

ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

Τόμος 07, Τεύχος 2

ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ Γ. Ν. "ΑΣΚΛΗΠΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ"

- Ανοικτή και λαπαροσκοπική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων επινεφριδίων
- Καταδύομενη βρογχοκλήη. Το δίλημμα της στερνοτομής
- Καλοήθη και δυνητικώς κακοήθη νεοπλάσματα παγκρέατος
- Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου - γλυκόζης 2
- Θεραπευτική άσκηση και πρόληψη νόσων
- Η επίδραση του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες: Μια νευρο-αναπτυξιακή θεώρηση



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPIEION VOULA'S HOSPITAL

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου
“Ασκληπιείον Βούλας”

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**Πρόεδρος:**

Μ. Διγαλάκης

Αναπλ. Πρόεδρος:

†Α. Ρόβλιας

Τακτικά μέλη:

Α. Παστρούδης

Θ. Β. Λούφα

Γ. Γεωργιάδης

Φ. Θεοφανόπουλος

Μ. Τσαγκάρης

Ε. Μαρσέλλου

Β. Τασιοπούλου

Γ. Χαραλαμπούδης

Αναπληρωματικά μέλη:

Κ. Ρούμπης

Α. Κόκκωνα

Ε. Χαμόδρακα

Σ. Απολλωνάτου

Π. Σπηλιωτακοπούλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Διευθυντής Σύνταξης:**

Θ. Β. Λούφα

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης:

Φ. Ζερβού-Βάλβη

Μέλη:

Α. Γιαννοπούλου

Γ. Καπογιαννάτος

Μ. Οικονόμου

Ε. Τσεκούρα

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α, 18546 Πειραιάς

Τηλ.: 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

Το περιοδικό εκδίδεται δις ετησίως.

ΕΔΡΑ ΕΚΔΟΣΗΣ Βασ. Παύλου 1, Βούλα, ΤΚ 16673

Τηλ.& Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepiefio.gr

Διανέμεται δωρεάν

PROPRIETOR - PUBLISHER

Scientific Committee of the General Hospital
“Asklepieion Voula's”

SCIENTIFIC COMMITTEE**President:**

M. Digalakis

Ass. President:

†A. Rovlias

Members:

A. Pastroudis

Th.V. Loufa

G. Georgiadis

F. Theophanopoulos

M. Tsangaris

E. Marsellou

V. Thasiopoulou

G. Charalampoudis

Ass. Members:

K. Roumbis

A. kokkona

E. ChamodraKa

S. Apollonatos

P. Spiliotakopoulou

EDITORIAL BOARD**Editor-in-Chief:**

Th.V. Loufa

Ass.Editor-in-Chief:

F. Zervou-Valvi

Members:

A.Giannopoulou

G. Kapogiannatos

M.Oikonokou

E. Tsekoura

PRODUCTION - PROMOTION:

Mytilinaios SA

73A, Papastratos str., 18546 Piraeus Greece

Tel.: +30 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

The journal is published biannually.

ADDRESS 1 Vas. Pavlou str., Voula, 16673

Phone & Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepiefio.gr

Free of charge

Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	6
Σημείωμα Σύνταξης	8
Ανοικτή και λαπαροσκοπική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων επινεφριδίων <i>Χρυσάνθη Αγγέλη, Χρήστος Παριανός, Κωνσταντίνος Πατέας, Γεώργιος Ντόκος, Αναστασία Κατσέλη, Άννα Κουτσιαρά, Γεώργιος Ν. Ζωγράφος</i>	9
Καταδυόμενη βρογχοκήλη. Το δίλημμα της στερνοτομής <i>Νικόλαος Μπαλταγιάννης, Νικόλαος Πετρίδης, Χριστίνα Μιχαλολιάκου</i>	15
Καλοήγη και δυνητικώς κακοήγη νεοπλάσματα παγκρέατος <i>Σοφία Σίνα, Ιωάννα Γώγουλου, Προκόπης Χριστοδούλου, Σπυρίδων Βλάχος, Φίλιππος Μπέκος, Δημήτρης Μαργαρίτης, Μιχαήλ Διγαλάκης</i>	19
Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου- γλυκόζης 2 <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Δημήτριος Παππάς, Γεώργιος Βαρσάμης, Αλεξάνδρα Κωνσταντίνου, Αικατερίνη Μαραγκού, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος, Αιμιλία Λαζάρου, Αικατερίνη Κουτσή, Χένια Ποιμενίδη, Κλάρα Ίσσου, Ανθούλα Ευσταθιάδου, Θωμαΐς Καλογήρου, Αθανάσιος Φόρτης</i>	25
Θεραπευτική άσκηση και πρόληψη νόσων <i>Δημήτριος Πατατούκας, Γρηγορία Οικονομάκου, Ελένη Αγαπίου, Πόπη Καλαϊτζή, Χάρης Βαλσαμίδης, Θέμις Χειμάρας, Ιωάννης Βουβλέκας, Νικόλαος Ρούσσο</i>	32
Η επίδραση του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες: Μια νευρο-αναπτυξιακή θεώρηση <i>Ειρήνη Θεοχάρη, Δημήτριος Κόντης</i>	37

