
44. Assayed ME, Abd El-Aty AM. Cruciferous plants: phytochemical toxicity versus cancer chemoprevention. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9:1470–1478

45. Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenols: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004, 37:287–303
46. Galati G, Teng S, Moridani MY et al. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenols. *Drug Metab Drug Interact* 2000, 17:311–349
47. Rice-Evans CA. Measurement of total antioxidant activity as a marker of antioxidant status *in vivo*: Procedures and limitations. *Free Radic Res* 2000, 33:559–566
48. Young IS. Measurement of total antioxidant capacity. *J Clin Pathol* 2001, 305:167–171
49. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruit and vegetables—the millennium's health. *Int J Food Sci Technol* 2001, 36:703–725
50. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodili M et al. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2002, 50:3122–3128
51. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different *in vitro* assays. *J Nutr* 2003, 133:2812–2819
52. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J* 2010, 9:1–11
53. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie FF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruit and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. *Br J Nutr* 2002, 87:55–59
54. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun* 1990, 9:1–32
55. Jovanovic SV, Steenken S, Tosic M et al. Flavonoids as antioxidants. *J Am Chem Soc* 1994, 116:4846–4851
56. Rice-Evans C, Miller NJ, Bolwell GP et al. The relative antioxidant activities of plant derived polyphenols. *Free Radic Res* 1995, 22:375–383
57. Steinkellner H, Rabot S, Freywald C et al. Effects of cruciferous vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in the bioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. *Mutat Res* 2001, 480–481:285–297
58. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:10367–10372
59. Nestle M. Broccoli sprouts in cancer prevention. *Nutr Rev* 1998, 56:127–130
60. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulfuraphane. *Cancer Lett* 2008, 269:291–304
61. Munday R, Mhawach-Fauceglia P, Munday CM et al. Inhibition of urinary bladder carcinogenesis by broccoli sprouts. *Cancer Res* 2008, 68:1583–1600
62. Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003, 43:1–18
63. Basu A, Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials. *Eur J Clin Nutr* 2007, 61:295–303
64. Bhuraneswari V, Nagini S. Lycopene: a review of its potential as an anticancer agent. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005, 5:627–635
65. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review of qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1074–1086
66. Lee Y, Howard LP, Villalon B. Flavonoids and antioxidant activity of fresh pepper (*Capsicum annum*). *J Food Sci* 1995, 60:473–476
67. Materska M, Perucla I. Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (*Capsicum annum* L.). *J Agric Food Chem* 2005, 53:1750–1756
68. Youdin KA, Joseph JA. A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects. *Free Radic Biol Med* 2001, 30:583–594
69. Lomnitski L, Bergman M, Nyska A et al. Composition, efficacy, and safety of spinach extracts. *Nutr Cancer* 2003, 46:222–231
70. Shiota A, Hada T, Baha T et al. Protective effects of glycolipids extracted from spinach on 5-fluorouracil induced intestinal mucosal injury. *J Med Invest* 2010, 57:314–320
71. Schirrmacher G, Skurk T, Hauner H, Grassmann J. Effect of *Spinach oleraceae*, and *Perilla frutescens* L, on antioxidants and lipid peroxidation in an intervention study in healthy individuals. *Plant Food Hum Nutr* 2010, 65:71–76
72. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 1996, 20:933–956
73. Shahidi F, Wanasundara PK. Phenolic antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992, 32:67–103
74. Kandaswami C, Middleton E. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. *Adv Exp Med Biol* 1994, 366:351–376
75. Mulvihill EE, Huff MW. Antiatherogenic properties of flavonoids implications for cardiovascular health. *Can J Cardiol* 2010, 26(Suppl A):17A–21A
76. Grassi D, Desideri G, Crose G et al. Flavonoids: vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des* 2009, 15:1072–1084
77. Lee KW, Lee HJ. The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *Biofactors* 2006, 26:105–121
78. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol* 2010, 80:1771–1792
79. Scalbert A, Manach C, Morand C et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005, 45:287–308
80. Wojcik M, Burzynska-Pedziwiatr I, Wozniak LA. A review of natural and synthetic antioxidants important for health and longevity. *Curr Med Chem* 2010, 17:3262–3268

81. Queen BL, Tollesbot TO. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci* 2010, 3:34–42
82. Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct* 2010, 1:15–31
83. Hertog MG, Hollman PC. Potential health effects of the dietary flavonoid quercetin. *Eur J Clin Nutr* 1995, 50:63–71
84. Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties. *Curr Drug Metab* 2009, 10:530–545
85. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry* 2002, 60:2015–211
86. Miller EG, Peacock JJ, Bourlard TC et al. Inhibition of oral carcinogenesis by citrus flavonoids. *Nutr Cancer* 2008, 60:69–74
87. Harmon AW, Patel YM. Naringenin inhibits glucose uptake in MCF-7 breast cancer cells: a mechanism for impaired cellular proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 85:103–110
88. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev* 2008, 66:667–683
89. Lock K, Pomerleau J, Caser L et al. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organiz* 2005, 83:100–108
90. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007, 121:1103–1114
91. Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Caus Contr* 2010, 21:357–371
92. Schulz M, Lahmann PH, Boeing H et al. Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:2531–2535
93. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:2160–2167
94. van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2002, 288:183–193
95. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17:2519–2522
96. Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009, 125:2643–2651
97. Park Y, Subar AF, Kipnis V et al. Fruit and vegetable intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2007, 166:170–180
98. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1471–1483
99. McCullough ML, Bandera EV, Patel R et al. A prospective study of fruits, vegetables, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2007, 166:902–911
100. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF et al. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2007, 58:6–21
101. Key TJ, Allen N, Appleby P et al. Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130,544 men in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004, 109:110–124
102. Gonzalez CA, Travier N, Lujan L et al. Dietary factors and in-situ and invasive cervical cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer* 2010, 18 Nov {DOI:10.1002/ijc.25679}
103. Fraga MF, Agrelo R, Esteller M. Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language. *Ann NY Acad Sci* 2007, 1100:60–74
104. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010, 46:2555–2562
105. Crowe FL, Roddam AW, Key TJ et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. *Eur Heart J* 2011, 32:1235–1243
106. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2002, 288:2569–2578
107. Mente A, de Koning L, Shannon HS et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary health diseases. *Arch Intern Med* 2009, 169:659–669
108. Βαλαβανίδης Α. Λιπιδική υπεροξειδωση και ελεύθερες ρίζες. Οξειδωση λιποπρωτεϊνών και ο ρόλος τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στο: Βαλαβανίδης Α (Σύντ.) *Ελεύθερες ρίζες και ο ρόλος τους στα βιολογικά συστήματα*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2006:83–102
109. Mladenka P, Zatloukalova L, Filipisky T et al. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2010, 49:963–975
110. Serdula MK, Byers T, Mokdad AH et al. The association between fruit and vegetable intake and chronic disease risk factors. *Epidemiology* 1996, 7:161–165
111. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease; A review. *Int J Epidemiol* 1997, 26:1–13
112. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006, 367:320–326
113. Dauchet L, Amouyet P, Dallongeville J. Fruits, vegetables and coronary heart disease. *Nutr Rev Cardiol* 2009, 6:599–603
114. Terao J, Kawai Y, Murota K. Vegetable flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pacif J Clin Nutr* 2008, 17:291–293

115. Radhika G, Sudha V, Mohan Sathya R et al. Association of fruit and vegetable intake with cardiovascular risk factors in urban south Indians. *Br J Nutr* 2008, 99:393–405
116. Lairon D. Intervention on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol Nutr Food Res* 2007, 51, 1209–1214
117. Ovesen LF. Is a high intake of fruits and vegetables related to a lowered risk of cerebrovascular disease? *Ugeskr Laeger* 2005, 167:1748–2752
118. Bruckdorfer KR. Antioxidants and cardiovascular diseases. *Proc Nutr Soc* 2008, 67:214–222
119. Riccini G. Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009, 11:434–439
120. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2009, 53:322–331
121. Trichopoulou A, Naska A, Antoniou A et al. Vegetable and fruit: the evidence in their favour and the public health perspective. *Int J Vitam Nutr Res* 2003, 73:63–69
122. Lambert JD, Sang S, Yang CS. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol* 2007, 20:583–585
123. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. Antioxidant supplements for the prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004, 364:1219–1225
124. Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV, Lin CTJ. Dietary supplements in a national survey: Prevalence of use and reports of adverse events. *J Am Diet Assoc* 2006, 106:1966–1974
125. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transplant* 2006, 12:1892–1895
126. Haller C, Kearney T, Bent S et al. Dietary supplement adverse events: report of a one-year poison center surveillance project. *J Med Toxicol* 2008, 4:84–92
127. Speijers G, Bottex B, Dusemund B et al. Safety assessment of botanical and botanical preparations used as ingredients in food supplements: testing a European Food Safety Authority-tiered approach. *Mol Nutr Food Res* 2010, 54:175–185

Υποβλήθηκε 10.01.2011

Εγκρίθηκε 22.02.2011

Ιατρική 2011, 99(3):125 – 131

Iatriki 2011, 99(3):125 – 131

Δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Second-line chemotherapy in small-cell lung cancer

A. Γρηγορίου,¹ Π. Μπούρα²

A. Grigoriou,¹ P. Boura²

¹Πνευμονολογική Κλινική, «Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ²Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ογκολογική Μονάδα, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

¹Pulmonary Medicine Department, “Theagenio” Cancer Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, ²3rd Department of Medicine, Oncology Unit, “Sotiria” General Chest Diseases Hospital of Athens, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πλέον χημειοεναίσθητη μορφή καρκίνου του πνεύμονα. Αν και η θεραπεία είναι υποστηρικτική, επιλεγμένες ομάδες ασθενών μπορούν να ωφεληθούν από τη δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία μετά από αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής, πρόοδο νόσου μετά από μερική απάντηση ή υποτροπή μετά από πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Ασθενείς με καλούς προγνωστικούς παράγοντες μπορούν να εννοηθούν από την επανεισαγωγή του ίδιου σχήματος που είχε αρχικά χρησιμοποιηθεί. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της τοποτεκάνης, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Υπό ανάλυση βρίσκονται μελέτες ανταπόκρισης σε σχήματα με τοποτεκάνη ή ιρινοτεκάνη, σε συνδυασμό με ετοποσίδη, πακλιταξέλη, αμrubicin ή γεμισιταβίνη. Οι ταξάνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, κυρίως σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, η αμrubicin, μια ανθρακυκλίνη με ανασταλτική δράση στην τοποϊσομεράση II, έχει επίσης σημαντικό ποσοστό ανταπόκρισης. Το μέλλον ενδεχομένως να αποκαλύψει νέες στοχευμένες θεραπείες με παράγοντες που αναστέλλουν το πρωτεάσωμα, υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, τη φαρνεσουλτρανσφεράση, τις πρωτείνες Bcl-2 ή αγγειογενετικά μονοπάτια. Παράδειγμα αποτελεί η μπεβασίζουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προσκολλάται στον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου. Υπό μελέτη βρίσκεται και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών.

ABSTRACT Although small cell lung cancer shows a 90% chemosensitivity, second line treatment is needed in failure to initial therapy, progression after a partial, or relapse after a complete response. Patients with favourable predictive factors can benefit from re-induction of drugs used as first line treatment, while other drugs can alternatively be used. Many trials have shown the efficacy of topotecan when used both as a single-agent or in combination with cisplatin, while combinations with cisplatin and etoposide or paclitaxel, are being under analysis. Irinotecan is also studied mainly combined with other drugs. Topotecan and irinotecan can also be combined with amrubicin, paclitaxel and gemcitabine, an antimetabolite shown to be active. Taxanes in combination with other drugs also appear to produce important response. Promising activity is been observed for amrubicin, in specific groups of patients. The future will hopefully reveal new therapeutical approaches, targeting to critical cell signalling pathways. Inhibitors that target the proteasome, tyrosine kinase receptors, farnesyltransferase, Bcl-2, or angiogenic pathways, may prove to be active when combined with classical agents. Bevacizumab, for example, is experimentally studied. Several Bcl-2 inhibitors are also entering clinical trials, while matrix metalloproteinases inhibitors seem to be well tolerated.

Λέξεις κλειδιά Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία, υποτροπή.

Key words Small-cell lung cancer, second-line chemotherapy, relapse.

Αλληλογραφία: Α. Γρηγορίου, Αρετούσας 38, 712 02 Ηράκλειο, Κρήτη
e-mail: annagrighoriou@yahoo.com

Corresponding author: A. Grigoriou, 38 Aretousas street, GR-712 02 Heraklion, Crete, Greece
e-mail: annagrighoriou@yahoo.com

1. Πρόλογος

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το 10–20% του συνόλου των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών, αλλά και των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα.^{1–3} Η διάμεση επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται χωρίς θεραπεία από 6 εβδομάδες έως 3,5 μήνες, ενώ με θεραπεία από 16 έως 22 μήνες για περιορισμένη νόσο και γύρω στους 10 μήνες για εκτεταμένη νόσο.^{3,4} Αποτελεί πολύ επιθετική μορφή καρκίνου, με μικρό χρόνο διπλασιασμού, που πολύ σύντομα από τη στιγμή της διάγνωσης –αν όχι ταυτόχρονα– δίνει μεταστάσεις.^{1,2} Είναι η πλέον χημειοευαίσθητη μορφή καρκίνου του πνεύμονα, όμως λόγω της επιθετικής της φύσης, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, η οποία κατά κανόνα είναι ο συνδυασμός σισπλατίνης και ετοποσιδης.^{2,3,5} Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ τελευταίας δόσης χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής και εμφάνισης υποτροπής, οι ασθενείς χωρίζονται σ' αυτούς που αρχικά ανταποκρίνονται και εμφανίζουν ένα διάστημα χωρίς νόσο μεγαλύτερο των 90 ημερών, αυτούς που απαντούν στην αρχική θεραπεία όμως υποτροπιάζουν μέσα σε διάστημα 90 ημερών και σ' εκείνους που δεν απαντούν στην πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία (ασθενείς με ανθεκτική νόσο).^{1,5} Σ' αυτές τις περιπτώσεις, συνυπολογίζοντας το στάδιο της νόσου, τη βιολογική κατάσταση, την ηλικία και τις τυχόν υπάρχουσες συννοσηρότητες του ασθενούς, λαμβάνεται ή όχι η απόφαση για χορήγηση δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας.⁶ Επειδή η θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα είναι ουσιαστικά παρηγορική, με στόχο την εξασφάλιση καλής ποιότητας ζωής για τους ασθενείς, η χορήγηση δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με καλή βιολογική κατάσταση.^{1,6} Φαίνεται πως καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία, όπως κι εκείνοι που για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας δεν χρειάστηκαν καμία θεραπευτική παρέμβαση.^{1,6}

2. Μέθοδοι

Σ' αυτή την ανασκόπηση χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από το διαδίκτυο, αναζητώντας στο MEDLINE ανασκοπήσεις και άρθρα που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες πάνω στη δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήσαμε ήταν οι αγγλικοί όροι: Small cell-lung cancer, Second-line chemotherapy, και οι ελληνικοί: Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, Δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία. Από αυτά, επιλέξαμε τα πιο πρόσφατα άρθρα, όπως κι εκείνες τις μελέτες που έδιναν σημαντικές θεραπευτικές επιλογές.

3. Αποτελεσματικότητα της δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας

Οι Froeschl et al⁶ μελέτησαν την ανταπόκριση στη δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία, ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποτροπίασαν αφού έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Κύρια χορηγούμενη αγωγή ήταν ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμιδης-αδριαμυκίνης-βινκριστίνης. Η συνολική μέση επιβίωση ήταν 11,4 μήνες, ενώ η διάμεση επιβίωση μετά την υποτροπή ήταν 5,2 μήνες. Για τους ασθενείς με χημειοευαίσθητη νόσο η διάμεση επιβίωση ήταν 6,3 μήνες, ενώ γι' αυτούς με ανθεκτική ήταν 3,7 μήνες. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με δεδομένα ασθενών που ποτέ δεν έλαβαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία, οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χορήγηση δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, μπορεί να αυξήσει τη διάμεση επιβίωση κατά 4 μήνες.

Οι O'Brien et al⁷ ανέφεραν πως η από του στόματος χορηγούμενη τοποτεκάνη οδηγεί σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης (26 εβδομάδες), ενώ άλλες κλινικές μελέτες φάσης II⁸ έδωσαν συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης >20%.

4. Θεραπευτικές επιλογές

4.1. Επανεισαγωγή σχήματος πρώτης γραμμής

Αυτή η θεραπευτική επιλογή κυρίως αφορά σε ασθενείς με θετικούς προγνωστικούς παρά-

γοντες-ανταπόκριση στην αρχικά χορηγούμενη θεραπεία και σημαντικό χρονικό διάστημα ελεύθερο αγωγής. Μόνο 4^{5,9} παλιές, μικρές μελέτες έχουν δοκιμάσει αυτή την επιλογή και τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονταν από 50–67%. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν λόγω ιδιαίτερης επιλογής των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες.

4.2. Συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης-αδριαμυκίνης-βινκριστίνης

Το τριπλό αυτό σχήμα είναι μία ακόμα επιλογή μετά από χορήγηση θεραπείας με πλατίνα. Πολλές μελέτες έχουν δώσει ποσοστά ανταπόκρισης από 13–28%.^{1,5} Το σχήμα έχει συγκριθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη των von Pawel et al.^{10–12} Στη μελέτη συμμετείχαν τόσο ασθενείς που είχαν καλή ανταπόκριση στην πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία όσο και ασθενείς με ανθεκτική νόσο. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 18% και 24%, και η διάμεση επιβίωση 24,7 και 25 εβδομάδες για τις ομάδες ασθενών που έλαβαν το τριπλό σχήμα και την τοποτεκάνη αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση προόδου νόσου ήταν 13,3 εβδομάδες για την ομάδα της τοποτεκάνης και 12,3 εβδομάδες για την ομάδα που έλαβε το σχήμα κυκλοφωσφαμίδης-αδριαμυκίνης-βινκριστίνης. Αν και η αποτελεσματικότητα των δύο θεραπειών θεωρείται παρόμοια, η τοποτεκάνη οδήγησε σε σημαντικότερη βελτίωση των συμπτωμάτων.

4.3. Τοποτεκάνη

Η τοποτεκάνη δρα αναστέλλοντας το ένζυμο τοποϊσομεράση I, που είναι απαραίτητο για την αντιγραφή του DNA. Αυτό οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Αποτελεί το πλέον μελετημένο φάρμακο για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, χορηγούμενο είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος. Πολλές κλινικές μελέτες φάσης II και III έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά της, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.⁶ Το ποσοστό ανταπόκρισης των ασθενών στη χορήγηση τοποτεκάνης κυμαίνεται από 11–31% σε ασθενείς με νόσο ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία,

και από 2–7% σ' αυτούς με ανθεκτική νόσο, ενώ η διάμεση επιβίωση από 26 έως 36 εβδομάδες και 16 έως 21 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Στη φάσης III μελέτη των O'Brien et al,^{1,5,13} έγινε σύγκριση της από του στόματος χορηγούμενης τοποτεκάνης με τη χορήγηση μόνο βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι να λάβουν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία. Για την τοποτεκάνη ο συνολικός χρόνος επιβίωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και η ποιότητα ζωής σαφώς καλύτερη. Μερική ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασε το 7% και σταθεροποίηση της νόσου το 44% των ασθενών. Η διάμεση επιβίωση ήταν 25,9 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 13,9 εβδομάδων για τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή.