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείον Βούλας» Σκοπός του είναι η ενημέρωση και η ανάδειξη του πραγματοποιούμενου επιστημονικού έργου.

Κατηγορίες κειμένων

Το περιοδικό δημοσιεύει κείμενα τα οποία αναφέρονται σε θέματα Επιστημών Υγείας των ακόλουθων κατηγοριών:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιρων θεμάτων Υγείας, τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα, άλλως υπογράφονται από τους συγγραφείς.
2. Κύρια άρθρα. Πρόκειται για επίκαιρα θέματα που γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής από επιστήμονα υγείας με ειδικές γνώσεις.
3. Θεματικές ενότητες
4. Ανασκοπήσεις
5. Ερευνητικές εργασίες
6. Πρακτικά θέματα
7. Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων του Νοσοκομείου
8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
9. Βραχείες δημοσιεύσεις που έχουν έκταση μέχρι 2.000-2.500 λέξεις. Αυτές θα δημοσιεύονται σύντομα και μετά από αξιολόγηση της Συντακτικής Επιτροπής.
10. Επαγγελματικά θέματα
11. Εκπαιδευτικά θέματα (Στρογγυλά Τραπέζια, Σεμινάρια, Ημερίδες, Διαλέξεις)
12. Γενικά θέματα
13. Βιβλιοπαρουσιάσεις

14. Περιλήψεις άρθρων επιστημόνων υγείας που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα σε επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού.
15. Επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή, οι οποίες αφορούν σε α) κρίσεις για το περιοδικό, β) κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, γ) κριτικές βιβλίων κ.ά. Οι επιστολές δημοσιεύονται μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής.

Έκταση άρθρων

Τα κύρια άρθρα και οι θεματικές ενότητες είναι τα άρθρα της μεγαλύτερης έκτασης και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 10.000 λέξεις και 100 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ανασκοπήσεις πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 8.000 λέξεις και 80 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ερευνητικές εργασίες μέχρι 6.000 λέξεις και 60 παραπομπές, τα πρακτικά θέματα μέχρι 3.500 λέξεις και 40 παραπομπές, οι δε επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή είναι τα μικρότερα και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 400 λέξεις. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα για τη δημοσίευση άρθρου μεγαλύτερης έκτασης.

Προδιαγραφές κειμένων

1. Τα κείμενα υποβάλλονται για δημοσίευση αποκλειστικά ηλεκτρονικά στον Διευθυντή Σύνταξης στην ηλεκτρονική διεύθυνση scientific@asklepiefio.gr
2. Πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική γλώσσα, με μονοτονικό σύστημα ή στην αγγλική. Ο διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα να τροποποιεί γλωσσικά το κείμενο, χωρίς όμως να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα.
3. Τα κείμενα πρέπει να είναι πληκτρολογημένα σε πρόγραμμα Word 1997-2003, με χαρακτήρες 12 στιγμών. Επίσης να είναι μορφοποιημένα σε διπλό διάστημα, με γραμματοσειρές Arial ή Times New Roman.

4. Όλες οι κατηγορίες των εργασιών πρέπει να περιλαμβάνουν τις εξής ενότητες: i) Σελίδα τίτλου, ii) περίληψη στην ελληνική και λέξεις - κλειδιά, iii) κείμενο της εργασίας, iv) περίληψη στην αγγλική και λέξεις-κλειδιά στην αγγλική, v) βιβλιογραφικές παραπομπές, vi) λεζάντες, vii) πίνακες και viii) εικόνες. Κάθε ενότητα αρχίζει με ξεχωριστή σελίδα. Η αρίθμηση όλων των σελίδων ακολουθεί την προαναφερόμενη σειρά των εννοιών.

Σελίδα τίτλου Περιλαμβάνει: α) τον τίτλο της εργασίας, β) το ονοματεπώνυμο και τον τίτλο του συγγραφέα ή των συγγραφέων, γ) το ίδρυμα προέλευσης της εργασίας, δ) το συνέδριο στο οποίο έχει ενδεχομένως ανακοινωθεί η εργασία, ε) το όνομα, την διεύθυνση, το τηλέφωνο και το e-mail του συγγραφέα με τον οποίο θα γίνεται η αλληλογραφία, στ) την κατηγορία της εργασίας, ζ) την πηγή χρηματοδότησης της έρευνας, εάν υπάρχει.

Ελληνική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση περίπου 200 λέξεων. Στις ερευνητικές εργασίες, η περίληψη περιλαμβάνει τον σκοπό, το υλικό και την μέθοδο, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνει στοιχεία από όλα τα κεφάλαια της ανασκόπησης καθώς και τα συμπεράσματα. Στο τέλος αυτής της σελίδας γράφονται οι λέξεις-κλειδιά, οι οποίες είναι μεμονωμένοι όροι ή μικρές φράσεις που αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης και αναφέρονται στο Index Medicus και Dental Index.

Κείμενο Οι ανασκοπήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν εισαγωγή για το θέμα, όλες τις σύγχρονες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες απόψεις, κριτική ανάλυση των απόψεων αυτών και τα συμπεράσματα. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να αποτελούνται από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις πρέπει να αποτελούνται από σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εκτενή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις του θέματος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες των εικόνων προσδιορίζονται με αραβικούς αριθμούς ως εκθέτη. Η αρίθμηση των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται κατ' αύξοντα αριθμό με την σειρά που αυτές εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο, αναγράφονται στον βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα μετά το κείμενο. Οι συντμήσεις των τίτλων περιοδικών πρέπει να γράφονται σύμφωνα με το Index Medicus και Dental Index. Για τις συντμήσεις των ελληνικών περιοδικών οι συγγρα-

φείς πρέπει να συμβουλευονται τον σχετικό κατάλογο του ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Παραδείγματα γραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών: Περιοδικό: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων μέχρι έξη (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη «et al» προκειμένου για ξενόγλωσσα άρθρα ή «και συν.» προκειμένου για ελληνικά άρθρα), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, το τεύχος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Π.χ. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(11): 2501-7.

Σημειώτέον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπειακά Χρονικά είναι Ασκλ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals AskI Hosp (από το Annals of Asklepieion Hospital). Βιβλίο, εγχειρίδιο, μονογραφία: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός έκδοσης, η πόλη έκδοσης, ο εκδότης, το έτος, άνω - κάτω τελεία και η σελίδα. Π.χ. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management. 5th ed. St. Louis. Mosby. 1997: 274. Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός βιβλίου που έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Mitchell PF: Pain Management in the Hospital. In: Zambito RF, Black HA, Tesch LB, eds. Hospital Dentistry Practice and Education. St. Louis. Mosby. 1997: 223-242. Πρακτικά Συνεδρίου: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του συνεδρίου, έτος έκδοσης των πρακτικών, σελίδες, οργανωτής, τόπος Π.χ. Welbury R: The role of the dental team in child protection. Τόμος Πρακτικών 27ου Πανελληνίου Οδοντιατρικού Συνεδρίου, 2007, σελ. 49, Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, Αθήνα. Ιστοσελίδες: <http://www.dentalcare.com/soap/intermed/cohhea.htm>, όπως αυτό εμφανίζεται την (ημερομηνία αναζήτησης).

Αγγλική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το ονοματεπώνυμο των συγγραφέων, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η έκταση των περιλήψεων θα πρέπει να κυμαίνεται από 300 έως 350 λέξεις. Κατά τα άλλα ισχύουν τα αναφερόμενα στην ελληνική περίληψη.