Η τοποτεκάνη χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε δόση 1,5 mg/m²/ημέρα για 5 ημέρες, μελετήθηκε επίσης σε δύο μελέτες που περιελάμβαναν δύο ομάδες ασθενών σε υποτροπή, με νόσο ευαίσθητη και με νόσο ανθεκτική στη χημειοθεραπεία. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 14% και 38% για την πρώτη ομάδα, και 2% και 6% για τη δεύτερη ομάδα ασθενών.^{14,15}

Οι Peter-Soler et al χορήγησαν τοποτεκάνη σε δόσεις 1,25 mg/m²/μέρα σε ασθενείς που παρουσίασαν ανοχή στην ετοποσιδίη. Μερική ανταπόκριση παρουσίασε το 12%, ενώ το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 5%.¹⁶

Σύγκριση έγινε και για τις δύο μορφές χορήγησης της τοποτεκάνης, από του στόματος και ενδοφλεβίως.¹⁷ Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 18,3% και 21,9% αντιστοίχως. Παρόμοια ήταν η δράση, η ανοχή, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης, όπως και οι μετρήσεις των παραγόντων ποιότητας ζωής των υπό μελέτη ασθενών. Ωστόσο, φαίνεται πως η από του στόματος χορήγηση είναι ενδεχομένως καλύτερη επιλογή για ασθενείς σε κακή βιολογική κατάσταση.

Μια πρόσφατη μελέτη¹⁸ έδειξε παροδική ύφεση σε ποσοστό 23,8% σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο που έλαβαν μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία. Πραγματική, αντικειμενική όμως ανταπόκριση παρατηρήθηκε

μόνο σ' αυτούς που είχαν ήδη σημαντικά ωφεληθεί από την πρώτη γραμμής θεραπεία.

Ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη² έδωσε ποσοστό ανταπόκρισης 29% σε ασθενείς σε υποτροπή με νόσο χημειοευαίσθητη και 24% σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

Τέλος, ο συνδυασμός ενδοφλέβιας τοποτεκάνης με καρβοπλατίνη, σε μια μελέτη φάσης I¹ σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε υποτροπή, έδωσε ποσοστό μερικής ανταπόκρισης 17,2%. Το ποσοστό έφτανε στο 23,8% για νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα.

4.4. Ιρινοτεκάνη

Η ιρινοτεκάνη είναι ένα παράγωγο της καμπτοθεκίνης παρόμοιο με την τοποτεκάνη. Η χορήγησή της δίνει παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης με αυτά της τοποτεκάνης. Σε μια μελέτη η αναφερόμενη διάμεση επιβίωση ήταν 5–7 μήνες. Η ιρινοτεκάνη επιπλέον έχει καλή δράση συνδυαζόμενη ως θεραπεία με την ετοποσίδη, τη σισπλατίνη, την καρβοπλατίνη και την ιφωσφαμίδη. Σε μια φάσης II τυχαίοποιημένη μελέτη¹⁹ σε ασθενείς με εκτεταμένο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που είχαν ήδη λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, έγινε σύγκριση της ιρινοτεκάνης ως μονοθεραπεία με τον συνδυασμό ιρινοτεκάνης με γεμισιταβίνη. Καμία διαφορά δε σημειώθηκε ως προς τη συνολική μέση επιβίωση, όμως το διπλό σχήμα έδωσε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (23,7% έναντι 0%) και διάμεσο χρόνο μέχρι την εμφάνιση προόδου νόσου (3,9 έναντι 1,7 μήνες).

4.5. Ταξάνες

Οι ταξάνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η πακλιταξέλη έχει δώσει ποσοστά ανταπόκρισης από 20–29% για ασθενείς με ανθεκτική νόσο,⁵ ενώ έχει μελετηθεί και σε συνδυασμό με σισπλατίνη, δοξορουβικίνη, γεμισιταβίνη και καρβοπλατίνη, σε μελέτες φάσης II,⁵ με ποσοστά ανταπόκρισης που ποικίλουν από 25–73,5%.

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για τη δοσιταξέλη, η οποία σε μια μελέτη έδωσε ένα 25% ποσοστό ανταπόκρισης.⁴

4.6. Amrubicin

Η amrubicin είναι μια συνθετική ανθρακυκλίνη τρίτης γενιάς που δρα αναστέλλοντας την τοποϊσομεράση II, προκαλώντας τοξική βλάβη στη σταθεροποίηση των συμπλόκων αυτής. Μια μελέτη φάσης II¹ σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που είχαν λάβει πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, έδωσε για την ανθρακυκλίνη αυτή ποσοστά ανταπόκρισης, χρόνο χωρίς πρόοδο νόσου και συνολική επιβίωση, 50% και 52%, 2,6 και 4,2 μήνες, και 10,3 και 11,6 μήνες, για ασθενείς με ανθεκτική και χημειοευαίσθητη νόσο αντίστοιχα.

Τρεις ιαπωνικές μελέτες φάσης II^{20–22} απέδωσαν στη μονοθεραπεία με amrubicin ποσοστά ανταπόκρισης από 37% έως 60% και συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης 41% έως 53%. Αυτά όμως τα αποτελέσματα φαίνεται πως δεν αφορούν σε άλλους πληθυσμούς, ενδεχομένως λόγω διαφορετικού γενετικού υπόβαθρου.

Σε μια μελέτη αξιολόγησης της δόσης χορήγησης και της αποτελεσματικότητας της amrubicin, φάνηκε πως με τη συνιστώμενη δόση των 40 mg/m², σοβαρή τοξικότητα εμφανίστηκε σ' ένα ποσοστό λιγότερο του 33%.

Η amrubicin μπορεί ακόμα να χορηγηθεί σε συνδυασμούς με πακλιταξέλη¹ και ιρινοτεκάνη,¹ οι οποίοι είναι καλά ανεκτοί.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II, η σύγκριση amrubicin με τοποτεκάνη²³ σε ασθενείς με υποτροπή και νόσο ανθεκτική, ανέδειξε για την πρώτη καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και ελέγχου της νόσου, 38% έναντι 13%, και 79% έναντι 47%, αντίστοιχα.

Η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική μελέτη²⁴ αξιολόγησε την απάντηση στην amrubicin, ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε υποτροπή μετά χορήγηση πλατίνας, που είχαν διάμεσο χρόνο ελεύθερο προόδου νόσου 38 ημερών από την τελευταία δόση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και έδωσε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 21,3% (20% των ασθενών παρουσίασαν μερική και 1% πλήρη απόκριση), διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 3,2 μήνες και συνολική μέση επιβίωση 6 μήνες.

4.7. Γεμισταβίνη

Η γεμισταβίνη είναι ένας νεότερος αντιμεταβολίτης, ο οποίος σε δύο φάσης II μελέτες^{5,25} έδωσε συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης 12–13%. Μια τρίτη μελέτη, ωστόσο, δεν ανέδειξε καθόλου ανταπόκριση.⁵

Ο συνδυασμός γεμισταβίνης-ιρινοτεκάνης επίσης μελετήθηκε και έδωσε ποσοστά ανταπόκρισης 10–50% σε πέντε φάσης II κλινικές μελέτες.^{5,28} Δεν θεωρείται επομένως αποτελεσματική θεραπεία δεύτερης γραμμής για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

4.8. Μπεβασιζουμάμπη

Η μπεβασιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού επιθηλίου, VEGF. Τα πρώτα αποτελέσματα από δύο φάσης II μελέτες²⁷ δίνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα με συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης 69% και 62%. Συνδυασμένη με πακλιταξέλη, η μπεβασιζουμάμπη έχει δώσει ποσοστό ελέγχου νόσου 66%, διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 13 εβδομάδων και συνολική μέση επιβίωση 21 εβδομάδων.¹

4.9. Αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών δικτύου

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες ανήκουν στην οικογένεια των πρωτεολυτικών ενζύμων που αποδομούν το εξωκυττάριο δίκτυο και τις βασικές μεμβράνες. Αυτό διαταράσσει την κυτταρική αρχιτεκτονική, γεγονός που επηρεάζει την εξέλιξη του όγκου. Η υπερέκφραση κάποιων μεταλλοπρωτεϊνών σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Το marimastat είναι ένας ενεργός συνθετικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών. Χορηγήθηκε σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.² Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή ήταν 4,3 μήνες και η διάμεση επιβίωση 9,3 μήνες. Οι ασθενείς υπό αυτή την αγωγή είχαν καλή ποιότητα ζωής.

4.10. Αναστολείς των πρωτεϊνών Bcl-2

Στην πλειοψηφία των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα εκφράζονται οι αντιαποπτωτικές ογκοπρωτεΐνες bcl-2. Έτσι, σημαντικό

και πολλά υποσχόμενο ρόλο έχουν οι αναστολείς αυτών, που ουσιαστικά προάγουν την απόπτωση. Παράδειγμα αποτελεί το oblimersen, ένα antisense ολιγονουκλεοτίδιο που στοχεύει στην απορρύθμιση του mRNA που κωδικοποιεί τις Bcl-2 πρωτεΐνες. Το oblimersen εισήχθη σε κλινικές έρευνες, όπως και άλλοι αναστολείς, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη.⁵

4.11. Άλλα φάρμακα

Νεότερες έρευνες μελετούν τον ρόλο του everolimus, ενός από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα mTOR, που παίζει κεντρικό ρόλο στο σηματοδοτικό μονοπάτι της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3'.

Κλινικές μελέτες απέδωσαν ποσοστό ανταπόκρισης 38% και διάμεση επιβίωση 4,4 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό λομουστίνης-ετοποσιδης-κυκλοφωσφαμίδης.²⁸

Η πεμετρεξίδη έχει ευρέως μελετηθεί, όμως η δράση της ήταν πολύ πτωχή σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.^{29,30}

Απογοητευτικά ήταν και τα αποτελέσματα από φάσης II μελέτες που αξιολόγησαν τη δράση αναστολέων κάποιων αυξητικών παραγόντων.

Η θαλιδομίδη, ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας, απέτυχε να παρουσιάσει σημαντική δράση σε δύο μεγάλες φάσης III κλινικές μελέτες.³¹

5. Συμπεράσματα

Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες, δεν έχει γίνει παρά ελάχιστη μόνο πρόοδος στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η κύρια θεραπεία παραμένει η χημειοθεραπεία. Πολλά θεραπευτικά σχήματα έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάσης II. Ειδικά για τη δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία, φαίνεται πως καλύτερη είναι η ανταπόκριση ασθενών που βρίσκονται σε καλή βιολογική κατάσταση ή εκείνων που υποτροπίασαν αργότερα. Υπό κλινικές δοκιμές βρίσκονται αρκετά νέα φάρμακα, με έμφαση να δίνεται σε μοριακούς παράγοντες με ιδιαίτερους μηχανισμούς δράσης, όπως και στις στοχευμένες,

νεότερες θεραπείες. Παρολ' αυτά, προς στιγμή, κανένα από τα νεότερα φάρμακα δεν φαίνεται να υπερέχει.

Έτσι, η τοποτεκάνη παραμένει ο μόνος εγκεκριμένος παράγοντας για τη δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Είναι ανώτερη από τη χορήγηση βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής καθώς αυξά-

νει περισσότερο την επιβίωση, ενώ παράλληλα εξασφαλίζει καλή ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Η δυνατότητα χορήγησής της και από του στόματος αποτελεί ένα ακόμα πλεονέκτημα, και η μεγάλη αποτελεσματικότητά της όταν συνδυάζεται με άλλα φάρμακα, ενισχύει τον βασικό ρόλο που κατέχει στη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Βιβλιογραφία

- Hurwitz JI, Mccoy F, Scullin P et al. New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist* 2009, 14:986–994
- Stupp R, Monnerat C, Turrisi III AT et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004, 45:105–117
- E Loveman, J Jones, D Hartwell et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of topotecan for small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010, 14:1–204
- Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer chest 2000, 117(Suppl 1):156–162
- Tiseo M, Ardizzoni A. Current status of second-line treatment and novel therapies for small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:764–772
- Froeschl S, Garth, Gallant V et al. Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3:163–169
- O'Brien M, Ciuleanu T, Tsekov H et al. Survival benefit of oral topotecan plus supportive care vs supportive care alone in relapsed, resistant SCLC. *Lung Cancer* 2005, 49(Suppl 2):S54
- Ardizzoni A, Hansen H, Dombornowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997, 15:2090–2096
- Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988, 21:45–48
- Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010, 35: 202–215
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17: 658–667
- Simon GR, Turrisi A. Management of Small Cell Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2nd ed. *CHEST* 2007, 132(Suppl):324S–339S
- O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 5441–5447
- Depierre A, von Pawel J, Hans K et al. Evaluation of topotecan in relapsed small cell lung cancer (SCLC): a multicentre phase II study (abstract 126). *Lung Cancer* 1997, 18(Suppl1):35
- Ardizzoni A, Hansen H, Dombornowsky P et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997, 15:2090–2096
- Perez-Soler R, Glisson BS, Lee JS et al. Phase II study of topotecan in patients with small cell lung cancer (SCLC) refractory to etoposide (abstract 1078). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995, 14:355
- von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19:1743–1749
- Biernacka B, Krawczyk P, Buczkowski J et al. The value of topotecan in the second-line treatment of small-cell lung cancer. Preliminary report. *Pneumonol Alergol Pol* 2010, 78, 3:192–202
- Pallis AG, Agelidou A, Agelaki S et al. A multicenter randomized phase II study of the irinotecan/gemcitabine doublet versus irinotecan monotherapy in previously treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009, 65:187–191
- Onoda S, Masuda N, Seto T et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006, 24:5448–5453
- Satoshi Igawa, Nobuyuki Yamamoto, Shinya Ueda et al. Evaluation of the recommended dose and efficacy of amrubicin as second- and third-line chemotherapy for small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007, 2:741–744
- Tanaka J, Yoshizawa H, Ito R et al. Phase I study of combination chemotherapy with amrubicin and paclitaxel in relapsed

- small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25(Suppl 18):18206 (Abstract)
23. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0402. *J Clin Oncol* 2008, 26:5401–5406
24. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P et al. Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28:2598–2603
25. Van der Lee I, Smit EF, van Putten JW et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001, 12:557–561
26. Agelaki S, Syrigos K, Christophylakis C et al. A multicenter phase II study of the combination of irinotecan and gemcitabine in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Oncology* 2004, 66:192–196
27. Sandler A, Szwaric S, Dowlati A et al. A phase II study of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus bevacizumab (B) for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (SCLC) (E3501): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007, 25(Suppl 18):7564 (Abstract)
28. Lebeau B, Chouaod C, Baud M et al. Oral second- and third-line lomustine-etoposide-cyclophosphamide chemotherapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 67:188–193
29. Jalal S, Ansari R, Govindan R et al. Pemetrexed in second line and beyond small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group phase II study. *J Thorac Oncol* 2009, 4:93–96
30. Grønberga BH, Bremnes RM, Aasebøe U et al on behalf of the Norwegian Lung Cancer Study Group: A prospective phase II study: high-dose pemetrexed as second-line chemotherapy in small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009, 63:88–93
31. Pujol JL, Breton JL, Gervais R et al. Phase III double-blind, placebocontrolled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2007, 25:3945–3951

Υποβλήθηκε 14.01.2011

Εγκρίθηκε 22.02.2011

Ιατρική 2011, 99(3):132–140

Μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ηπατικής ίνωσης σε ενήλικες και παιδιά

Κ. Ρόκα, Β. Παπαδάκης, Σ. Πολυχρονοπούλου

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, ΓΝ Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα μειονεκτήματα της βιοψίας ήπατος επέτειναν την έρευνα για ανάπτυξη νέων, μη επεμβατικών τεχνικών εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης. Έχει προταθεί ένα ευρύ φάσμα μεθόδων, που περιλαμβάνει τόσο τη μέτρηση της «σκληρότητας» του ηπατικού ιστού με τη χρήση transient elastography-διάμεσης ελαστογραφίας (ΔΕ) όσο και μετρήσεων ποικίλων ορολογικών δεικτών. Από τις ορολογικές μεθόδους, το Fibrotest έχει μελετηθεί και αξιολογηθεί περισσότερο ως προς τη βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης. Η ΔΕ εμφανίζεται ως πολλά υποσχόμενη μέθοδος, έχει όμως αξιολογηθεί κυρίως σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η συνεκτίμηση τόσο των ορολογικών δεικτών όσο και της ελαστογραφίας μπορεί να χρησιμεύσει ως πρώτης γραμμής προσέγγιση και εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, και να περιορίσει τη διενέργεια βιοψίας ήπατος στην πλειοψηφία των ασθενών με ηπατίτιδα C. Η ανωτέρω στρατηγική χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης στους ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή συλλοίμωξη με HIV- HCV ή με άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες. Η διάμεση ελαστογραφία φαίνεται να μπορεί να αποτελέσει εξαιρετικό εργαλείο για την πρόμνη ανίχνευση κίρρωσης και να έχει σημαντική προγνωστική αξία, όπως προκύπτει από την αυξανόμενη διεθνή βιβλιογραφία. Ως νέα, μη επεμβατική, μη χρονοβόρος μέθοδος απομένει να μελετηθεί και να αξιολογηθεί η αξία της τόσο σε ποικίλης αιτιολογίας ηπατοπάθειες στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

* Συνεργασία με Ηπατολογικό Ιατρείο Γ΄ Παθολογικής Κλινικής, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου Ηπατική ίνωση, βιοψία ήπατος, ορολογικοί δείκτες, διάμεση ελαστογραφία (ΔΕ), fibrotest.

Αλληλογραφία: Κ. Ρόκα, Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, ΓΝ Παίδων «Η Αγία Σοφία», Θηβών & Λιβαδεάς, 115 27 Αθήνα, e-mail: kleonikiroka@hotmail.com

Iatriki 2011, 99(3):132–140

Non-invasive techniques for the assessment of hepatic fibrosis in adults and in children

K. Roka, V. Papadakis, S. Polychronopoulou

Department of Paediatric Haematology-Oncology, “Aghia Sophia” Children’s General Hospital, Athens, Greece*

ABSTRACT The disadvantages of liver biopsy have stimulated the research towards non-invasive techniques for the assessment of patients with hepatic fibrosis and viral hepatitis. A variety of methods, including measurement of liver stiffness with transient elastography (TE) and serum markers has been proposed. Transient elastography appears to be a promising method, although it has been studied only in patients with viral hepatitis and lately in patients cohorts with non-alcoholic-fatty-liver disease. Currently, the combination of both approaches as first-line assessment of liver fibrosis could eliminate the need to immediately perform liver biopsy in the majority of patients with hepatitis C. The same strategy merits further evaluation in patients with hepatitis B or with HCV-HIV co-infection or other hepatitis of various causes. TE appears to be an excellent tool for the evaluation of early cirrhosis and may have significant prognostic value. As it is a non-invasive technique, there are many fields to potentially study its use, such as other liver diseases and its use in children. Although the large number of publications over the past decade confirms the growing interest regarding these new non-invasive methods, there is clear need for documentation and guidelines for their use and indications.

* In collaboration with the 3rd Department of Internal Medicine, “Evangelismos” General Hospital of Athens, Athens, Greece

Key words Liver fibrosis, liver biopsy, serum markers, transient elastography (TE), fibrotest.

Corresponding author: K. Roka, Department of Paediatric Haematology-Oncology, “Aghia Sophia” Children’s General Hospital of Athens, Thivon & Livadias street, GR-115 27 Athens, Greece, e-mail: kleonikiroka@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Η πρόγνωση ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο συσχετίζεται με την ανάπτυξη ίνωσης καθώς και τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης ήπατος με συνακόλουθες επιπλοκές πυλαία υπέρταση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η γνώση αυτή κατέστησε επιτακτική την ανάγκη ανάδειξης πλέον ενδεδειγμένων τεχνικών για την αξιολόγηση της προϊούσας ίνωσης στη χρόνια ηπατοπάθεια. Η ηπατική βιοψία αποτελεί σαφώς την εξέταση αναφοράς, γιατί θέτει την κλινική διάγνωση, εκτιμά τη σοβαρότητα της φλεγμονώδους δραστηριότητας και ίνωσης, αξιολογεί την ενδεχόμενη συνυπάρχουσα νόσο και καθοδηγεί τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.^{1,2}

Η πρώτη διαδερμική βιοψία ήπατος περιγράφηκε το 1923 και έκτοτε οι βιοψίες ήπατος αποτέλεσαν εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση και σταδιοποίηση των νόσων του ήπατος. Το γεγονός ωστόσο ότι επρόκειτο για μία επεμβατική, αιματηρή και πολλές φορές επικίνδυνη για τη ζωή των ασθενών εξέταση, σε συνδυασμό και με τις ήδη διατυπωθείσες αμφιβολίες ως προς την ακρίβεια της εκτίμησης, λόγω συχνής λήψης μη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων, αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα. Σημειώνεται δε ότι η ορθότητα της βιοψίας ήπατος έχει αμφισβητηθεί, δεδομένου ότι αναλύει μόνο 1 προς 5×10^4 της δομής του ήπατος και ως εκ τούτου 30% των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά.³ Η διαρκής ανακάλυψη ολοένα και περισσότερων ορολογικών και απεικονιστικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής λειτουργίας και μορφολογίας τα τελευταία 20 χρόνια οδήγησαν στον σημαντικό περιορισμό της χρήσης της ηπατικής βιοψίας, ως μόνου διαγνωστικού εργαλείου. Αναμφίβολα, η βιοψία ήπατος αποτελεί τεχνική εκλογής για την ακριβή σταδιοποίηση της ηπατικής νόσου αλλά με τη βοήθεια των νεοτέρων αναίμακτων μεθόδων, οι ενδείξεις άμεσης εφαρμογής της περιορίζονται.

2. Τι είναι ηπατική ίνωση;

Η ηπατική ίνωση είναι μια πολύπλοκη δυναμική διεργασία και αντανακλά τη διαταραχή της

ισορροπίας ανάμεσα στη σύνθεση εξωκυττάριου στρώματος (ΕΣ) και στην αποδόμησή του, στο ήπαρ. Η σύνθεση ινώδους χαρακτηρίζεται από παραγωγή εξωκυττάριου στρώματος και συχνά συνοδεύεται από φλεγμονή, ενώ για την αποδόμησή του συμμετέχει πληθώρα πρωτεϊνών, όπως οι μεταλοπρωτεϊνάσες, οι πρωτεάσες και οι αναστολείς τους. Σημειώνεται ότι η παρουσία αυτών των παραγώγων στην κυκλοφορία του αίματος είναι δυνατό να ερμηνεύεται είτε από την αποδόμηση ή καταστροφή του ΕΣ είτε από διεργασίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του ήπατος, όπως η νεφρική ανεπάρκεια ή η σηψαιμία. Για τον λόγο αυτό, οι ορολογικοί δείκτες δεν αντανακλούν πάντοτε με ακρίβεια τον βαθμό της ίνωσης. Τούτο συμβαίνει γιατί αφενός δεν είναι ειδικοί για το ήπαρ και αφετέρου διότι επηρεάζονται από τον μεταβολισμό του ξενιστού. Ωστόσο μπορεί να είναι μεγαλύτερης προγνωστικής αξίας για την αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης, αν χρησιμοποιηθούν σε διάφορους συνδυασμούς.^{1,4} Οι πιο αξιόπιστοι συνδυασμοί καθώς και η ευαισθησία και ειδικότητά τους, όπως αυτές προκύπτουν από την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία, περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια της παρούσας ανασκόπησης.

Η σύνθεση του εξωκυττάριου στρώματος στο ινωτικό ήπαρ είναι ανάλογη της ίνωσης, παρατηρείται και σε άλλα παρεγχυματικά όργανα και είναι ίδια ανεξάρτητα από την αιτία που προκαλεί τον σχηματισμό αυτού του ινώδους ιστού (πίν. 1).^{4,5}

Συνήθως η ίνωση απαιτεί χρόνια ή και δεκαετίες μέχρι να εκδηλωθεί κλινικά, αν και υπάρχουν σημαντικές εξαιρέσεις στις οποίες η κίρρωση αναπτύσσεται σε μερικούς μήνες, όπως σε σπάνιες παιδιατρικές ηπατοπάθειες (π.χ. ατρησία χοληφόρων), φαρμακευτική ηπατίτιδα καθώς και σε ιογενή ηπατίτιδα μετά ανοσοκαταστολή μεταμεταμοσχευτικά.

3. Τι είναι η διάμεση ελαστογραφία (transient elastography); (εικ. 1)

Οι απεικονιστικές τεχνικές όπως το υπερηχογράφημα, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία

Πίνακας 1. Αίτια ηπατικής ίνωσης*Αίτια ηπατικής ίνωσης**Νοσήματα με άμεσες επιδράσεις στο ήπαρ*

- Ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού
 - Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
 - Διαταραχές μεταβολισμού του χαλκού
 - Φρουκτοζαιμία
 - Γαλακτοζαιμία
 - Διαταραχές μεταβολισμού του γλυκογόνου (κυρίως τύποι III, IV, VI, IX, X)
 - Σύνδρομο υπερφόρτωσης σιδήρου (αιμοχρωμάτωση)
 - Διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων (π.χ. Νόσος Gaucher)
 - Διαταραχές των υπεροξυσωματιών (σ. Zellweger)
 - Τυροσιναιμία
- Συγγενής ηπατική ίνωση
- Λοιμώξεις
 - Βακτηριακές
 - Ιογενείς (π.χ. ηπατίτιδα Β και C)
 - Παρασιτικές (π.χ. εχινοκοκκίαση)
- Διαταραχές που επηρεάζουν τη ροή αίματος στο ήπαρ
 - Σ. Budd-Chiari
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσος
 - Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
- Φάρμακα και χημικές ουσίες
 - Αλκοόλ
 - Αμιοδαρόνη
 - Χλωροπρομαζίνη
 - Ισονιαζίδη
 - Μεθοτρεξάτη
 - Μεθυλντόπα
 - Τολβουταμίδη

φία είναι ικανές να διαγνώσουν κίρρωση, αλλά δεν μπορούν να αναδείξουν την ίνωση του ήπατος και τα στάδια της. Η διάμεση ελαστογραφία (ΔΕ) είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική με ευαισθησία έως και 100% στην ανίχνευση ίνωσης στο ήπαρ. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης δίνεται μέσω μιας κεφαλής ένας ηχητικός παλμός χαμηλής συχνότητας και εύρους, που μεταδίδεται στο ήπαρ. Το παλμικό κύμα προκαλεί ένα ελαστικό κύμα το οποίο μεταδίδεται στο ήπαρ και του οποίου το εύρος είναι ευθέως ανάλογο με τη σκληρότητα του ηπατικού ιστού. Καθώς η μέτρηση υπολογίζει τη «σκληρότητα» σε μια περιοχή του ήπατος όγκου 1×2 cm, εκτιμά την ενδεχόμενη ίνωση σε δείγμα πολύ μεγαλύτερο από αυτό της βιοψίας και ως εκ τούτου είναι σαφώς πιο αντιπροσωπευτική εξέταση για την



Εικόνα 1. Μηχάνημα διάμεσης ελαστογραφίας

εκτίμηση συνολικά του ηπατικού παρεγχύματος.^{1,6}

Προκειμένου οι μετρήσεις να είναι ακριβείς και αναπαραγώγιμες θα πρέπει ο ηχοβολέας να τοποθετηθεί στο κέντρο του δεξιού ηπατικού λοβού, δύο cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο και στο επίπεδο της πρόσθιας ή μέσης μασχαλιαίας γραμμής. Η εξέταση είναι γρήγορη, εύκολη και τα αποτελέσματα βγαίνουν άμεσα.

Η ηπατική σκληρότητα μετράται σε Kilopascals (kpa) και υπολογίζεται από τη διάμεση τιμή 10 έγκυρων μετρήσεων. Συγχρόνως αξιολογείται ο βαθμός επιτυχίας (success rate, SC), δηλαδή ο αριθμός των έγκυρων μετρήσεων προς τον συνολικό αριθμό αυτών. Η διάμεση τιμή που προκύπτει, θεωρείται αντιπροσωπευτική της ηπατικής σκληρότητας. Σύμφωνα με τις διεθνείς νόρμες, προκειμένου να θεωρείται αξιόπιστη η υπολογιζόμενη διάμεση τιμή, θα πρέπει ο βαθμός επιτυχίας (SC) να είναι τουλάχιστον 60%. Παράγοντες που δυσχεραίνουν τη διενέργεια της εξέτασης και καθιστούν τις μετρήσεις άκυρες ή ανεπιτυχείς είναι η παχυσαρκία, τα στενά

μεσοπλεύρια διαστήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο ασκίτης, η παρουσία βηματοδότη και η λήψη μοσχεύματος ήπατος. Ωστόσο, η αποτυχία στις μετρήσεις εκτιμάται μεταξύ 2,4% και 9,4%, σε διάφορες μελέτες.⁷⁻⁹

Ως προς τις φυσιολογικές τιμές των μετρήσεων αυτές έχουν οριστεί μεταξύ 3,3 και 7,8 kPa στις γυναίκες και 3,8–8 kPa στους άνδρες.^{10,11} Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες ασθενών με χρόνια ηπατικά νοσήματα που μελετήθηκαν με ΔΕ ως κριτικό όριο για σημαντική ίνωση θεωρούνται τιμές μεταξύ 7–8 kPa, τιμές δηλαδή υψηλότερες από την 95η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) των τιμών υγιών ατόμων. Κριτικό σημείο για τον ορισμό κίρρωσης θεωρούνται τιμές μεταξύ 13-17 kPa.^{10,11}

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μεγάλων μελετών (των Stebbing et al), έχει υπολογιστεί η ειδικότητα της μεθόδου σε 94,69% και η ευαισθησία της σε 84,45% όσον αφορά σε ασθενείς με κίρρωση (ίνωση βαθμού V). Σε αντιδιαστολή, η ειδικότητα ανέρχεται σε 82,4% και η ευαισθησία σε 71,9% στους ασθενείς με ίνωση βαθμού II έως IV.¹² Αξίζει δε να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή για πρώτη φορά ομαδοποιήθηκαν και αξιολογήθηκαν αντίστοιχα αποτελέσματα από μελέτες ΔΕ δημοσιευμένες από έγκυρα ιατρικά περιοδικά και ανεδείχθη συγκεκριμένο εύρος τιμών σε kPa ως προς τον βαθμό ηπατικής ίνωσης ανάλογα με την υποκείμενη ηπατική παθολογία (πίν. 2).¹² Ανάλογα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας αναφέρονται και σε προγενέστερη μελέτη με μικρότερο αριθμό ασθενών.¹³

Η εξέταση αρχικά εφαρμόστηκε για τους ενήλικες ασθενείς με ηπατίτιδα C που κυρίως αναπτύσσουν ίνωση και προοδευτικά η χρήση της επεκτείνεται και σε ασθενείς με άλλου τύπου ηπατοπάθειες. Πρόσφατες μελέτες ασθενών με β-θαλασσαιμία θεωρούν τη ΔΕ αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση σημαντικής ηπατικής ίνωσης, αν και πρέπει να διευκρινιστεί η επίδραση του φορτίου σιδήρου στις μετρήσεις.^{14,15}

Οι Victor de Ledinghen et al μελέτησαν μόλις το 2007 την εφαρμογή της εξέτασης σε παιδιά

Πίνακας 2. Εύρος τιμών ΔΕ ανάλογα με την υποκείμενη ηπατική νόσο

Αιτιολογία νόσου	Σταθμισμένη μέση kPa σημαντικής ίνωσης (≥F2)	Σταθμισμένη μέση kPa κίρρωσης (F4)
HCV	8,44	16,14
HBV/HCV	8,62	16,90
Μικτή	7,02	15,45
Μεταμόσχευση ήπατος	8,59	15,24
HIV/HCV	6,39	14,57
PBC	7,30	16,68
NAFLD	7,47	13,92

HCV: ιός ηπατίτιδας C

HBV: ιός ηπατίτιδας B

HIV: ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

PBC: πρωτοπαθής χολική κίρρωση

NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

και ανέδειξαν τη δυνατότητα ελέγχου με εξίσου καλά αποτελέσματα και σε αυτά με τη χρήση όμως ειδικής κεφαλής.¹⁶

Έχουν λοιπόν διαμορφωθεί τρία είδη ηχοβολέων: για παιδιά, για ενήλικες καθώς και για υπέρβαρους. Ο ηχοβολέας για τα παιδιά είναι ειδικά κατασκευασμένος ώστε να είναι δυνατή η μέτρηση παρά τα στενά μεσοπλεύρια διαστήματα, ενώ το παραγόμενο ελαστικό κύμα είναι μικρότερης συχνότητας ώστε να επιτρέπει μέτρηση σε περίμετρο θώρακα από 45 cm έως και 75 cm και σε μικρότερο βάθος λόγω των μικρότερων διαστάσεων του ήπατος.^{17,18}

Όλο και περισσότερες μελέτες σε παιδιά αναδεικνύουν αφενός μεν τη δυνατότητα εφαρμογής της τεχνικής αφετέρου δε, τη δυνατότητα συσχέτισης των μετρήσεων με τον βαθμό ηπατικής ίνωσης. Συγκεκριμένα, τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή της ΔΕ στην παρακολούθηση παιδιών με κυστική ίνωση και ατρησία χοληφόρων, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.^{17,19-21}

Σημειώνεται δε, ότι η εξέταση είναι ανώδυνη, αναίμακτη, σύντομη και χωρίς άμεσες ή απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χρόνος για τη διενέργεια της εξέτασης κυμαίνεται από 5 έως 10 min.²²⁻²⁴

4. Ορολογικοί δείκτες εκτίμησης ηπατικής ίνωσης

Μια μεγάλη ποικιλία ορολογικών δεικτών έχουν αξιολογηθεί κατά καιρούς στην προσπάθεια να βρεθεί η κατά το δυνατό πιο αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης ηπατικής ίνωσης. Οι μέθοδοι αυτές έχουν ελεγχθεί ξεχωριστά, με τη μέθοδο της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη ROC (AUROC), παρουσιάζοντας διαγνωστική αξία που ποικίλλει από 0,76 έως και 0,96.²⁵

4.1. Έμμεσοι δείκτες ηπατικής ίνωσης

4.1.1. APRI. Πρόκειται για τον λόγο: (aspartate aminotransferase, AST×ανώτερο όριο φυσιολογικής τιμής, AST×100) προς τον αριθμό αιμοπεταλίων (10⁹/L). Το ανώτερο όριο της φυσιολογικής τιμής AST είναι για μεν τις γυναίκες 35 IU/mL, για δε τους άνδρες 50 IU/mL. Θεωρείται η πιο απλή μέθοδος. Σε φυσιολογικούς ασθενείς ο λόγος υπολογίζεται σε περίπου 0,8. Σε κάποιες μελέτες λόγος >1 θεωρείται ενδεικτικός παρουσίας κίρρωσης, ωστόσο δεν φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο δείκτη.^{1,23,25,26}

Ο δείκτης APRI κρίνεται ως ιδιαίτερα ευαίσθητος για την παρακολούθηση της αναπτυσσόμενης ίνωσης σε παιδιά με ατρησία χοληφόρων με σύνδρομο βραχέος εντέρου,^{27,28} η δε εφαρμογή του σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατίτιδα C ακόμη διερευνάται.^{17,29}

4.1.2. Fibrotest-Fibrisure. Πρόκειται για τους ίδιους δείκτες με διαφορετικά ονόματα στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες αντίστοιχα. Χρησιμοποιούν την α₂-μακροσφαιρίνη, την απτοσφαιρίνη, τη γGT, τη χολερυθρίνη και την απολιποπρωτεΐνη A1. Ο υπολογισμός γίνεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$z = 4,467 \times \log_{10}[\alpha_2\text{μακροσφαιρίνη (g/L)}] - 1,357 \times \log_{10}[\text{απτοσφαιρίνη (g/L)}] + 1,017 \times \log_{10}[\gamma\text{-GT (IU/L)} + 0,0281 \times [\text{ηλικία (έτη)}]] + 1,737 \times \log_{10}[\text{χολερυθρίνη (}\mu\text{mol/L)}] - 1,184 \times [\text{ApoA1 (g/L)}] + 0,301 \times \text{φύλο} \\ (\text{γυναίκα} = 0, \text{άνδρας} = 1) - 5,54$$

Ο υπολογισμός του Fibrotest γίνεται μόνο από πιστοποιημένα εργαστήρια λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας αναλυτών. Το τεστ αυτό φαίνεται να είναι ευρύτερα αποδεκτό ως μη επεμβα-

τικός ορολογικός δείκτης ίνωσης, αν και υπάρχουν σημαντικές επιφυλάξεις ως προς την ικανότητα ανίχνευσης και αξιολόγησης ηπιότερων σταδίων ίνωσης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου για την αξιολόγηση σημαντικής ίνωσης είναι 75% και 85% αντίστοιχα.^{1,30,31}

Το Fibrotest έχει επίσης αξιολογηθεί σε συνδυασμό και με τη διενέργεια διάμεσης ελαστογραφίας. Υπενθυμίζεται ότι η βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης βαθμολογείται από 0 έως 4 σύμφωνα με το METAVIR scoring system. Το METAVIR score σχεδιάστηκε αρχικώς για ασθενείς με ηπατίτιδα C και στηρίζεται στη χρήση ενός συστήματος βαθμολόγησης και ενός συστήματος σταδιοποίησης δείγματος ηπατικού ιστού. Ο βαθμός είναι ενδεικτικός της ενεργότητας της φλεγμονής (activity, A), ενώ το στάδιο αντιπροσωπεύει τη βαρύτητα της ίνωσης (fibrosis, F). Η βαρύτητα της ίνωσης, δηλαδή το στάδιο αυτής, βαθμολογείται ως εξής: F0=απουσία ίνωσης, F1=πυλαία ίνωση χωρίς παρουσία διαφραγματίων, F2=πυλαία ίνωση με παρουσία λίγων διαφραγματίων, F3=πολυάριθμα διαφραγματία χωρίς κίρρωση και F4=κίρρωση. Αντίστοιχα ο βαθμός φλεγμονής βαθμονομείται με 0 έως 4, με το μηδέν να αντιπροσωπεύει την απουσία ενεργότητας και το 3-4 τη σοβαρή φλεγμονή.³²

Οι Castera et al μελέτησαν σε 183 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια από ηπατίτιδα C, τον συνδυασμό ΔΕ και Fibrotest, που ανέδειξε περιοχή ROC 0,88 για στάδιο ίνωσης μεγαλύτερο του F2, 0,95 για F>3 και 0,95 για F>4. Στις περιπτώσεις μάλιστα που οι δύο μέθοδοι συμφωνούσαν η ηπατική βιοψία επιβεβαίωνε τα ευρήματα σε ποσοστό 84% για περιπτώσεις F>2, 95% για F>3 και 94% για F>4 αντίστοιχα.²⁶ Ωστόσο, μεταγενέστερα ο ίδιος ερευνητής μελετώντας 298 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C βρήκε τη ΔΕ ως την πιο ακριβή μέθοδο για την πρώιμη ανίχνευση κίρρωσης σε σύγκριση με τους λοιπούς υπάρχοντες ορολογικούς δείκτες.³³

Η εφαρμογή του Fibrotest στα παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα B ή C, ως μόνου δείκτη ηπατικής ίνωσης, έχει αρχίσει να μελετάται μόλις πρόσφατα και τα αποτελέσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα.^{34,35}

4.2. Άμεσοι δείκτες ηπατικής ίνωσης

Όπως προαναφέρθηκε η ηπατική ίνωση είναι αποτέλεσμα τόσο ποιοτικών όσο και ποσοτικών αλλαγών στα συστατικά του εξωκυττάριου στρώματος.^{4,5}

Ως εκ τούτου, δυνητικά δείκτες ίνωσης θα μπορούσαν να είναι τόσο παράγωγα της σύνθεσης ή αποδόμησης κολλαγόνου όσο και ένζυμα που υπεισέρχονται στη βιοσύνθεση ή αποδόμηση του στρώματος, εξωκυττάρια γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες/γλυκοζαμινογλυκάνες. Συνοπτικά οι άμεσοι δείκτες μπορούν να διαχωριστούν σε:

4.2.1. Δείκτες που σχετίζονται με την εναπόθεση στο στρώμα. Έχουν μελετηθεί πλήθος δεικτών που σχετίζονται με την εναπόθεση στο εξωκυττάριο στρώμα και αφορούν κυρίως στην αντίχνευση διαφόρων πεπτιδίων κολλαγόνου. Από αυτά το υαλουρονικό οξύ, μια γλυκοζαμινογλυκάνη που αποτελεί συστατικό του εξωκυττάριου στρώματος, φαίνεται να αποτελεί σημαντικό δείκτη αυξημένης ινωδογονογένεσης. Η μέτρηση του υαλουρονικού οξέος στον ορό του αίματος έχει μελετηθεί και αξιολογηθεί σε σχέση και με άλλες εργαστηριακές μεθόδους για την αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης. Σημειώνεται ότι οι τιμές του υαλουρονικού οξέος μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους καθώς και από τροφές. Το FIBROSPECT II (Prometheus Laboratories, San Diego, California) είναι ένα τεστ που εκτιμά την ηπατική ίνωση μετρώντας το υαλουρονικό οξύ του ορού, τον ιστικό αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (TIMP-1) και την άλφα2-μακροσφαιρίνη. Ο υπολογισμός της τιμής γίνεται μόνο από το συγκεκριμένο εργαστήριο το οποίο και διαθέτει την πατέντα για τη φόρμουλα υπολογισμού.