Πίνακες Δακτυλογραφούνται σε χωριστή σελίδα που περιλαμβάνει και τη λεζάντα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς που αναφέρονται στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών και οι τυχόν απαιτούμενες διευκρινίσεις, αναγράφονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες Τα σχήματα, τα διαγράμματα και οι φωτογραφίες

πρέπει να μην εμπεριέχονται στη ροή του κειμένου της εργασίας αλλά να κατατίθενται ηλεκτρονικά σε μορφή αρχείων JPG το καθένα αποθηκευμένο ξεχωριστά. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα με τον αύξοντα αριθμό τους και υποβάλλονται επίσης ηλεκτρονικά. Επισημαίνεται ότι εάν στις εικόνες εμφανίζεται το πρόσωπο του ασθενούς, η Συντακτική Επιτροπή κατά τη δημοσίευση θα καλύπτει τους οφθαλμούς με μαύρη ταινία για λόγους σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

Κρίση εργασίας

Η κρίση των εργασιών γίνεται από δύο κριτές που επιλέγονται από την Συντακτική Επιτροπή. Η Συντακτική Επιτροπή έχει το δικαίωμα να προτείνει τροποποιήσεις ή να απορρίπτει τα άρθρα που δεν ακολουθούν τις ανωτέρω οδηγίες.

Ειδικές επισημάνσεις

Για την παραλαβή κάθε επιστημονικής εργασίας για δημοσίευση, επισυνάπτεται υποχρεωτικά ενυπόγραφη διαβεβαίωση των συγγραφέων ότι η εργασία δεν έχει κατατεθεί σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, ότι δεν περιέχει αυτούσιες προτάσεις από άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις (εκτός από ορισμούς, νόμους, διατάξεις και κανόνες) καθώς και ότι στο φωτογραφικό υλικό αναφέρεται σαφώς η πηγή. Τα δημοσιευμένα άρθρα, των εικόνων συμπεριλαμβανομένων, αποτελούν ιδιοκτησία του περιοδικού. Προκειμένου να αναδημοσιευθούν απαιτείται η άδεια της Συντακτικής Επιτροπής και του συγγραφέα.

Τα δημοσιευμένα άρθρα των Ασκληπειακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Σας παρουσιάζουμε το 2ο Τεύχος του 7ου Τόμου του Έτους 2019, του περιοδικού μας «ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ». Εκφράζουμε τις ευχαριστίες μας, σε όλους τους συγγραφείς για το πλούσιο και υψηλού επιπέδου υλικό που μας παρέδωσαν. Σε αυτό το τεύχος εκπροσωπούνται και δύο άλλα νοσοκομεία, το Κρατικό Αθηνών, «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» και το Γ. Ν. «ΜΕΤΑΞΑ» με εργασίες υψηλού χειρουργικού ενδιαφέροντος. Από το Νοσοκομείο μας, παρουσιάζουμε τέσσερα άρθρα εγκρίτων συναδέλφων οι οποίοι καταθέτουν την σύγχρονη επιστημονική γνώση και την εμπειρία τους. Ευελπιστούμε δε, σε προϊούσα αύξηση της συμμετοχής όλων.

Σε αυτό το τεύχος εξάλλου, το Επιστημονικό Συμβούλιο και η Επιτροπή Σύνταξης, αισθάνονται την ανάγκη να εκφράσουν την βαθύτατη θλίψη τους για τον αδόκητο θάνατο, δύο εκλεκτών συναδέλφων, των αιμνήστων Ιωάννη Μίχου και Αριστείδη Ρόβλια. Η απουσία τους είναι αισθητή και το κενό που αφήνουν δυσαναπλήρωτο. Το σύνολο των εργαζομένων του Νοσοκομείου μας θα κρατήσει άσβεστη την μνήμη τους .

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

«Πας ώσπερ άρτι γεγονόςς εκ του ζην απέρχεται.»