Η μέθοδος αυτή θεωρείται ότι διαχωρίζει αξιόπιστα τη χρόνια ηπατίτιδα C με μέτρια/σοβαρή ηπατική ίνωση από την καθόλου/ήπια ίνωση.^{1,36,37}

4.2.2. Δείκτες που σχετίζονται με την αποδόμηση του εξωκυττάριου στρώματος. Η αποδόμηση του στρώματος εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της δράσης μιας ομάδας ενζύμων γνωστών ως με-

ταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Τα ένζυμα αυτά συντίθενται ενδοκυτταρίως και εκκρίνονται με τη μορφή προ-ενζύμου. Για τη μετατροπή τους σε λειτουργικά ένζυμα, απαιτείται ενεργοποίηση από μηχανισμούς της κυτταρικής επιφάνειας, ωστόσο η δράση τους αναστέλλεται από την ύπαρξη αναστολέων των MMPs (TIMPs). Οι πιο σημαντικές μεταλλοπρωτεϊνάσες φαίνεται να είναι η MMP-2, MMP-3 και MMP-9, ενώ σημαντικοί αναστολείς τους αναδεικνύονται οι TIMP-1 και TIMP2.^{5,38}

Παρά την παραγωγή MMP-2 στη χρόνια ηπατοπάθεια, αρκετές μελέτες που ερευνούσαν πιθανή συσχέτιση των τιμών της MMP-2 με τον βαθμό της ηπατικής ίνωσης είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Απομένει λοιπόν να μελετηθούν περαιτέρω. Αντιστοίχως, οι μελέτες για τις λοιπές MMPs είναι λίγες και τα λιγοστά αποτελέσματα επίσης αντικρουόμενα.^{1,4,31}

Οι μελέτες για τις MMPs στα παιδιά είναι επίσης λιγοστές, ωστόσο τα ευρήματα είναι αντίστοιχα με των ενηλίκων και απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η ειδικότητα και ευαισθησία τους.³⁹

Όσον αφορά τέλος στις μετρήσεις των TIMPs, σε χρόνια ηπατίτιδα C φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα αυτών σχετίζονται σημαντικά με την ενεργότητα της φλεγμονής ιστολογικά και την ίνωση.⁴⁰⁻⁴¹

5. Συμπέρασμα

Την τελευταία δεκαετία πλήθος ερευνητών βρίσκονται σε διαρκή προσπάθεια, αφενός κατανόησης του πολύπλοκου μηχανισμού της ηπατικής ίνωσης και των επιπλοκών της, και αφετέρου ανάπτυξης μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης και παρακολούθησης αυτής με απώτερο στόχο βέβαια τη ανεύρεση θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης.

Στην παρούσα φάση, η μεγάλη πρόκληση είναι να βρεθεί τελικά η πλέον αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος διάγνωσης της ίνωσης και να περιοριστεί η εφαρμογή της βιοψίας ήπατος σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις. Αναμφισβήτητα, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανά-

πτυξη μη επεμβατικών μεθόδων, οι οποίες φαίνεται να αποτελούν πρώιμους δείκτες ίνωσης του ήπατος. Τα περισσότερα στοιχεία αφορούν σε ασθενείς με ηπατίτιδα C, όμως όλο και περισσότεροι μελετητές επεκτείνουν την έρευνα και σε άλλου τύπου ηπατοπάθειες.

Η διάμεση ελαστογραφία φαίνεται να παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι των ορολογικών δεικτών ίνωσης, διότι δίνει άμεσες μετρήσεις, δεν επηρεάζεται εύκολα από παρεμπόμπουσες μη ηπατικές νόσους και θεωρητικά είναι εφαρμόσιμη σε όλες τις χρόνιες ηπατοπάθειες και χωρίς κινδύνους ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ωστόσο, οι συστάσεις προς το παρόν για την ακριβέστερη εκτίμηση της σημαντικής ίνωσης (βαθμού >2) και της σοβαρής ίνωσης-κίρρωσης (βαθμού 3–4) είναι ο συνδυασμός της διάμεσης ελαστογραφίας με το Fibrotest. Σε περίπτωση διαφωνίας των δύο μεθόδων κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια βιοψίας ήπατος. Βιοψία ήπατος απαιτείται και στην περίπτωση της μέτριας ίνωσης, αν κριθεί ότι το αποτέλεσμα θα επηρεάσει την πιθανή θεραπευτική παρέμβαση.⁴¹ Απομένει συνεπώς να μελετηθεί με κάθε λεπτομέρεια η ακρίβεια, η αξιοπιστία και τελικά η θέση της διάμεσης ελαστογραφίας σε σχέση και με τις υπάρχουσες μεθόδους εκτίμησης της ίνωσης, ώστε να καθορισθούν οι μελλοντικές στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης. Στα πλαίσια αυτής της αξιολόγησης της εφαρμογής της διάμεσης ελαστογραφίας με συνεργα-

σία των δύο τμημάτων, ευρίσκεται υπό εξέλιξη ερευνητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, οι οποίοι έλαβαν μεθοτρεξάτη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας τους και σύντομα θα δημοσιεύσουμε τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Έναυσμα για τη διενέργεια της μελέτης αποτελούν οι πολυάριθμες δημοσιεύσεις που αφορούν στην ηπατοτοξικότητα-οξεία ή/και χρόνια- που προκαλεί η χορήγηση μεθοτρεξάτης στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτοάνοσων νοσημάτων και της οξείας λευχαιμίας.^{42,43} Μάλιστα, σε αρκετές μελέτες αναφέρεται ότι η μακροχρόνια χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να προκαλέσει ηπατική ίνωση.^{44–46} Οι Laharie et al ειδικότερα μελέτησαν την ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν μεθοτρεξάτη και βρήκαν ότι αφενός μεν είναι δυνατή και αξιόπιστη η μελέτη του ήπατος με μη επεμβατικές μεθόδους και ιδιαιτέρως με το Fibroscan, αφετέρου δε ότι η ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης είναι δυνατή.^{47,48}

Συμπερασματικά, η διάμεση ελαστογραφία αντιπροσωπεύει ένα νέο σταθμό στην ανάπτυξη μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων της ηπατικής ίνωσης. Αναμφίβολα, πρόκειται για μια εξέταση ανώδυνη, γρήγορη, εύκολα επαναλαμβανόμενη και φαίνεται να έχει τη δυνατότητα εφαρμογής σε όλο το φάσμα της ηπατολογίας και στην πλειοψηφία των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Murkherjee S, Sorell M. *Non invasive tests for liver fibrosis*. In: *Seminars in liver disease* 2006, 26:337–347
2. Gomez-Dominguez E, Mendoza J et al. Transient elastography: A valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:513–518
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003, 38:1449–1457
4. Λαμπρόπουλος ΧΕ, Ντουράκης ΣΠ. Ηπατική ίνωση. Παθογένεια, διάγνωση και θεραπεία. *Ιατρική* 2004, 85:139–149
5. Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanism of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004, 1:98–105
6. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patient with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009, 16:300–314
7. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006, 44:1511–1517
8. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008, 48:606–613
9. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S et al. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective

- comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:474–80
10. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009, 15:1409–1414
 11. Chan HL, Wong GL, Choi PC et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009, 16:36–44
 12. Stebbing J, Farouk L, Panos G et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010, 44:214–219
 13. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ et al. Ultrasound based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:1214–1220
 14. Di Marco V, Bronte F, Cabibi D et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE) - lack of interference by iron deposition. *Br J Haematol* 2010, 148:476–479
 15. Fraquelli M, Cassinerio E, Roghi A et al. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients. *Am J Hematol* 2010, 85:564–568
 16. De Ledinghen V, Bail B, Rebbouissoux L et al. Liver stiffness measurement in children using Fibroscan: Feasibility study and comparison with Fibrotest, AST to PLT ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 45:443–450
 17. Breton E, Bridoux-Henno L, Guyader D et al. Value of transient elastography in non-invasive assessment in children's hepatic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009, 16:1005–1010
 18. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010, 20:2390–2396
 19. Haafiz AB. Liver fibrosis in biliary atresia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010, 4:335–343
 20. Menten R, Leonard A, Clapuyt P et al. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010, 40:1231–1235
 21. Witters P, De Boeck K, Dupont L et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2009, 8:392–399
 22. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 188:758–764
 23. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007, 46:775–782
 24. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005, 41:48–54
 25. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of Hepatitis C-related fibrosis: A systematic review. *J Hepatol* 2007, 46:912–921
 26. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005, 128:343–350
 27. Kim SY, Seok JY, Han SJ et al. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, 51:198–202
 28. Mangus RS, O'Connor MG, Tector AJ et al. Use of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index to follow liver fibrosis progression in infants with short gut. *J Pediatr Surg* 2010, 45:1266–1273
 29. McGoogan KE, Smith PB, Choi SS et al. Performance of the AST-to-platelet ratio index as a non-invasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, 50:344–346
 30. Halfon P, Bourliere M, Deydier R et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:547–555
 31. Curry MP, Afdhal NH. *Non-invasive assessment of hepatic fibrosis*. www.uptodate.com 2009, version 17.2
 32. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y et al. Fibrosis in Patients with Hepatitis C: Detection and Significance. From: *Semin Liver Dis*. Thieme Medical Publishers, 2000, 20
 33. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009, 50:59–68
 34. El-Shabrawi MH, Mohsen NA, Sherif MM et al. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:946–951
 35. Sökücü S, Gökçe S, Güllüoğlu M et al. The role of the non-invasive serum marker FibroTest-ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with naive chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis* 2010, 42:699–703
 36. Patel K, Nelson DR, Rockey DC et al. Correlation of FIBRO Spect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6:242–247
 37. Jeffers LJ, Cortes RA, Bejarano PA et al. Prospective Evaluation of FIBROSpect II for Fibrosis Detection in Hepatitis C and B Patients Undergoing Laparoscopic Biopsy. *Gastroenterol & Hepatol* 2007, 3:367–376
 38. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005, 115:209–218
 39. Surkov AN, Kucherenko AG. Potentialities of non-invasive diagnosis of liver cirrhosis in children with the use of serological markers. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2010, 7:7–10
 40. Ueno T, Tamaki S, Sugawara H et al. Significance of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in various liver diseases. *J Hepatol* 1996, 24:177–184
 41. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs liver biopsy? *Liver Int* 2011, 31(Suppl 1):13–17
 42. Kewat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988, 3:197–208

43. Halonen P, Mattila J, Ruuska T et al. Liver Histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: microvesicular fatty change and siderosis are the main findings. *Med Pediatr Oncol* 2003, 40:148–154
44. Bridges SL, Alarcon JM, Koopman WJ. Methotrexate-induced liver abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989, 16:1180–1183
45. Te HS, Schiano TD, Fan Kuan S et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3150–3156
46. Rau R, Karger T, Herborn G et al. Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis undergoing long-term treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1989, 16:489–493
47. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1621–1628
48. Laharie D, Seneschal J, Schaeverbeke T et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case control study. *J Hepatol* 2010, 53:1035–1040

Υποβλήθηκε 17.01.2011

Εγκρίθηκε 11.02.2011

Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά Ανασκόπηση του προβλήματος και των τακτικών αντιμετώπισης

Σ. Ζανάκης, Κ. Κόμης, Χ. Δενδρινός

Τμήμα Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η θεραπευτική χορήγηση διφωσφονικών, είτε για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είτε των οστικών μεταστάσεων, φαίνεται να μειώνει τη δυνατότητα των οστών των γνάθων να αντεπεξέλθουν στο ελάχιστο χειρουργικό τραύμα, αλλά ενδεχομένως και στη φυσιολογική λειτουργική καταπόνηση. Η προκύπτουσα επαγόμενη από διφωσφονικά οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΝΓΔ), αποτελεί μια σοβαρή και δύσκολα αντιμετωπίσιμη επιπλοκή, της οποίας ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Λέξεις ευρετηρίου Οστεονέκρωση, διφωσφονικά, πρόληψη, αντιμετώπιση.

1. Εισαγωγή

Τα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πολλών μεταβολικών και κακοήθων νεοπλασματικών νόσων που πρωτογενώς ή δευτερογενώς προσβάλλουν τα οστά. Ήταν όμως το 2003

Αλληλογραφία: Σ. Ζανάκης, Κλινική Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Λεωφ. Βασ. Σοφίας 114, 115 27 Αθήνα
e-mail: zanakisns@gmail.com

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws Review of new evidence and protocols of its management

S. Zanakis, C. Komis, Ch. Dendrinis

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, “Hippokraton” General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Jaw osteonecrosis developing in patients on bisphosphonates, is a new and serious pathologic entity of the last decade, presenting difficulties in its management. Bisphosphonates, prescribed either for osteoporosis or for metastatic bone disease, seem to reduce the ability of the jaw bones to compensate with the least surgical or not surgical trauma in a certain number of patients. The aetiopathology of this entity is still unknown. We summarize the existing suggestions concerning prevention and treatment as new evidence come forward. Prevention is the key. Increased awareness of the potential risk is needed. Close coordination between the treating physician and oral surgeon and/or dentist is recommended in making treatment decisions.

Key words Osteonecrosis, bisphosphonates, prevention, management.

όταν οι πρώτες αναφορές για συσχέτιση της οστεονέκρωσης των γνάθων και της χορήγησης διφωσφονικών έκαναν την εμφάνισή τους στη διεθνή βιβλιογραφία από τους Wang και Marx.¹⁻²

Η ακριβής αιτία της επιπλοκής αυτής δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά η θεραπεία του νεκρωτικού

Corresponding author: S. Zanakis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, “Hippokraton” General Hospital of Athens, 114 Vas. Sophias Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: zanakisns@gmail.com

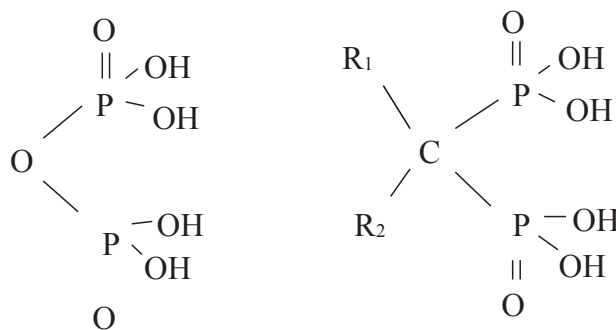
οστού στην ΟΝΓΔ είναι προβληματική και τα προκύπτοντα θεραπευτικά προβλήματα είναι πολλαπλά και δισεπίλυτα. Ο περιορισμός της οστικής νέκρωσης στις γνάθους πιθανώς εξηγείται, λόγω της πολλαπλάσιας ταχύτητας του κύκλου οστικής ανανέωσης του φατνιακού οστού σε σχέση με τα μακρά οστά.

2. Φαρμακολογία διφωσφονικών – Είδη διφωσφονικών

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία κατηγορία ενώσεων δομικά ανάλογων με τα ανόργανα πυροφωσφορικά (PPI), έναν ενδογενή ρυθμιστή της ενασβεστίωσης των οστών, αλλά είναι ανθεκτικά στην ενζυμική διάσπαση. Η κύρια φαρμακολογική τους δράση είναι η αναστολή της προκαλούμενης από τους οστεοκλάστες οστικής απορρόφησης.

Η οστεονέκρωση των γνάθων είναι μια σοβαρή συνέπεια της αδυναμίας του προσβεβλημένου οστού να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις για επούλωση και αναδιαμόρφωση. Τέτοιες ανάγκες προκύπτουν από τις φυσιολογικές δυνάμεις της μάσησης, τις ιατρογενείς βλάβες (όπως εξαγωγές δοντιών) ή τις οδοντογενείς λοιμώξεις.^{3,4} Η βιολογική δραστηριότητα του κάθε είδους διφωσφονικού σχετίζεται με την πρόσληψη και τη δέσμευσή του στον οστίτη ιστό. Οι επιπτώσεις τους φαίνεται να διαρκούν για μεγάλες χρονικές περιόδους, πράγμα που εξηγεί γιατί η οστεονέκρωση μπορεί να εμφανιστεί πολύ χρόνο μετά τη θεραπεία, ακόμη και αν η χορήγησή τους έχει διακοπεί.⁵

Η φαρμακολογική τους δράση απαιτεί την ύπαρξη του τμήματος P-C-P στο μόριο με τη γενική δομή του σχήματος (εικ. 1).⁶ Αναπτύσσουν ισχυρή έλξη προς τον υδροξυαπατίτη των οστών στον οποίο συνδέονται και ενσωματώνονται (ιδιαίτερα στα ενεργώς μεταβολικά οστά), όπου και παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα.⁷ Τα λιγότερο δραστικά, μη περιέχοντα άζωτο, μπορούν να ενσωματωθούν σε μη υδρολυόμενα μόρια ATP και να αναστείλουν ενδοκυττάρια ένζυμα. Τα πιο δραστικά άζωτούχα αναστέλλουν τη συνθετάση του φαρνεσυλικού και άλλα ένζυμα στο μεταβολικό μονοπάτι του μεβαλονικού με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή των οστεοκλαστών ή και την απόπτωσή τους. Η δράση τους δεν περιορίζεται



Εικόνα 1. Τα διφωσφονικά χαρακτηρίζονται από τη δομή P-C-P, αντί της P-O-P δομής του πυροφωσφορικού. Τα διαφορετικά μόρια διφωσφονικών διαφέρουν στις υποκαταστάσεις των ομάδων R₁ και R₂

μόνο στους ώριμους οστεοκλάστες αλλά και στα προγονικά τους κύτταρα, ενώ παράλληλα αναπτύσσουν αντιαγγειογενετική δράση.^{6,8-10}

Υπάρχει μελέτη που υποστηρίζει την άμεση βλάβη του στοματικού βλεννογόνου μέσω της επαγωγής γονιδιακά ρυθμιζόμενης αποπτωτικής διαδικασίας. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη βλάβη των μαλακών ιστών ως πιθανή αιτία οστεονέκρωσης.¹¹ Δεδομένα επίσης υποστηρίζουν την αυξημένη απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων σε πάσχοντες από ΟΝΓΔ, συμβαδίζοντας με την άποψη ότι τα διφωσφονικά μπορούν να αναστείλουν την αγγειογένεση επιδρώντας στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την επιβίωσή τους, οδηγώντας τελικά σε απώλεια αγγείων και ανάγγειο οστική νέκρωση.¹² Σύμφωνα με μία άλλη υπόθεση τα διφωσφονικά αναπτύσσουν άμεση αποπτωτική δράση και στα κερατινοκύτταρα με αποτέλεσμα καταστροφή του επιθηλιακού φραγμού. Η δευτερογενής λοίμωξη που προκύπτει στη συνέχεια, προκαλεί όξινο pH το οποίο αυξάνει τοπικά την απελευθέρωση διφωσφονικών στο μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα να ενισχύονται τα παραπάνω φαινόμενα, εξηγώντας την περιορισμένη εντόπιση της οστεονέκρωσης στα οστά των γνάθων. Αυτό όμως που τελικά φαίνεται να ισχύει είναι η παρεμπόδιση της επούλωσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου από τα διφωσφονικά στις συνήθεις θεραπευτικές τους δόσεις, όχι όμως η απόπτωση των κερατινοκυττάρων.¹³

Τα διφωσφονικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες (πίν. 1). Η παμιδρονάτη, η ετιδρονάτη και η κλοναδρενάτη αποτελούν τα μη αζωτούχα, που ήταν και τα πρώτα που εμφανίσθηκαν στη δεκαετία του 1970–1980 (η ετιδρονάτη ήταν η πρώτη που χρησιμοποιήθηκε στην προοδευτική οστεοποιοί νοδυσπλασία και στη νόσο του Paget).^{14,15} Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως στην αντιμετώπιση της νόσου του Paget και δεν θεωρούνται υπεύθυνα για την πρόκληση οστεονέκρωσης των γνάθων. Η κατηγορία των αζωτούχων διφωσφονικών είναι γνωστή για την πρόκληση οστεονέκρωσης των γνάθων. Περιλαμβάνει τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη και ιβανδρονάτη με κύρια χρήση τους την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και της οστεοπενίας.

Ενδοφλεβίως χορηγούμενα είναι η ζολενδρονάτη (Zometa) και παμιδρονάτη (Aredia) τα οποία χορηγούνται για αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων και της υπερασβεστιαϊμίας σε ογκολογικούς ασθενείς.¹⁶ Ενώ δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ειδική για τη νόσο επιβίωση, έχουν σημαντική θετική δράση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Προορίζονται για την αντιμε-

τώπιση οστικών εντοπίσεων διαφόρων νεοπλασμάτων αλλά κυρίως του καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του πολλαπλού μυελώματος, καθυστερώντας την πρόοδο των οστικών μεταστάσεων και τις επιπλοκές αυτών. Ένας αυξανόμενος όγκος κλινικών και προκλινικών ενδείξεων υποδεικνύει ότι τα διφωσφονικά μπορεί να εμφανίζουν επίσης και αντινεοπλασματική δράση.^{10,17}

3. Οστεονέκρωση των γνάθων

3.1. Ορισμός

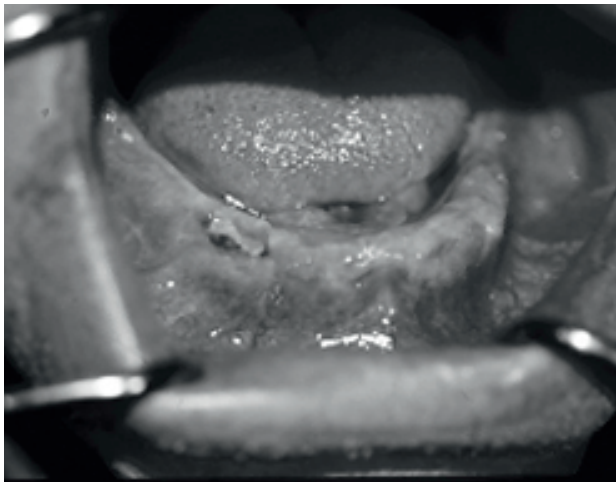
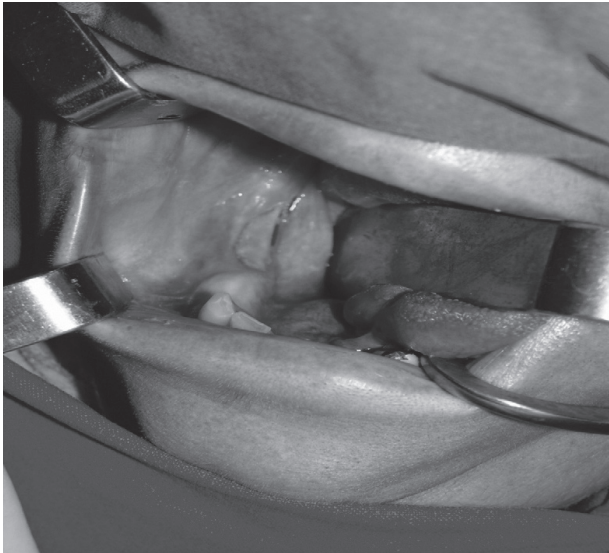
Ως ΟΝΓΔ χαρακτηρίζεται η παραμονή εκτεθειμένου οστού στην κάτω ή την άνω γνάθο που παραμένει πέρα των 8 εβδομάδων, σε ασθενή που λαμβάνει ή έχει κατά το παρελθόν λάβει διφωσφονικά και δεν έχει ιστορικό ακτινοθεραπείας στην περιοχή.¹⁸ Η ΟΝΓΔ που προκύπτει από την ενδοφλέβια χρήση αζωτούχων διφωσφονικών (ζολενδρονικό οξύ, παμιδρονάτη) σε καρκινοπαθείς ασθενείς, είναι πιο συχνή, πιο εκτεταμένη, περιλαμβάνει μεγαλύτερη συνοδό καταστροφή μαλακών μορίων και είναι πολύ πιο δύσκολο κλινικό πρόβλημα από την ΟΝΓΔ που παρατηρείται μετά την από του στόματος χορήγηση διφωσφονικών (αλενδρονάτη, ιβανδρονάτη). Αυτό οφείλεται αφενός στη μεγαλύτερη δραστηριότητα των αζωτούχων διφωσφονικών, αλλά και στην πολύ μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα μετά την παρεντερική χορήγηση, που συνεπάγεται γρηγορότερη καθήλωσή τους στα οστά και μεγαλύτερη συσσώρευση.¹⁹

3.2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά περιλαμβάνει συνήθως την απογύμνωση της οστικής επιφάνειας από τον στοματικό βλεννογόνο, το οίδημα, τη λοίμωξη και διαπύηση, τον πόνο που μπορεί να είναι έντονος και την κινητικότητα των δοντιών. Συχνή είναι επίσης η παρουσία ενδοστοματικών και εξωστοματικών συριγγίων, η απολυματοποίηση οστικών τμημάτων των γνάθων και σε σοβαρότερες περιπτώσεις τα παθολογικά κατάγματα (εικ. 2). Τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλουν από ελάχιστα, μέτρια, μέχρι πολύ σοβαρά και μπορεί να εμφανιστούν αυτόματα ή ύστερα από κάποια

Πίνακας 1. Αζωτούχα και μη διφωσφονικά. Η σχετική τους δραστηριότητα σε σχέση με την ετιδρονάτη, και η οδός χορήγησής τους

	Ισχύς	Οδός
<i>Περιέχοντα άζωτο διφωσφονικά</i>		
Pamidronate (Aredia)	100	iv
Alendronate (Fosamax)	500	per os
Ibandronate (Boniva)	1000	iv, per os
Risedronate (Actonel)	2000	per os
Zoledronate (Zometa, Aclasta)	10000	iv
Neridronate	100	
Olpadronate	500	
<i>Μη περιέχοντα άζωτο</i>		
Etidronate (Didronel)	1	per os
Clodronate (Bonéfos, Loron)	10	per os
Tiludronate (Skelid)	10	



Εικόνα 2. Συνήθους κλινική εμφάνιση ασθενούς με ONΓΔ (στάδιο I)

εξαγωγή δοντιού. Η εικόνα μοιάζει με αυτής της οστεοακτινονέκρωσης μετά από ακτινοβολία για θεραπευτικούς λόγους στην περιοχή.

3.3. Επιδημιολογία – Εντόπιση

Επί του παρόντος η ακριβής συχνότητα της ONΓΔ δεν έχει ακριβώς εκτιμηθεί. Η αναφερόμενη επίπτωση ποικίλλει από 0,7 σε 100.000 ασθενείς/έτος έκθεσης μέχρι 1 ανά 1700. Μία λογική εκτίμηση όσον αφορά στην αυτόματη εμφάνιση στα από του στόματος χορηγούμενα είναι 1 ανά 950 μέχρι 1 ανά 2030 ασθενείς. Σε ασθενείς με από του στόματος χορήγηση που υποβάλλονται σε εξαγωγές δοντιών ο κίνδυνος κυμαίνεται από 0,01–4%, ενώ ο ίδιος κίνδυνος για καρκινοπαθείς

που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά είναι 10–20%.^{20,21} Ο κίνδυνος εμφάνισης ONΓΔ είναι μικρότερος τα πρώτα 2–3 χρόνια στην από του στόματος αγωγή, όπως και κατά τους πρώτους μήνες της ενδοφλέβιας χορήγησης.^{22,23} Οι μισές περίπου περιπτώσεις οστεονέκρωσης παρατηρούνται μετά από επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες και οι υπόλοιπες αυτόματα. Η κάτω γνάθος προσβάλλεται δύο φορές πιο συχνά από την άνω γνάθο κυρίως στην περιοχή των γομφίων. Πιθανή εξήγηση για τη συγκεκριμένη εντόπιση αποτελεί ο μεγαλύτερος ρυθμός οστικής ανάπτυξης των φατνιακών αποφύσεων (κατά 2 φορές από αυτόν της περιοχής του πόρου του κάτω φατνιακού νεύρου και κατά 3–5 φορές μεγαλύτερος αυτού του κατώτερου ορίου της κάτω γνάθου), ενώ και οι δυνάμεις που αναπτύσσονται κατά τη σύγκλειση των δοντιών ή τη χρήση τεχνητών οδοντοστοιχιών ευθύνονται για την αυξημένη δραστηριότητα οστικής ανάπτυξης και τη συσσώρευση οστικών μικροκαταγμάτων στις περιοχές αυτές.^{20,24–26}

3.4. Παράγοντες κινδύνου

Η δραστηριότητα του φαρμάκου, η οδός χορήγησης και η διάρκεια της θεραπείας είναι βασικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη λήψη διφωσφονικών. Η ενδοφλέβια χορήγηση ενέχει μεγαλύτερους κινδύνους. Επίσης αυξημένη συχνότητα εμφανίζουν ασθενείς που λαμβάνουν κορτιζόνη και μεθοτρεξάτη.²⁰ Τοπικοί προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στο στόμα, όπως εξαγωγές οδόντων, τοποθετήσεις εμφυτευμάτων, περιακροριζική ή περιοδοντική χειρουργική που προκαλεί οστικό τραύμα. Επιπλέον η τοπική ανατομία με την ύπαρξη εξωστόσεων και αιχμηρών οστικών επιφανειών, όπως και τοπικές λοιμώξεις, φαίνεται να ευοδώνουν την εμφάνιση ONΓΔ.

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ηλικία, η νεοπλασματική νόσος (ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σε σχέση με ασθενείς με καρκίνο του μαστού), η ταυτόχρονη διάγνωση οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας, ο διαβήτης, το κάπνισμα, το αλκοόλ και η κακή στοματική υγιεινή.^{5,27,28} Επίσης έχουν μελετηθεί συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών γονι-

δίων του κυτοχρώματος P450 και της φαρνεσυλικής συνθετάσης.^{29,30}

Ειδικότερα η κακή στοματική υγιεινή δρα όχι μόνο άμεσα ως προδιαθεσικός παράγων αλλά και εμμέσως διά της πρόκλησης βλαβών στους οδοντικούς και περιοδοντικούς ιστούς.

3.5. Σταδιοποίηση

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Στοματογναθοπροσωπικών Χειρουργών προτείνεται η παρακάτω σταδιοποίηση και αντιμετώπιση.²⁷

Ασθενείς σε κίνδυνο: θεωρούνται όσοι έχουν λάβει θεραπεία με ενδοφλέβια ή από του στόματος διφωσφονικά και είναι ασυμπτωματικοί χωρίς εμφανείς εστίες νεκρωτικού οστού.

Στάδιο 0: περιλαμβάνονται ασθενείς χωρίς ειδικά συμπτώματα, ή κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα, που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη χορήγηση διφωσφονικών. Ο κίνδυνος για αυτούς τους ασθενείς να μεταπέσουν σε πιο προχωρημένο στάδιο παραμένει άγνωστος. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίζουν οδονταλγίες οι οποίες δεν μπορεί να αποδοθούν σε οδοντογενή αίτια, αμβλείς οστικούς πόνους στο σώμα της γνάθου, που μπορεί να αντανakλούν στην κροταφογναθική άρθρωση, πόνους στα ιγμόρεια (ενδεχομένως σχετιζόμενοι με φλεγμονή και πάχυνση του τοιχώματος του ιγμορείου), και τροποποιημένη νευροαισθητική λειτουργία. Κλινικά μπορεί να διαπιστωθεί κινητικότητα οδόντων μη εξηγούμενη από χρόνια περιοδοντική νόσο και ενδοστοματικά συρίγγια μη οδοντικής αιτιολογίας. Ακτινογραφικά μπορούν να διαπιστωθούν αλλαγές στη δοκίδωση του οστού, παραμονή οστικών ελλειμμάτων στα μετεξακτικά φατνία, πύκνωση του περιρριζικού οστού, οστική απορρόφηση μη αποδιδόμενη σε περιοδοντική νόσο, στένωση του πόρου του κάτω φατνιακού νεύρου.

Στάδιο 1: περιλαμβάνει περιπτώσεις με εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό, χωρίς στοιχεία λοίμωξης ή άλγος.

Στάδιο 2: περιλαμβάνει περιπτώσεις με εκτεθειμένο, νεκρωτικό οστό με πόνο και κλινικά σημεία λοίμωξης των γύρω μαλακών μορίων.

Στάδιο 3: περιλαμβάνει ασθενείς με εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό, με πόνο, λοίμωξη και ένα από τα παρακάτω: Νέκρωση του οστού εκτεινόμενη πέρα από τη φατνιακή απόφυση, όπως στον κλάδο ή στο κάτω χείλος της γνάθου, στα ιγμόρεια ή το ζυγωματικό οστό, παθολογικό κάταγμα της γνάθου, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματοκολπική ή στοματορινική επικοινωνία.¹⁸

3.6. Αντιμετώπιση – Πρόληψη

Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω λήψης διφωσφονικών δεν απαιτούν θεραπεία. Πρέπει να ενημερωθούν για τον κίνδυνο να αναπτύξουν οστεονέκρωση των γνάθων, καθώς επίσης για τα σημεία και συμπτώματα της νόσου.

Στάδιο 0: παρέχεται συμπτωματική αντιμετώπιση υφιστάμενων τοπικών καταστάσεων, τερηδόων και περιοδοντικής νόσου. Μπορούν να χορηγηθούν φάρμακα για χρόνιο πόνο και αντιβιοτικά, όταν ενδείκνυται.

Στάδιο 1: οι ασθενείς επωφελούνται από τη λήψη αντιμικροβιακών στοματικών διαλυμάτων που περιέχουν χλωρεξιδίνη 0,12%. Δεν απαιτείται χειρουργική θεραπεία.

Στάδιο 2: οι ασθενείς επωφελούνται από τη λήψη αντιμικροβιακών στοματικών διαλυμάτων σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή. Η αιτιολογική υπόθεση της ΟΝΓΔ είναι ότι σχετίζεται με παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την οστική αναδιαμόρφωση, και δεν θεωρείται πρωτοπαθώς μικροβιακής αιτιολογίας, κατά συνέπεια τα περισσότερα από τα απομονούμενα μικρόβια είναι ευαίσθητα στα αντιβιοτικά της ομάδας της πενικιλίνης. Επιπλέον, μετρονιδαζόλη, κλινδαμυκίνη, κινολόνες, δοξυκυκλίνη και ερυθρομυκίνη έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη.

Στάδιο 3: οι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από χειρουργικό καθαρισμό ή και εκτομές οστικών τμημάτων σε συνδυασμό με χορήγηση αντιβιοτικών με σκοπό τον έλεγχο του πόνου και της φλεγμονής για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ανεξαρτήτως του σταδίου της νόσου, κινητά οστικά απολύματα πρέπει να απομακρύνονται χωρίς να εκτίθεται μη εμπλεκόμενο οστό. Η εξαγωγή συμπτωματικών δοντιών μέσα σε νεκρωτικό

οστό μπορεί να γίνει καθώς δεν επιδεινώνει την ήδη εγκατεστημένη κατάσταση.¹⁸

3.6.1. Πρόληψη πριν την έναρξη της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με IV διφωσφονικά πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί όλες οι επιθετικές οδοντιατρικές θεραπείες ή το πολύ κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ενδοφλεβίων δόσεων.^{27,31,32} Οι ασθενείς με την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα από το στόμα, πρέπει να υποβάλλονται σε οδοντιατρική εξέταση και θεραπεία. Εξαγωγές πρέπει να αποφεύγονται προς χάρη λιγότερο επεμβατικών θεραπειών, μετά τα 2–3 πρώτα χρόνια θεραπείας καθώς τα διφωσφονικά σταδιακά συσσωρεύονται.²⁵

3.6.2. Πρόληψη μετά την έναρξη της θεραπείας. Ένα πρόγραμμα στοματικής υγιεινής και συχνής επανεξέτασης είναι το λιγότερο που απαιτείται για να μειωθεί ο κίνδυνος σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διφωσφονικά.³³ Ως γενικές αρχές προτείνονται: Αποφυγή μη απόλυτα απαραίτητων εξαγωγών ή άλλων επεμβάσεων και προτίμηση των πιο συντηρητικών θεραπειών για τους ασθενείς που ήδη λαμβάνουν διφωσφονικά. Τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης όταν κάποια επέμβαση στο στόμα είναι αναπόφευκτη.

Ειδικότερα για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά per os, βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας προτείνεται η αντιμετώπιση σύμφωνα με το παρακάτω πρωτόκολλο (Marx 2007), για περιπτώσεις όπου απαιτείται χειρουργική επέμβαση.¹⁶

Καταρχήν, μη επεμβατικές διαδικασίες είναι ασφαλείς σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ χειρουργικές επεμβάσεις θεωρούνται ασφαλείς μέχρι τη συμπλήρωση δύο ετών από του στόματος χορήγησης, με την εξαίρεση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτιζόνη ή μεθοτρεξάτη.

Προεγχειρητικά συνιστάται πάντως η επικοινωνία με τον θεράποντα, προκειμένου να εξεταστεί η πιθανότητα διακοπής των διφωσφονικών 3 μήνες πριν και τουλάχιστον 3 μήνες μετά ή κατά προτίμηση 1 έτος. Προτείνεται επίσης η διαστρωμάτωση του κινδύνου μέσω του προσδιορισμού του καρβοξυτελικού πεπτιδίου (CTx) του κολλαγόνου. Το CTx αποτελεί ένα οκταπεπτιδίο προϊόν διάσπασης του κολλαγόνου από την κολ-

λαγεννάση των οστεοκλαστών κατά την οστική απορρόφηση, αποτελώντας έναν ακριβή δείκτη της οστικής (οστεοκλαστικής στην ουσία) δραστηριότητας, η τιμή του οποίου πρέπει να είναι > 150 pg/mL πριν την όποια χειρουργική επέμβαση.³⁴ Επιπλέον, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον παραμένοντα κίνδυνο οστεονέκρωσης. Εάν είναι δυνατόν πρέπει να ακολουθείται εναλλακτικό των διφωσφονικών σχήμα.