Επίκουρος 341-270 π.χ.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ. Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης
Δρ. Θεοδώρα Β. Λούφα



Ανοικτή και λαπαροσκοπική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων επινεφριδίων

Χρυσάνθη Αγγέλη, Χρήστος Παριανός, Κωνσταντίνος Πατέας, Γεώργιος Ντόκος,
Αναστασία Κατσέλη, Άννα Κουτσιαρά, Γεώργιος Ν. Ζωγράφος

Γ' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Αθηνών, Ελλάδα

Βραχύς τίτλος: Αναδρομική μελέτη των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων της ανοικτής και λαπαροσκοπικής αντιμετώπισης κακοήθων όγκων των επινεφριδίων στο Χειρουργικό Τμήμα μας.

Open and laparoscopic surgery in malignant adrenal tumors

C. Aggeli, C. Parianos, K. Pateas, G. Ntokos,
A. Katseli, A. Koutsira, G. N. Zografos

3rd Surgical Department, General Hospital of Athens

Brief title: Retrospective analysis of short-term and long-term outcome of open and laparoscopic treatment of malignant adrenal tumors.

Κατηγορία εργασίας: Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων Νοσοκομείου
Αλληλογραφία: Γ.Ν. Ζωγράφος, Κ. Ουράνη 10, Τ.Κ.15237, Αθήνα,
Τηλ.: +306944918944, Fax: +302107706915
e-mail: gnzografos@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή έχει αντικαταστήσει την ανοικτή ως επέμβαση εκλογής για τους καλοήθεις όγκους των επινεφριδίων. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των άμεσων και απώτερων αποτελεσμάτων της λαπαροσκοπικής και ανοικτής χειρουργικής των κακοήθων όγκων των επινεφριδίων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη των ασθενών με επινεφριδιακούς όγκους. Στο χρονικό διάστημα, από τον Μάιο 1997 έως τον Δεκέμβριο 2019, έλαβαν χώρα 754 χειρουργικές επεμβάσεις για όγκους επινεφριδίων σε 738 ασθενείς. Δεκαέξι ασθενείς

υπεβλήθησαν σε σύγχρονη ή μετάρχηνη αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Η αναλογία του φύλου ήταν 282 άνδρες προς 472 γυναίκες, με εύρος ηλικιών από 16 έως 80 έτη (μέση ηλικία τα 54 έτη). Εξ αυτών 46 έπασχαν από πρωτοπαθή κακοήγη φλοιοεπινεφριδιακή νεοπλασία, 5 από κακοήθες φαιοχρωμοκύττωμα, 41 από μεταστατικό καρκίνο στο επινεφρίδιο άλλης προέλευσης, 4 από παραγαγγλίωμα και 66 είχαν δυνητικά κακοήθεις όγκους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε λαπαροσκοπική επέμβαση υπεβλήθησαν 616 ασθενείς ενώ με ανοικτή προσπέλαση αντιμετωπίστηκαν 131 ασθενείς. Σε 9 περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η τεχνική Hand-assisted. Σε 35 περιπτώσεις η επέμβαση μετατράπηκε σε ανοικτή.

Αναφορικά με τους ασθενείς που παρουσίαζαν κακοήθεια, 15 ασθενείς με μεταστατικό όγκο, 14 ασθενείς με πρωτοπαθές φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα καθώς και 3 ασθενείς με κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά. Μετατροπή απαιτήθηκε σε 3 περιπτώσεις καρκινώματος φλοιού και στον ασθενή με κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα. Σε 11 ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα απαιτήθηκε en bloc εκτομή γειτονικών οργάνων με ανοικτή προσπέλαση. Έξι ασθενείς με δυνητικά κακόηθες αδενοκαρκίνωμα και 44 με δυνητικά κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα, αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά.

Η μέση μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας για τις λαπαροσκοπικές επινεφριδεκτομές κυμάνθηκε από 1 έως 3 ημέρες (2.2 ημέρες), ενώ για την ανοικτή ή μετατραπείσα επινεφριδεκτομή από 5 έως 20 ημέρες. Για

τους ασθενείς με κακοήθεια, δεν υπήρξε περιεγχειρητική θνητότητα ενώ όσον αφορά τη νοσηρότητα, παρατηρήθηκαν δύο διαφυγές τραύματος μετά από ανοικτή επέμβαση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή αποτελεί την επέμβαση εκλογής για τους περισσότερους μεταστατικούς όγκους των επινεφριδίων. Οι δυνητικά κακόηθες όγκοι πρέπει να εξαιρούνται λαπαροσκοπικά. Το κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα και τα ευμεγέθη καρκινώματα του φλοιού σπάνια επιδέχονται λαπαροσκοπικής αντιμετώπισης. En bloc εκτομές παρακειμένων οργάνων πρέπει να επιτελούνται εξ αρχής με ανοικτή προσπέλαση.