Εάν τα επίπεδα του CTx είναι < 150 pg/mL, συστήνεται αναβολή της επέμβασης, διακοπή των διφωσφονικών τουλάχιστον για 3 μήνες και επανάληψη της μέτρησης. Εάν η τιμή έχει αποκατασταθεί προχωρούμε στη χειρουργική επέμβαση, ενημερώνοντας για τον αυξημένο κίνδυνο ΟΝΓΔ, αλλιώς η διακοπή του φαρμάκου παρατείνεται για άλλους τρεις μήνες.¹⁶ Άλλοι συγγραφείς προτείνουν επίπεδα CTx πάνω από 200 pg/mL.³⁵

Η μέτρηση του CTx παραμένει κατά τους εισηγητές της μόνο ένας οδηγός που θα πρέπει να συσχετισθεί με το ιστορικό του ασθενούς και δεν έχει γίνει καθολικά αποδεκτή.²⁷ Θεωρείται αξιόπιστη μόνο σε μη καρκινοπαθείς και στους καρκινοπαθείς μόνο σε εκείνους χωρίς οστικές μεταστάσεις, δεν θεωρείται αξιόπιστη στους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν λάβει κορτιζόνη ή μεθοτρεξάτη, ή αυτούς που λαμβάνουν ραλοξυφαίνη.^{16,19}

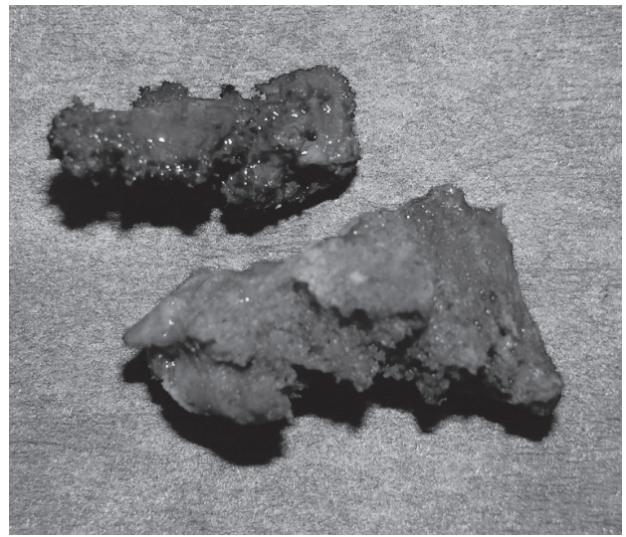
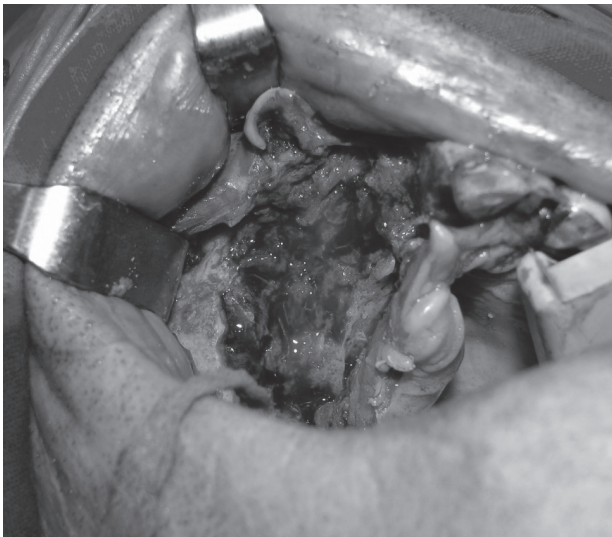
Στους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά κάθε επεμβατική πράξη πρέπει να αποφεύγεται, ακόμη και εξαγωγές που κάτω από άλλες συνθήκες θα έπρεπε να γίνουν, αντιμετωπίζονται συντηρητικά εάν αυτό είναι εφικτό.

3.7. Αντιμετώπιση εγκατεστημένης οστεονέκρωσης σε ασθενείς με ενδοφλέβια λήψη διφωσφονικών

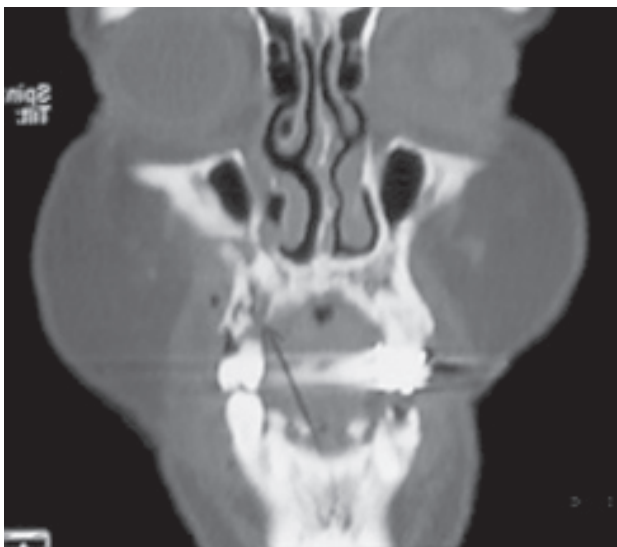
Το εκτεθειμένο οστό δεν είναι επώδυνο παρά μόνο όταν επιμολυνθεί. Η πλειοψηφία αντιμετωπίζεται επιτυχώς (ποσοστό επιτυχούς αντιμετώπισης 87%) με χρήση 0,12% αντιμικροβιακού διαλύματος χλωρεξιδίνης και κάποιου αντιβιοτικού σχήματος, αν εμφανιστεί πόνος και λοίμωξη. Οι πιο κοινοί μικροοργανισμοί είναι κατά σειρά συχνότητας *Actinomyces*, *Moraxella*, *Veillonella* και *Eikenella*. Η χορήγηση από του στόματος αντιβιοτικών της ομάδας της πενικιλίνης μέχρι

21 ημέρες, συνήθως αρκεί για την υποχώρηση της λοίμωξης.³⁷ Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην παραπάνω αγωγή (8–13%) με συνεχή πόνο, επεκτεινόμενη οστική αποκάλυψη και παθολογικά κατάγματα, συχνά αντιμετωπίζονται με εκτομές των προσβεβλημένων οστικών τμημάτων (φαρνιακών αποφύσεων ή ευρύτερων τμημάτων). Όσον αφορά στα όρια της οστικής εκτομής, αυτά επεκτείνονται μέχρι την εμφάνιση αιμορραγούντος οστίτη ιστού.³⁶ Λαμβάνοντας όλους τους περιορισμούς που οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίζουν, όσον αφορά στην αποκα-

τάσταση των προκυπτόντων ελλειμμάτων, τον αναισθητικό κίνδυνο λόγω συνοδών προβλημάτων, αλλά και της καταστροφής των μαλακών μορίων που μπορεί να εμφανίζουν συνεπεία χρόνιων λοιμώξεων, δερματικών και βλενογόνιων συριγγίων, η χειρουργική αντιμετώπιση συχνά δεν είναι εφικτή.²⁰ Αντίθετα η αυτόματη δημιουργία οστικών απολυμμάτων και η σχετικά εύκολη απομάκρυνσή τους από τις προσβεβλημένες περιοχές αποτελεί καλή έκβαση, που συνήθως ακολουθείται από επούλωση της βλάβης (εικόνες 3, 4).



Εικόνα 3. ΟΝΓΔ στην άνω γνάθο μετά την απομάκρυνση των οστικών απολυμάτων (στάδιο III)



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία του προηγούμενου ασθενή

Βιβλιογραφία

1. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1104-7
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1115-1117
3. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005, 71:111-113
4. Jimenez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005, 10(Suppl 2):88-91
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:527-534
6. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007, 119(Suppl 2):150-162
7. Lasseter KC, Porras AG, Denker A et al. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. *Clin Drug Investig* 2005, 25:107-114
8. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002, 30:64-70
9. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000, 88(Suppl 12):2961-2978
10. Morgan G, Lipton A. Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2010, 37(Suppl 2):30-40
11. Schepers MA, Badros A, Chaisuparat R et al. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009, 144:667-676
12. Allegra A, Alonci A, Penna G et al. Bisphosphonates induce apoptosis of circulating endothelial cells in multiple myeloma patients and in subjects with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Acta Haematol* 2010, 124:79-85
13. Landesberg R, Cozin M, Cremers et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:839-847
14. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996, 18:75-85
15. Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet* 1971, 1:945-947
16. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:2397-410
17. Lipton A. Improving progression-free and overall survival in patients with cancer: a potential role for bisphosphonates. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:749-762
18. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(Suppl 5):2-12
19. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(Suppl 5):107-119
20. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1567-1575
21. Lo J. Jaw necrosis affects 1 in 1,700 on oral bisphosphonates. *Int Med New* 2008, 41:23
22. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36:315-328
23. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M et al. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009, 140:61-66
24. Krauth MT, Fugl A, Gruber R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Wien Klin Wochenschr* 2008, 120:467-476
25. Marx R. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment: Quintessence Publishing Co Inc*, 2007
26. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 102:433-441
27. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:369-376
28. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 98:259-260
29. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 2008, 112:2709-2712
30. Marini F, Tonelli P, Cavalli L et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011, 3:364-370
31. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006, 91:968-971
32. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:415-423
33. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009, 20:117-120
34. Rosen HN, Moses AC, Garber J et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000, 66:100-103
35. Kunchur R, Need A, Hughes T et al. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67:1167-1173
36. Wilde F, Heufelder M, Winter K et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 111:153-163

Υποβλήθηκε 4.01.2011

Εγκρίθηκε 6.02.2011

Η επίδραση της ανοσοκαταστολής στα CD4⁺ T κύτταρα σταθεροποιημένων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος

A. Βιτωράκη,¹ Μ. Δαρεμά,² Ζ. Σκορδάκη,¹ Ι.Σ. Ντόκου,¹ Μ. Καφετζή,¹ Α. Κωστάκης,³ Ι. Μπολέτης,² Α. Ινιωτάκη¹

¹Ανοσολογικό Τμήμα & Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», ²Νεφρολογικό Τμήμα & Μονάδα Μεταμοσχεύσεων Νεφρού, ΠΓΝΑ «Λαϊκό», ³Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Η διατήρηση επαρκούς ανοσοκαταστολής είναι σημαντική στην επιτυχία της μεταμόσχευσης νεφρού αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί η παράμετρος καθορισμού της επάρκειας της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της ανοσολογικής ικανότητας ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (ANM) με τον έλεγχο των ενδοκυττάρων επιπέδων ATP (iATP).

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Τα επίπεδα iATP μετρήθηκαν σε 656 ANM με σταθεροποιημένη νεφρική λειτουργία και σε 200 υγιείς αιμοδότες (OE). Δείγματα αίματος (n=1095) συγκεντρώθηκαν σε διάφορα χρονικά διαστήματα από τη μεταμόσχευση και τα επίπεδα iATP (ng/mL) μετρήθηκαν σε ενεργοποιημένα *in vitro* CD4⁺ T-κύτταρα με μέθοδο Cylex Immuknow.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Αν και η μέση τιμή iATP ήταν χαμηλότερη σε ANM συγκριτικά με τους OE (P<0,001), παρατηρήθηκε σημαντική επικάλυψη μεταξύ των ομάδων (72,2% και 75%, αντίστοιχα) στις μέτριες ανοσολογικές απαντήσεις (iATP=226–524 ng/mL). Τα επίπεδα iATP συσχετίστηκαν αρνητικά με την ηλικία (P<0,001) και τον χρόνο στην αιμοκάθαρση (P<0,007), και θετικά με τον χρόνο από τη μεταμόσχευση (P<0,001). Ασθενείς υπό FK506 είχαν χαμηλότερα επίπεδα iATP σε σχέση με εκείνους που

The effect of immunosuppression on CD4⁺ T cells of stable renal transplant recipients

A. Vittoraki,¹ M. Darema,² Z. Skordaki,¹ I.S. Dokou,¹ M. Kafetzi,¹ A. Kostakis,³ J. Boletis,² A. Iniotaki³

¹Department of Immunology & National Tissue Typing Center, “G. Gennimatas”, General Hospital of Athens, ²Department of Nephrology & Renal Transplantation Unit, “Laiko” University General Hospital of Athens, ³Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, Greece

AIM Even though maintenance of effective immunosuppression is crucial for the success of renal transplantation (RTx), it is still missing a parameter that determines the efficacy of immunosuppression.

The aim of this study was to evaluate the immune status in RTx recipients (RTRs) by estimating of the intracellular ATP (iATP) levels in CD4⁺ T-cells.

MATERIAL-METHODS The iATP was estimated in 656 RTRs with stable graft function and in 200 healthy controls (NC). Blood samples (n=1095) were collected at various times post-Tx and iATP levels (ng/mL) were measured in stimulated *in vitro* CD4⁺ T cells using Cylex Immuknow assay.

RESULTS Although RTRs exhibited lower iATP levels compared to NC (P<0.001), extensive overlapping between both groups (72.2% and 75% respectively) at the moderate immune response zone (iATP=226–524 ng/mL) was observed. The iATP was negatively correlated with patient age (P<0.001) and time on dialysis (P=0.007) and positively correlated with time post-Tx (P<0.001). Patients who received Fk506 had lower iATP as compared to those on CsA (p=0.012). The concentration of iATP in CD4⁺ T-cells identified patients with different immune response capacity but was not correlated with infection or rejection.

ελάμβαναν κυκλοσπορίνη ($P=0,012$). Τα επίπεδα $iATP$ ξεχώρισαν ασθενείς με διαφορετική ανοσολογική ικανότητα αλλά δεν συσχετίστηκαν με απόρριψη ή λοίμωξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η μέθοδος δεν φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράμετρος ρύθμισης της ανοσοκαταστολής αλλά θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες για τη λειτουργία ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή σχημάτων.

Λέξεις ευρετηρίου Μεταμόσχευση νεφρού, Cylex, $CD4^+$ T-κύτταρα, ATP.

Αλληλογραφία: Α. Ινιωτάκη, Δαβάκη 34, 174 55 Άλιμος, Αθήνα
e-mail: a.iniotaki@gna-gennimatas.gr

CONCLUSIONS *This method seems insufficient for the monitoring of immunosuppression post-RTx but may be informative for the efficacy of immunosuppressive drugs or protocols.*

Key words Renal transplantation, Cylex, $CD4^+$ T-cells, ATP.

Corresponding author: A. Iniotaki, 34 Davaki street, GR-174 55 Alimos, Athens, Greece
e-mail: a.iniotaki@gna-gennimatas.gr

Εισαγωγή

Η μακρά επιβίωση νεφρικών μοσχευμάτων απαιτεί ρύθμιση της χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων καθώς και οι επιπλοκές λόγω υπερβολικής ή ανεπαρκούς ανοσοκαταστολής. Είναι γνωστό ότι υπερβολική ανοσοκαταστολή συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης ή νεοπλασίας, ενώ ανεπαρκής ανοσοκαταστολή συσχετίζεται με ενεργοποίηση μηχανισμών απόρριψης του μοσχεύματος. Το επίπεδο της ανοσοκαταστολής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (ANM) εξαρτάται από την ιδιαίτερη απάντηση του ασθενούς στα φάρμακα, την υποκείμενη κλινική κατάσταση, τη δίαιτα, το γενετικό υπόβαθρο, το φύλο, την ηλικία και την κατάσταση του μοσχεύματος.¹ Συνήθως η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοκαταστολής εκτιμάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς και βασίζεται σε παραμέτρους που ελέγχουν την τοξικότητα, τη συγκέντρωση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο αίμα ή στο πλάσμα και την ιστολογική εκτίμηση των βιοψιών των αλλομοσχευμάτων.² Ωστόσο, ο έλεγχος της τοξικότητας δεν είναι αρκετός για τη ρύθμιση της ανοσοκαταστολής, η εκτίμηση του επιπέδου της ανοσοκαταστολής από τη βιοψία απαιτεί

βιοψίες πρωτοκόλλου ενώ η εκτίμηση μόνο των επιπέδων των φαρμάκων στο αίμα δεν αντανακλά ξεκάθαρα το επίπεδο της ανοσοκαταστολής του ασθενούς.³⁻⁵

Μια περισσότερο ρεαλιστική προσέγγιση του θέματος θα ήταν ο έλεγχος της λειτουργικής κατάστασης των αλλοδραστικών T-κυττάρων, τα οποία ενορχηστρώνουν τους μηχανισμούς απόρριψης. Είναι γνωστό ότι τα κύρια ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χορηγούνται σήμερα στη μεταμόσχευση οργάνων στοχεύουν στην αναστολή της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των αλλοδραστικών T-λεμφοκυττάρων. Επομένως, η ανάπτυξη μεθόδων διαδοχικής εκτίμησης της κυτταρικής ανοσίας υπό ανοσοκαταστολή αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην εργαστηριακή ιατρική. Μέχρι πρόσφατα, διάφορες ανοσολογικές παράμετροι έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουν την αλλοαπάντηση των T-κυττάρων των ληπτών πριν και μετά τη μεταμόσχευση χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία.⁶⁻¹⁴

Το 2002, το US Food and Drug Administration ενέκρινε τη χρήση της εξέτασης Cylex (Cylex, Inc., Columbia, MD) για τη μελέτη της κυτταρικής ανοσίας στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.² Η μέθοδος μετρά την ενεργοποίηση των

CD4⁺T-κυττάρων, εκτιμώντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση adenosine-triphosphate (iATP) μετά *in vitro* ενεργοποίηση με τον πολυκλωνικό ενεργοποιητή phytohemagglutinin (PHA). Μετρώντας τη συνολική λειτουργική ικανότητα των T-κυττάρων, θεωρείται ότι αυτή η εξέταση επιτρέπει την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη την υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς και άλλες παραμέτρους. Υψηλά επίπεδα iATP είναι ένδειξη έντονης ενεργοποίησης των T-κυττάρων και ερμηνεύονται ως ανεπαρκή ανοσοκαταστολή με αυξημένο κίνδυνο απόρριψης, ενώ χαμηλά επίπεδα iATP αντανακλούν υπερβολική ανοσοκαταστολή και αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης.¹⁵⁻¹⁷ Ακόμα και αν η εκτίμηση των επιπέδων iATP έχει προταθεί για τη ρύθμιση της ανοσοκαταστολής στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, παγκρέατος, λεπτού εντέρου, ήπατος και καρδιάς,^{15,18} φαίνεται ότι μερικά κέντρα διαφωνούν σε ό,τι αφορά στην κλινική σημασία των μετρήσεων.^{19,20}

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της ανοσολογικής ικανότητας σταθεροποιημένων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος χρησιμοποιώντας ως παράμετρο τη συγκέντρωση iATP σε ενεργοποιημένα *in vitro* CD4⁺T-λεμφοκύτταρα.

Υλικό και μέθοδος

Υλικό: Στη μελέτη συμμετείχαν 656 ΛΝΜ που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεταμοσχεύσεων Νεφρού του Λαϊκού Νοσοκομείου. Η επιλογή των ασθενών έγινε βάσει της κλινικής τους εικόνας μεταξύ 948 ασθενών που ελέγχθηκαν με Cylex τη διετία 2007–2008. Όλοι οι ασθενείς είχαν επίπεδα κρεατινίνης ορού ≤ 2 mg/dL χωρίς επεισόδια απόρριψης ή λοίμωξης και χαρακτηρίστηκαν ως σταθεροποιημένοι εφόσον η παραπάνω τιμή δεν μεταβλήθηκε ένα μήνα πριν και μετά τη μέτρηση του iATP.

Ομάδα ελέγχου: 200 εθελοντές αιμοδότες, υγιείς ενήλικες, άντρες και γυναίκες, ηλικίας από 19 ως 62 ετών, οι οποίοι είχαν επιλεγεί να δώσουν αίμα σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες επιλογής αιμοδότη. Επίσημη συναίνεση έδωσαν τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς ενήλικες, και η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και Επιτροπή Βιοηθικής του Λαϊκού νοσοκομείου. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και των υγιών ενηλίκων φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τα δημογραφικά στοιχεία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των υγιών ενηλίκων (ομάδα ελέγχου)

	Ασθενείς (N=656) N (%)	Υγιείς αιμοδότες (N=200) N (%)
Φύλο		
- Άντρες	397 (60,5)	134 (67,0)
- Γυναίκες	259 (39,5)	66 (33,0)
Ηλικία (έτη) τη στιγμή του τεστ, μέση τιμή (SD)	49,2 (12,8)	35,5 (10,0)
Ηλικία (εύρος)	18–79	19–62
Ηλικία (έτη) τη στιγμή της μεταμόσχευσης, μέση τιμή (SD)	43,0 (13,2)	
Προηγούμενη(ες) Μεταμόσχευση(εις)		
- Όχι	611 (93,1)	
- Ναι	45 (6,9)	
Χρόνος στην αιμοκάθαρση (έτη)		
$\leq 1,5$	137 (29,9)	
1,51–5,5	178 (38,9)	
>5,5	143 (31,2)	
Χωρίς στοιχεία	198	
HLA-PRA's (%)*		
<70%	506 (95,7)	
$\geq 70\%$	23 (4,3)	
Χωρίς στοιχεία	127	
Δότης		
ΑΔ	348 (53,1)	
ΖΣΔ	258 (39,3)	
ΖΜΣΔ	50 (7,6)	
Ασύμβατα: HLA-A,B		
0	43 (7,4)	
≥ 1	540 (92,6)	
Χωρίς στοιχεία	73	
Ασύμβατα: HLA-DR		
0	173 (29,7)	
≥ 1	410 (70,3)	
Χωρίς στοιχεία	73	
Προσχηματισμένα HLA-EA		
Όχι	551 (97,3)	
Ναι	15 (2,7)	
Χωρίς στοιχεία	90	
HLA-EA de novo		
Όχι	604 (92,0)	
Ναι	52 (8,0)	

* HLA-τάξης I και/ή II πριν τη μεταμόσχευση, HLA: Human Leukocyte Antigens, PRA's: panel reactive antibodies, ΑΔ: αποβιώσας δότης, ΖΣΔ: ζων συγγενής δότης, ΖΜΣΔ: ζων μη συγγενής δότης, ΕΔΑ: Ειδικά στο δότη αντισώματα

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία: Όλοι οι ασθενείς ήταν σε διπλή ή τριπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, 57% των ασθενών ελάμβαναν Mycophenolate Acid (MPA)/Calcineurin Inhibitors (CNI)/Κορτικοστεροειδή,

18,1% MPA/CNI, 8,8% mTOR-inhibitors (mTORi)/CNI/Κορτικοστεροειδή, 4,9% Azathioprin(AZA)/CNI/Κορτικοστεροειδή, 5,3% MPA/ mTORi/Κορτικοστεροειδή και 5,9% ακολουθούσαν άλλο πρωτόκολλο.

Πρωτόκολλο συλλογής δειγμάτων: Τα δείγματα συλλέχθηκαν περιοδικά στα πλαίσια επισκέψεων ρουτίνας κατά τη διάρκεια δύο ετών (Ιανουάριος 2007–Δεκέμβριος 2008), από τους ασθενείς της Μονάδας Μεταμοσχεύσεων Νεφρού του Λαϊκού Νοσοκομείου της Αθήνας. Δείγματα ολικού αίματος με αντιπηκτικό τη νατριούχο ηπαρίνη λήφθηκαν από κάθε ασθενή και υγιή ενήλικα για την εκτίμηση της λειτουργίας των CD4⁺ T-κυττάρων με τη μέθοδο Cylex, ενώ δείγματα με αιθυλενο-διαμινο-τετραοξεικό οξύ (EDTA) χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση του απόλυτου αριθμού (αα) των CD4⁺ T-κυττάρων με κυτταρομετρία ροής.

Συνολικά συγκεντρώθηκαν 1095 δείγματα από 656 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση και 200 δείγματα από υγιείς ενήλικες και έγιναν αντίστοιχες εξετάσεις. Από τα δείγματα των ασθενών 16,1% προέρχονται από τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, 40,3% μεταξύ πρώτου και πέμπτου χρόνου, 25,1% μεταξύ πέμπτου και δέκατου χρόνου μετά μεταμόσχευση και το υπόλοιπο 18,5% μέχρι 32 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση.

Εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των CD4⁺ T-κυττάρων με το Cylex™: 250 μL ολικού αίματος με αντιπηκτικό προστέθηκαν σε πλάκα μικροτιτλοποίησης και επώαστηκαν *in vitro* για 15–18 ώρες με και χωρίς PHA σε κλίβανο 37 °C παρουσία 5%CO₂. Για τη θετική επιλογή των CD4⁺T-κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικά σφαιρίδια καλυμμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι ανθρώπινου CD4 (Dyna1, Όσλο, Νορβηγία). Για την έκλυση iATP από τα CD4⁺T-κύτταρα χρησιμοποιήθηκε λυτικό αντιδραστήριο και η μέτρηση έγινε φωτομετρικά χρησιμοποιώντας μίγμα λουσιφερίνης/λουσιφεράσης. Το ποσό του εκπεμπόμενου φωτός (μέγιστη εκπομπή τα 562 nm) συγκρίθηκε με καμπύλη αναφοράς. Η συγκέντρωση iATP (ng/mL) σε κάθε δείγμα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα πρόγραμμα Excel.²

Τα επίπεδα iATP στα CD4⁺T-λεμφοκύτταρα ταξινομήθηκαν σε ζώνη υψηλής (iATP≥525 mg/mL), μέτριας (iATP 226–524 mg/mL) και χαμηλής (iATP≤225 mg/mL) απάντησης.² Σε σχέση με τα επίπεδα ανοσοκαταστολής αυτό ερμηνεύεται ως χαμηλή, ικανοποιητική και υπερβολική ανοσοκαταστολή αντίστοιχα.

Μέτρηση των CD4 κυττάρων με κυτταρομετρία ροής: Ο α.α. (απόλυτος αριθμός) των CD4⁺ T-λεμφοκυτ-

τάρων καθορίστηκε χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής (FACSCalibur, ανάλυση κυτταρομετρίας ροής με τέσσερα χρώματα, BDBiosciences).

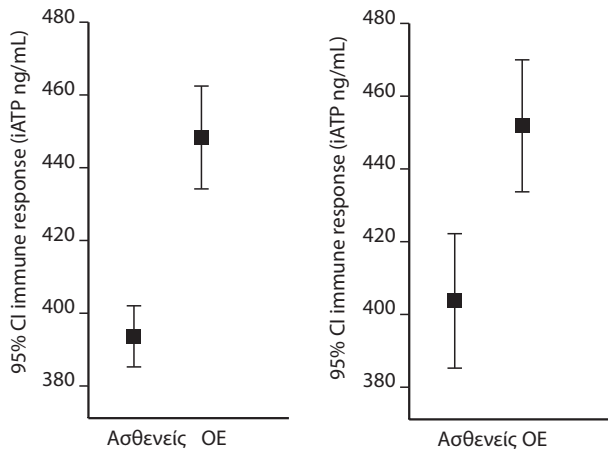
Στατιστική ανάλυση: Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση της συγκέντρωσης iATP μεταξύ τριών ή περισσότερων διαφορετικών ομάδων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης διασποράς (ANOVA), ενώ για τη σύγκριση του ATP μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε Student's t-test. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι 0,05/κ (κ=αριθμός των συγκρίσεων). Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r) ή του Pearson. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Chi-square. Επίσης, για τη σύγκριση των επιπέδων του ATP μεταξύ των εξομοιωμένων δειγμάτων ασθενών και υγιών χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13.0.

Αποτελέσματα

Επίπεδα iATP σε CD4⁺T-κύτταρα ασθενών και υγιών δοτών

Τα επίπεδα iATP σε CD4⁺ T-κύτταρα των ασθενών σε όλες τις μετρήσεις συγκρίθηκαν με τα επίπεδα iATP των μη κατασταλαμένων φυσιολογικών ατόμων. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-κύτταρα (393,5±140 ng/mL) συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου (449,7±127,3 ng/mL, P<0,001, Student's t-test). Επειδή η συγκέντρωση iATP των CD4⁺ T-κυττάρων θα μπορούσε να επηρεαστεί από την ηλικία, επαναλάβουμε τη συσχέτιση των επιπέδων iATP σε εξομοιωμένα δείγματα ασθενών (n=192) και υγιών δοτών (n=192). Παρατηρήθηκε η ίδια σημαντική διαφορά στα επίπεδα του iATP μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου (εικ. 1).

Όταν τα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα ταξινομήθηκαν σε ζώνη υψηλής, μέτριας και χαμηλής ανοσολογικής απάντησης παρατηρήθηκε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ατόμων της



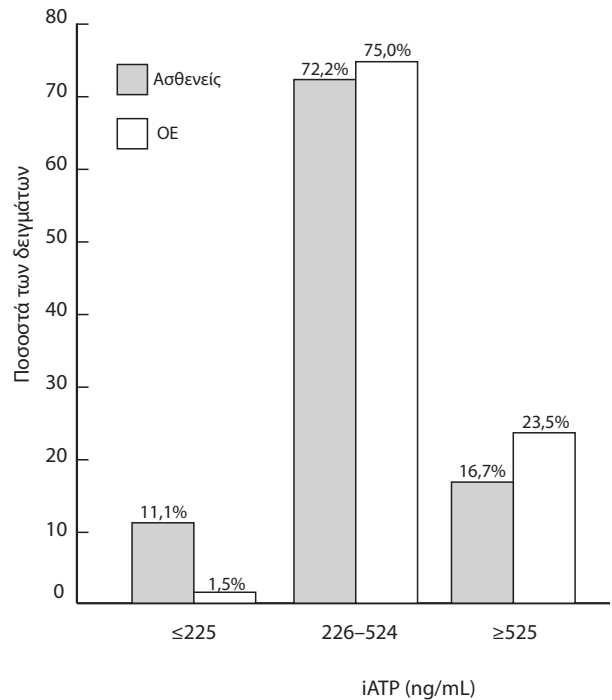
Εικόνα 1. Σύγκριση των επιπέδων iATP μεταξύ ασθενών και της ομάδας ελέγχου (OE). (Α) Σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα του CD4⁺ iATP βρέθηκαν σε 1095 μετρήσεις των 656 ασθενών με μέση τιμή 393,5±140 ng/mL (εύρος 57,8–948,1) συγκρινόμενοι με 200 άτομα της ομάδας ελέγχου με μέση τιμή 449,7±127,3 ng/mL (εύρος 118,2–985,7) και P<0,001, Student's t-test. (Β) Σύγκριση των επιπέδων του iATP μεταξύ εξομοιωμένων ως προς την ηλικία και το φύλο ασθενών (n=192) και της ομάδας ελέγχου (n=192) αποκάλυψε επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (μέση τιμή=402,4±135,1 ng/mL και 451,7±128,4 ng/mL αντίστοιχα, P<0,001, paired t-test)

ομάδας ελέγχου και των ασθενών (75% και 72,2%, αντίστοιχα) παρουσίασε ενδιάμεση ανοσολογική απάντηση, χωρίς καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Παράλληλα, σημαντικά περισσότερα δείγματα με χαμηλή συγκέντρωση iATP βρέθηκαν στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (P<0,001), ενώ αντίθετα σημαντικά μικρότερος αριθμός δειγμάτων των ασθενών παρουσίασε υψηλή συγκέντρωση iATP συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (P<0,021) (εικ. 2).

Από τους 300 ασθενείς που είχαν περισσότερες από μία μετρήσεις, 3,7% είχαν σταθερά χαμηλή συγκέντρωση iATP (n=11), 52% σταθερά μέτρια (n=156) και 1,7% σταθερά υψηλή (n=5) συγκέντρωση iATP σε CD4⁺ T-κύτταρα, ενώ οι υπόλοιποι 42,6% (n=128) παρουσίασαν διακύμανση της απάντησης σε περισσότερες από μία ζώνες συγκέντρωσης iATP.

Σύγκριση των επιπέδων του iATP με τον απόλυτο αριθμό των CD4⁺ T-κυττάρων

Προκειμένου να ερευνησουμε αν ο α.α. των CD4⁺T-κυττάρων θα μπορούσε να επηρεάσει τα

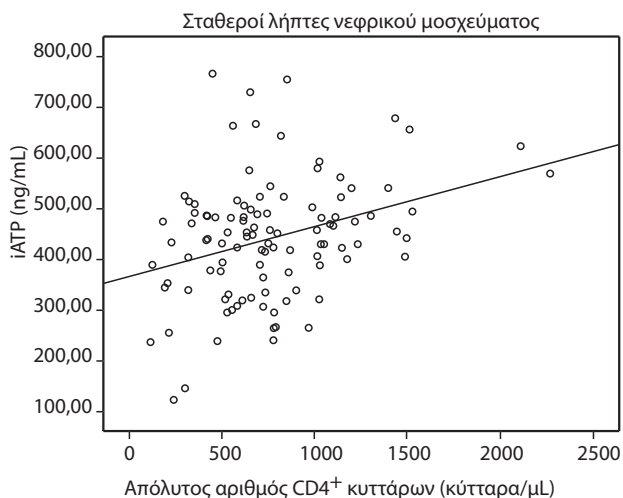


Εικόνα 2. Τα επίπεδα iATP των ασθενών και της ομάδας ελέγχου όπως ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τις τρεις Ζώνες Ανοσολογικής Απάντησης. Σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ των ασθενών (11,5%) και της ομάδας ελέγχου (1,6%) στους χαμηλούς απαντητές, P<0,001, χ^2 test. Επίσης, σημαντική διαφορά βρέθηκε στους υψηλούς απαντητές μεταξύ των ασθενών (16,7%) και της ομάδας ελέγχου (23,5%) με P=0,021, χ^2 test. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων και των δύο ομάδων (75% και 72,2% αντίστοιχα) ήταν ενδιάμεσοι απαντητές χωρίς καμία διαφορά μεταξύ τους. Στην ανάλυση περιλαμβάνονται όλες οι μετρήσεις και ταξινομούνται σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή απάντηση. Ο ίδιος ασθενής μπορεί να παρουσιάζεται σε δύο ή τρεις διαφορετικές μετρήσεις ανάλογα με την απάντηση τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή της μέτρησης

επίπεδα iATP, μετρήσαμε τα CD4⁺ T-κύτταρα σε 106 ασθενείς και σε 30 άτομα της ομάδας ελέγχου ταυτόχρονα με την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των κυττάρων αυτών *in vitro*.

Ο α.α. των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων στους ασθενείς ήταν σημαντικά χαμηλότερος από αυτό των υγιών ενηλίκων (μέσος αριθμός 764±392,0 CD4⁺ T-κύτταρων/μL και 1063,2±442,1 κύτταρα/μL, αντίστοιχα, P<0,001).

Όταν τα επίπεδα iATP συγκρίθηκαν με τον α.α. των CD4⁺ T-κυττάρων βρέθηκε μικρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των κυττάρων και της λειτουργίας των κυττάρων των ΛNM (r=0,26, P=0,007) και μεγαλύτερη στην ομάδα ελέγχου (r=0,60, P=0,001) (εικ. 3).



Εικόνα 3. Συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των CD4⁺ T και της ανοσολογικής λειτουργίας. Τα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα συσχετίστηκαν με τον α.α. των CD4⁺ T που μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Μικρή συσχέτιση φάνηκε μεταξύ α.α. των CD4⁺T και της κυτταρικής λειτουργίας ($r=0,26$, $O=0,007$)

Σύγκριση των επιπέδων του iATP με το φύλο και την ηλικία

Δεν βρέθηκε καμία στατιστική διαφορά στα επίπεδα iATP μεταξύ αντρών ($398,5 \pm 138,0$ ng/mL) και γυναικών ασθενών ($385,7 \pm 142,9$ ng/mL), $P=0,137$, σε αντίθεση με την ομάδα των υγιών αιμοδοτών όπου οι γυναίκες είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές iATP ($500,5 \pm 160,8$ ng/mL) συγκρινόμενες με τους άντρες ($424,6 \pm 98,5$ ng/mL), $P<0,001$. Όσον αφορά την ηλικία κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων iATP και της ηλικίας (Pearson's $r=0,20$, $P<0,001$). Επιπλέον, χαμηλή και αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της ηλικίας των ασθενών τη στιγμή που έγινε το Cylex και iATP ($P<0,001$, Spearman's $r=-0,16$).

Σύγκριση επιπέδων iATP των CD4⁺ T-κυττάρων των ANM με παραμέτρους πριν και μετά τη μεταμόσχευση

Τα επίπεδα iATP συσχετίστηκαν με τον χρόνο στην αιμοκάθαρση πριν τη μεταμόσχευση, τον χρόνο μέτρησης από την ημέρα της μεταμόσχευ-

σης, τα επίπεδα κρεατινίνης και τον τύπο της ανοσοκαταστολής.

Τα επίπεδα iATP των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων των ασθενών τον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με τον χρόνο που είχαν παραμείνει οι ασθενείς στην αιμοκάθαρση μέχρι να μεταμοσχευθούν. Ασθενείς με παραμονή $\leq 1,5$ χρόνο στην αιμοκάθαρση είχαν υψηλότερα επίπεδα ανοσολογικής απάντησης σε σχέση με 1,5–5,5 χρόνια και $>5,5$ χρόνια ($P=0,006$, διόρθωση κατά Bonferroni) (πίν. 2).

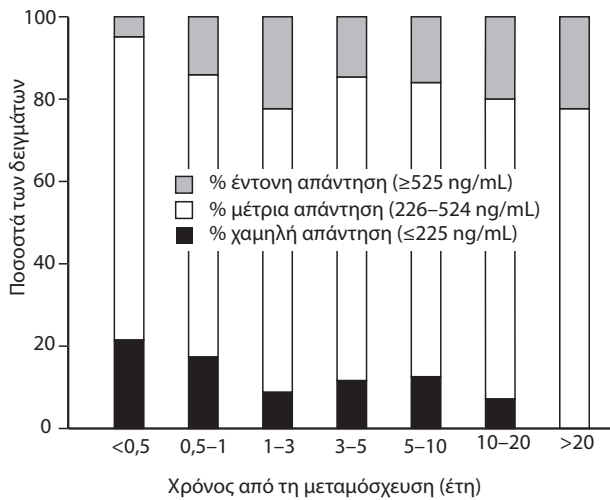
Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν ανάλογα με τον χρόνο μέτρησης από τη μεταμόσχευση σε επτά ομάδες που κάλυπταν την περίοδο κάτω από 6 μήνες μέχρι πάνω από 20 χρόνια από τη μεταμόσχευση, βρέθηκε ότι τα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-κύτταρα σχετίζονταν θετικά με τον χρόνο μέτρησης του iATP από τη μεταμόσχευση ($P<0,001$, ANOVA) (πίν. 2). Επιπλέον, όταν οι ανοσολογικές απαντήσεις των ασθενών χωρίστηκαν σε ομάδες χαμηλής, μέτριας ή ισχυρής απάντησης σε συνάρτηση με τον χρόνο μέτρησης μετά τη μεταμόσχευση βρέθηκε ότι οι χαμηλές ανοσολογικές απαντήσεις μετακινήθηκαν στην ενδιάμεση και υψηλή ζώνη με την πάροδο του χρόνου (εικ. 4).