Λέξεις κλειδιά: Λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή, κακοήθεια, κακοήθεις όγκοι.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Laparoscopic adrenalectomy has rapidly replaced open adrenalectomy as the procedure of choice for benign adrenal tumors. The aim of this study was to evaluate the short and long-term results of laparoscopic and open surgery for malignant adrenal tumors, performed in a single Surgical Unit.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis of patients with adrenal tumors was conducted. From May 1997 to December 2019, 754 adrenalectomies were performed on 738 patients. Eleven patients underwent either synchronous or metachronous bilateral adrenalectomy. There were 282 men and 472 women, aged from 16 to 80 years. Of these, 46 had primary malignant cortical neoplasia, 5 malignant pheochromocytoma, 41 metastatic adrenal cancer from other origin, 4 paragangliomas and 66 potentially malignant tumors.

RESULTS: Laparoscopic surgery underwent 616 patients whereas open approach 131 patients. In 9 cases the Hand-assisted technique was used and in 35 cases the procedure was converted to open. In regard to patients with malignancy, 15 patients with metastatic tumors, 14 patients with primary cortical carcinoma

and 3 with malignant pheochromocytoma were performed laparoscopically. Conversion was done in 3 cases with cortical carcinoma and in 1 with malignant pheochromocytoma. Eleven patients with adrenocortical carcinoma necessitated en block resections of other organs, by open approach.

There were 6 patients with potentially malignant adenocarcinoma and 44 with potentially malignant pheochromocytoma, all resected laparoscopically. The average postoperative hospital stay for laparoscopic adrenalectomy ranged from 1 to 3 days (2.2 days), and 5 to 20 days for patients who underwent open or converted procedure. In regard to patients with malignancy, there was no perioperative mortality and morbidity included 2 wound infections following open procedures.

CONCLUSIONS: Laparoscopic adrenalectomy is the treatment of choice for most metastatic adrenal tumors. Potentially malignant tumors must be resected laparoscopically. Malignant pheochromocytoma and large cortical malignant tumors are rarely amenable to laparoscopic surgery. En block resections of adjacent organs should be done by open approach from the start.

Key words: Laparoscopic adrenalectomy; malignancy; malignant tumors

Εισαγωγή

Η πρόοδος στις απεικονιστικές μεθόδους έχει συμβάλει στην πρόωμη διάγνωση πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων των επινεφριδίων. Η λαπαροσκοπική προσπέλαση, ενώ θεωρείται ως ο χρυσός κανόνας για τις καλοήθεις παθήσεις των επινεφριδίων, παραμένει αμφιλεγόμενη για τους κακοήθεις επινεφριδιακούς όγκους. Δυνητικά κακοήθεις πρωτοπαθείς επινεφριδιακοί όγκοι και μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις, αν και παλαιότερα αποτελούσαν αντένδειξη για λαπαροσκοπική προσπέλαση, σήμερα αφαιρούνται λαπαροσκοπικά σε ορισμένα κέντρα^{1,2}.

Η καταλληλότητα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στα πρωτοπαθή επινεφριδιακά καρκινώματα παραμένει αμφισβητούμενη. Η θεραπευτική λαπαροσκοπική εκτομή οφείλει να ακολουθήσει τις ογκολογικές αρχές της ανοικτής τεχνικής, αποφεύγοντας την διάσπαση της κάψας του όγκου. Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με το ρόλο της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στον καρκίνο των επινεφριδίων δεν είναι εφικτές, λόγω της σπανιότητας της νόσου.

Υλικό - Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη των ασθενών με όγκους των επινεφριδίων. Στο χρονικό διάστημα, από τον Μάιο 1997 έως τον Δεκέμβριο 2019, πραγματοποιήθηκαν 754 επινεφριδεκτομές σε 738 ασθενείς. Δεκαέξι

ασθενείς υπεβλήθησαν σε σύγχρονη ή μετάχρονη αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Η αναλογία του φύλου ήταν 282 άνδρες προς 472 γυναίκες, με εύρος ηλικιών από 16 έως 80 έτη. Οι περισσότεροι συχνές επινεφριδιακές παθήσεις ήταν αδενώματα, φαιοχρωμοκυτώματα, σύνδρομο Cushing, αλδοστερονώματα και κακοήθεις όγκοι (Πίν 1).