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις iATP σε σχέση με παραμέτρους της μεταμόσχευσης νεφρού

Παράμετροι	iATP		
	Μέση τιμή	SD	P
Χρόνος στην αιμοκάθαρση (έτη) *			
≤1,5	415,2	141,8	0,007**
1,51–5,5	400,9	146,1	
>5,5	375,3	138,5	
Χρόνος αιμοληψίας μετά τη μεταμόσχευση (έτη)			
≤1	356,3	131,9	<0,001**
1,1–3	403,7	140,4	
3,1–5	381,7	143,7	
5,1–10	391,1	135,2	
>10	427,7	141,0	

* Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τα tertiles

** ANOVA



Εικόνα 4. Επίπεδα iATP με την πάροδο του χρόνου από τη μεταμόσχευση σε σταθερούς λήπτες νεφρού. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 7 ομάδες ανάλογα με τον χρόνο από τη μεταμόσχευση που έγινε η μέτρηση iATP: <math><6</math> μήνες (n=75), 6-12 μήνες (n=101), 1-3 χρόνια (n=249), 3-5 χρόνια (n=212), 5-10 χρόνια (n=275), 10-20 χρόνια (n=83) και >20 χρόνια (n=20). Κάθε στήλη αναπαριστά μία ομάδα. Σε κάθε ομάδα παρουσιάζεται το ποσοστό των ισχυρών, μέτριων και χαμηλών απαντήσεων. Παρατηρήθηκε σημαντική τάση αύξησης του iATP στα ποσοστά των υψηλών απαντητών ($P=0,025$)

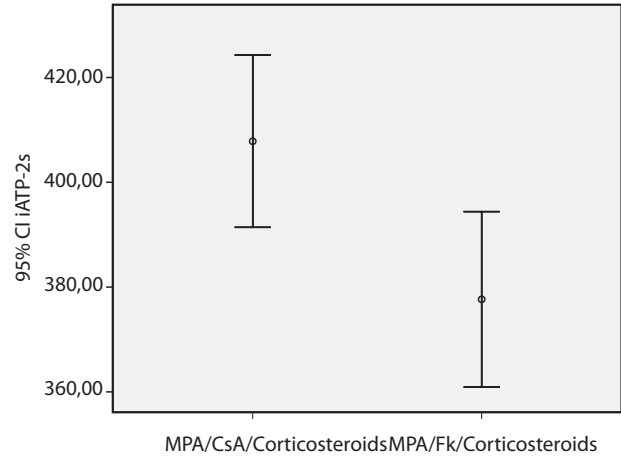
Χαμηλός βαθμός συσχέτισης βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων της κρεατινίνης και της συγκέντρωσης iATP ($P=0,027$, Pearson's $r=0,07$).

Επειδή η πλειοψηφία των ασθενών ήταν υπό αγωγή με αναστολείς της καλσινευρίνης, έγινε σύγκριση μεταξύ των επιπέδων και θεραπευτικών δόσεων κυκλοσπορίνης (CsA) και tacrolimus (FK506), και των επιπέδων iATP. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των επιπέδων του iATP και των θεραπευτικών επιπέδων και δόσεων των παραπάνω φαρμάκων.

Συγκρίνοντας τα επίπεδα iATP στους ασθενείς που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη και εκείνων υπό tacrolimus, βρέθηκε ότι τα επίπεδα iATP ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην περίπτωση των ασθενών που ελάμβαναν tacrolimus ($P=0,012$) (εικ. 5).

Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι η ανοσοκαταστολή που χορηγείται μετά τη μεταμόσχευση εξασθενεί την λειτουργία των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων. Στη μελέτη αυτή μετρήσαμε σε ΛNM με σταθερά καλή νεφρι-



Εικόνα 5. Τα επίπεδα του iATP μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη (CsA) και ασθενών που ελάμβαναν tacrolimus (FK506). Τα επίπεδα iATP στους ασθενείς που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη ήταν σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με των ασθενών υπό tacrolimus ($P=0,012$)

κή λειτουργία, την ικανότητα των κυκλοφορούντων CD4⁺ T-κυττάρων να παράγουν iATP μετά *in vitro* ενεργοποίηση. Η παράμετρος αυτή εκτιμήθηκε ως δείκτης του επιπέδου της ανοσοκαταστολής στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα.

Η πρώτη παρατήρηση στη μελέτη αυτή ήταν ότι η συνολική κυτταρική απάντηση των CD4⁺ T-κυττάρων των ΛNM ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με τα φυσιολογικά μη ανοσοκατασταλμένα άτομα. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ευρήματα από προηγούμενες μελέτες, οι οποίες επίσης δείχνουν στατιστικά χαμηλότερες ανοσολογικές απαντήσεις στους λήπτες μοσχευμάτων από τον υγιή πληθυσμό.^{2,21-23}

Η μέση συγκέντρωση iATP στους ασθενείς της μελέτης βρέθηκε υψηλότερη συγκρινόμενη με άλλες αντίστοιχες μελέτες σε σταθεροποιημένους ΛNM από την Ισπανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες.^{15,16,21,23} Οι διαφορές στα επίπεδα iATP πιθανώς να οφείλονται στα διαφορετικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής, τη διαφορετική εθνικότητα ή τον μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων και τη μακρότερη περίοδο παρακολούθησης στη δική μας μελέτη. Αντίθετα, σε ό,τι αφορά τα υγιή μη ανοσοκατασταλμένα άτομα βρέθηκε ότι η μέση συγκέντρωση iATP ήταν παρόμοια με προηγού-

μενες δημοσιευμένες τιμές.^{2,23} Αν και οι ασθενείς παρουσίασαν συγκριτικά χαμηλότερα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα μετά *in vitro* ενεργοποίηση σε σχέση με μη ανοσοκατασταλμένα άτομα, η ταξινόμηση των αποτελεσμάτων σε χαμηλές, μέτριες και υψηλές απαντήσεις έδειξε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε συγκέντρωση iATP αντίστοιχη των μη ανοσοκατασταλμένων ατόμων. Η συγκέντρωση iATP δίνει μία αδρή εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των CD4⁺ T-κυττάρων με ευρεία επικάλυψη μεταξύ ανοσοκατασταλμένων και μη ατόμων. Αυτή η ευρύτητα της απάντησης έχει ως αποτέλεσμα η πλειοψηφία των σταθερών ΛNM να παρουσιάζει *in vitro* λειτουργική ικανότητα των T-κυττάρων τους αντίστοιχη με των μη ανοσοκατασταλμένων και επομένως η μέτρηση iATP στα CD4⁺ T-κύτταρα να μην δίνει ακριβείς πληροφορίες για τα επίπεδα της ανοσοκαταστολής.

Στην παρούσα μελέτη 128 ασθενείς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις παρουσίασαν διακύμανση της ανοσολογικής απάντησης από τη μία μέτρηση στην άλλη χωρίς αλλαγή της νεφρικής λειτουργίας. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με διακύμανση της ανοσολογικής απάντησης των CD4⁺ T-κυττάρων τους, ίσως αποκαλύψει ασθενείς που χρειάζονται ρύθμιση της ανοσοκαταστολής. Σε προηγούμενη μελέτη έχει αναφερθεί 10–25% συντελεστής μεταβολής της συγκέντρωσης ATP σε CD4⁺ T-κύτταρα σε δείγματα του ίδιου ασθενή, ενώ έχει επίσης περιγραφεί μεγάλη διακύμανση μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων σε σταθερούς λήπτες καρδιακού μοσχεύματος παρά τη μηδαμινή αλλαγή της κλινικής κατάστασης.^{15,19}

Σταθερά υψηλοί ή χαμηλοί απαντητές παρατηρήθηκαν τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και των μη ανοσοκατασταλμένων ατόμων. Πράγματι στην ομάδα των σταθεροποιημένων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρατηρήθηκε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με σταθερά χαμηλές ή σταθερά υψηλές τιμές iATP, που ερμηνεύονται ως έντονη ή ανεπαρκής ανοσοκαταστολή αντίστοιχα, χωρίς όμως να συνοδεύονται από εκδήλωση λοίμωξης ή απόρριψης. Τα αποτελέσματα

αυτά συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη μας σύμφωνα με την οποία η διαδοχική μέτρηση της έμμεσης οδού αλλοαναγνώρισης σε σταθεροποιημένους ΛNM αποκάλυψε ότι οι ασθενείς συχνά παρουσίαζαν έντονη *in vitro* ενεργοποίηση των T-κυττάρων χωρίς αλλαγή στη λειτουργία του μοσχεύματος.⁹ Για ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς, η βιοψία θα μπορούσε ίσως να δώσει πληροφορίες για μηχανισμούς αλλοαπάντησης στο μόσχευμα.

Υπάρχει διχογνωμία σε ό,τι αφορά στη συσχέτιση ανάμεσα στον α.α. των CD4⁺ T-κυττάρων και τα επίπεδα του iATP. Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε μικρή συσχέτιση μεταξύ α.α. των CD4⁺ T-κυττάρων και ενδοκυττάριας συγκέντρωσης iATP, αποτέλεσμα που πιθανότατα επηρεάζει τα επίπεδα iATP στα CD4⁺ T-κύτταρα των ασθενών. Μικρή συσχέτιση περιγράφηκε επίσης σε μια μελέτη των Kowalski et al ανάμεσα στον αριθμό των T-κυττάρων και τη λειτουργία τους σε 43 υγιείς ενήλικες ($r^2=0,24$).²⁴ Αντίθετα, οι Gupta et al αναφέρουν συσχέτιση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των χαμηλών επιπέδων iATP σε ενήλικες-λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων.¹⁹ Επιπρόσθετα, μελέτη σε ασθενείς που έλαβαν Thymoglobulin παρουσίασαν παράδοξα υψηλές τιμές iATP παρά τον χαμηλό αριθμό CD4⁺ T-κυττάρων.²⁵

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η ανοσοκαταστολή φαίνεται ότι εξαφανίζεται τη διαφορά στην ικανότητα *in vitro* ενεργοποίησης των T-κυττάρων μεταξύ αντρών και γυναικών, η οποία παρατηρείται σε φυσιολογικά μη ανοσοκατασταλμένα άτομα. Αυτή η απουσία διαφοράς στην T-κυτταρική απάντηση ανάμεσα στους άντρες και στις γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή, έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες.²

Στη μελέτη μας βρέθηκε χαμηλή και αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών και των επιπέδων iATP τη στιγμή που έγινε το Cylex, και σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα iATP και την ηλικία τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Αντίθετα, οι Gupta et al δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων iATP και της ηλικίας τη στιγμή της μέτρησης ή της ηλικίας τη στιγμή της μεταμόσχευσης.¹⁹

Είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα υφίσταται προοδευτική έκπτωση με την ηλικία, που εκδηλώνεται με διαταραχή σε κυτταρική και χυμική ανοσολογική απόκριση. Με την ηλικία παρατηρείται μείωση της λειτουργίας των T-κυττάρων, περιορισμός στο ρεπερτόριο των «αθώνων» T-κυττάρων και μειωμένη ικανότητα των κυττάρων μνήμης να απαντούν σε αντιγόνα.²⁶ Πειραματικές και κλινικές δοκιμές επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει μειωμένη επίπτωση της οξείας απόρριψης σε λήπτες μοσχευμάτων μεγαλύτερης ηλικίας. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που εξηγεί τη μειωμένη επίπτωση της οξείας απόρριψης στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι η αυξημένη ευαισθησία των T-κυττάρων στην ανοσοκαταστολή.²⁷

Με βάση τις γνώσεις μας αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναφέρει συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης iATP σε ενεργοποιημένα CD4⁺ T-κύτταρα μεταμοσχευμένων ασθενών και του χρονικού διαστήματος στην αιμοκάθαρση πριν τη μεταμόσχευση. Είναι γνωστό ότι η T-κυτταρική ανοσολογική απάντηση των ασθενών στην αιμοκάθαρση είναι διαταραγμένη λόγω δυσλειτουργίας των μηχανισμών επαγωγής της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, όπως διαταραχή στη συν-διέγερση ή δυσλειτουργία του συστήματος ιντερλευκίνης-2 και του υποδοχέα της (IL-2/IL-2R).²⁸⁻²⁹

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της καλσινευρίνης, εκείνοι που ελάμβαναν Tacrolimus είχαν χαμηλότερα επίπεδα iATP συγκριτικά με εκείνους που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη, γεγονός που συμφωνεί με την ισχυρότερη ανοσοκατασταλτική δράση του Tacrolimus έναντι της κυκλοσπορίνης.³⁰

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση σε αυτή τη μελέτη ήταν ότι τα επίπεδα iATP αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου μετά τη μεταμόσχευση. Εφόσον η μέθοδος μετρά τη λειτουργική κατάσταση του συνόλου των CD4⁺ T-κυττάρων, μη διαχωρίζοντας υποπληθυσμούς T-αλλοδραστικών από T-ρυθμιστικά κύτταρα, η παρατηρούμενη αύξηση της λειτουργικής ικανότητας των T-λεμφοκυττάρων με τον χρόνο από τη μεταμό-

σχευση πιθανότατα δεν μπορεί να ερμηνευθεί μόνο από την εκτίμηση αλλοδραστικών μηχανισμών. Για την ερμηνεία της παρατήρησης αυτής θα πρέπει να διαχωριστούν οι υποπληθυσμοί των αλλοδραστικών από τα ρυθμιστικά κύτταρα και να καθορισθεί η ανοσολογική ικανότητα των κυττάρων αυτών χωριστά. Είναι πιθανό η αύξηση της ανοσολογικής ικανότητας των T-κυττάρων σε σταθεροποιημένους ασθενείς με τα χρόνια να οφείλεται σε ανοσοϊκανά ρυθμιστικά T-λεμφοκυττάρια.

Συνοψίζοντας, από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι αν και η ανοσοκαταστολή εξασθενεί τη λειτουργία των T-κυττάρων με αποτέλεσμα τα επίπεδα iATP να είναι σημαντικά χαμηλότερα στους ANM συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, υπάρχει σημαντική επικάλυψη στα επίπεδα iATP μεταξύ των ασθενών και υγιών μη ανοσοκατασταλμένων ατόμων. Αν και η μέτρηση του ενδοκυττάρου ATP σε ενεργοποιημένα *in vitro* CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα σταθεροποιημένων μεταμοσχευμένων ασθενών μπορεί να ξεχωρίσει ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα ενεργοποίησης, αυτά δεν συσχετίστηκαν αντίστοιχα με επιδείνωση της λειτουργίας του μοσχεύματος, εμφάνιση απόρριψης ή λοίμωξης. Επιπλέον τα αποτελέσματα της μελέτης απέδειξαν μία γενική αύξηση της ικανότητας ενεργοποίησης των CD4⁺ T-κυττάρων με τον χρόνο από τη μεταμόσχευση χωρίς η μέθοδος να ξεχωρίζει CD4⁺ T-αλλοδραστικά από CD4⁺ T-ρυθμιστικά κύτταρα. Συμπεραίνουμε ότι αν και η μέθοδος δεν φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράμετρος ρύθμισης της ανοσοκαταστολής, επειδή μελετά σε κυτταρικό επίπεδο την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, ίσως μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή σχημάτων.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τους αναπληρωτές καθηγητές κύριο Θεόδωρο Καρατζά και κύριο Ευστάθιο Αντωνίου για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συζήτηση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Burdick JF, Shinozuka N. Immune monitoring for transplant recipients. In: Rackesen LC, Solez T, Burdick JF (eds) *Kidney transplant rejection*. 3rd ed. 2005:564–578
2. Kowalski R, Schneider MC, Britz J et al. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. *Clin Transplant* 2003, 17:77–88
3. Sampson VB, Dunn SP, Rymeski B et al. Failure of immunosuppressive drug levels to predict T-cell reactivity in pediatric transplant patients. *J Ped Surg* 2008, 43:1134–1141
4. Israeli M, Yussim A, Mor E et al. Preceding the rejection: In search for a comprehensive post-transplant immune monitoring platform. *Transplant Immunol* 2007, 18:7–12
5. Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immune suppressive drugs on the analysis of T-cell activation. *Curr Med Chem* 2000, 7:673–692
6. Matinlauri IH, Kyllonen LE, Salmela KT et al. Serum sCD30 in monitoring of allo-response in well HLA-matched cadaveric kidney transplantations. *Transplantation* 2005, 80: 1809–1812
7. Supon P, Constantino D, Hao P et al. Prevalence of donor-specific anti-HLA antibodies during episodes of renal allograft rejection. *Transplantation* 2001, 71:577–583
8. Iniotaki-Theodoraki A, Boletis J, Viglis JV et al. Cell surface phenotype and in vitro donor antigen specific hyporesponsiveness in recipients of living donor kidney transplants. *Transpl Proc* 1995, 27:2045–2047
9. Iniotaki-Theodoraki A, Boletis J, Tsoutsos I et al. Periodic assessment of indirect allorecognition pathways in renal transplant recipients with long-term well-functioning graft. *Transpl Proc* 1997, 29:250–251
10. Simon T, Opelz G, Wiesel M et al. Serial peripheral blood perforin and granzyme B gene expression measurements for prediction of acute rejection in kidney graft recipients. *Am J Transplant* 2003, 3:1121–1127
11. Hernandez-Fuentes MP, Warrens AN, Lechler RI. Immunologic monitoring. *Immunol Rev* 2003, 196:247–264
12. Li B, Hartono C, Ding R et al. Noninvasive diagnosis of renal allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001, 344: 947–954
13. Soullidou JP. Immune monitoring for rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 2001, 344:1006–1007
14. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med* 2005, 353: 2342–2351
15. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006, 82:663–668
16. Cadillo-Chavez R, Echegaray S, Santiago-Delphin EA et al. Assessing the risk of infection and rejection in Hispanic renal transplant recipients by means of an adenosine triphosphate release assay. *Transplant Proc* 2006, 38:918–920
17. Bhorade SM, Janata K, Vigneswaran WT et al. Cylex Immuknow Assay levels are lower in lung transplant recipients with infection. *J Heart Lung Transplant* 2008, 27:990–994
18. Zeevi A, Britz JA, Bentelewski CA et al. Monitoring immune function during tacrolimus tapering in small bowel transplants recipients. *Transplant Immunol* 2005, 15: 17–24
19. Gupta S, Mitchell JD, Markham DW et al. Utility of the Cylex Assay in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008, 27:817–822
20. Rosanno JW, Denfield SW, Kim JJ et al. Assessment of the Cylex Immuknow cell function assay in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 26–31
21. Millan O, Sanchez-Fueyo A, Rimola D et al. Is the intracellular ATP concentration of CD4⁺ T-cells a predictive biomarker of immune status in stable transplant recipients? *Transplantation* 2009, 88:78–84
22. Hooper E, Hawkins DM, Kowalski RJ et al. Establishing pediatric immune response zones using the Cylex® Immuknow™ assay. *Clin Transplant* 2005, 19: 834–839
23. Sanchez-Velasco P, Rodrigo E, Valero R et al. Intracellular ATP concentrations of CD4 cells in kidney transplant patients with and without infection. *Clin Transplant* 2008, 22: 55–60
24. Kowalski RJ, Zeevi A, Mannon RB et al. Immunodiagnostics: evaluation of functional T-cell immunocompetence in whole blood independent of circulating cell numbers. *J Immunotoxicol* 2007, 4: 225–232
25. Serban G, Whittaker V, Fan J et al. Significance of immune cell function monitoring in renal transplantation after thymoglobulin induction therapy. *Hum Immunol* 2009, 70: 882–890
26. Charron D. Autologous white blood cell transfusion: toward a younger immunity. *Hum Immunol* 2007, 68: 805–812
27. Martins PN, Pratschke J, Pascher A et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation* 2005, 79:127–132
28. Meier P, Dayer E, Ronco P et al. Dysregulation of IL-2/IL-2R system alters proliferation of early activated CD4⁺ T-cell subset in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 2005, 63:8–21
29. Girndt M, Sester M, Sester U et al. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001, 59:1382–1389
30. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transpl* 2009, 8:1876–1885

Υποβλήθηκε 19.01.2011
Εγκρίθηκε 28.02.2011