Από τους κακοήθεις όγκους, 46 ήταν πρωτοπαθής κακοήθης φλοιοεπινεφριδιακή νεοπλασία, 5 κακοήθεις φαιοχρωμοκύττωμα, 41 μεταστατικός καρκίνος στο επινεφρίδιο από άλλη πρωτοπαθή εστία, 4 παραγαγγλίωμα και 66 ήταν δυνητικά κακοήθεις όγκοι.

Σε 269 ασθενείς το μέγεθος του όγκου, κατά τη μέτρηση του παρασκευάσματος στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ήταν ίσο ή μεγαλύτερο από 8 εκ. Οι μεγαλύτεροι λαπαροσκοπικά εξαιρεθέντες όγκοι ήταν ένα γαγγλιονεύρωμα διαμέτρου 13 εκ και ένα μυελολίπωμα 14 εκ.

Τα κριτήρια επιλογής λαπαροσκοπικής επέμβασης ήταν η απουσία διήθησης περιεπινεφριδιακών ιστών ή οργάνων στην αξονική (CT) ή τη μαγνητική (MRI) τομογραφία και το μέγεθος του όγκου να μην υπερβαίνει τα 12-13 εκ. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε ενδοκρινολογική εκτίμηση και πλήρης δυναμικός έλεγχος των επινεφριδίων έτσι ώστε να διαπιστωθεί εάν ο όγκος είναι λειτουργικός ή μη. Σε όλους τους ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα χορηγήθηκαν α-αδρενεργικοί αναστολείς τουλάχιστον 10 ημέρες πριν το χειρουργείο³.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	
Χειρουργικές παθήσεις επινεφριδίων. Γ' Χειρουργική Κλινική 1997-2019	
ΠΑΘΗΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ
Αδενώματα (μη λειτουργικά)	265
Σ. Cushing	103
Νόσος Cushing	11
Υποκλινικό Cushing	94
Φαιοχρωμοκυτώματα	31
Κακοήθη φαιοχρωμοκυτώματα	5
Δυνητικά κακοήθη φαιοχρωμοκυτώματα	60
Υποτροπή κακοήθους φαιοχρωμοκυτώματος	4
Μεταστατικοί όγκοι	41
Πρωτοπαθή αδενοκαρκινώματα φλοιού	46
Σ. Conn	79
Μυελολίπωμα	14
Κύστες	6
Γαγγλιονεύρωματα	3
Αιμάτωμα	1
Αγγειολίπωμα	1

Τεχνική της λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής

Προτιμάμε τη διακοιλιακή προσπέλαση σε πλαγία κατακεκλιμένη θέση, καθώς προσφέρει μέγιστη έκθεση του αδένα και των παρακείμενων οργάνων και αγγείων. Στα δεξιά χρησιμοποιούμε 3 τροκάρ των 10 χιλ και ένα των 5 χιλ. Στα αριστερά χρησιμοποιούμε 2 τροκάρ των 10 χιλ και 2 των 5 χιλ. Προτιμάμε την εγκατάσταση πνευμοπεριτοναίου με την τεχνική Hasson προς αποφυγή σχετικής νοσηρότητας.

Δεξιά επινεφριδεκτομή. Ο δεξιός τρίγωνος σύνδεσμος και οι οπισθοπεριτοναϊκές προσφύσεις του ήπατος καυτηριάζονται και διατέμνονται προκειμένου να επιτευχθεί έλξη του ήπατος και έκθεση των άνω ορίων του όγκου. Η κινητοποίηση του ήπατος είναι απαραίτητη ιδιαίτερα σε ευμεγέθεις όγκους. Αφού διανοιχθεί το οπίσθιο περιτόναιο, αναγνωρίζεται η κάτω κοίλη φλέβα και διαχωρίζεται από τον όγκο. Το περιεπινεφριδιακό λίπος απωθείται άνωθεν με endo-reanuts. Ακολουθώς αναγνωρίζεται, παρασκευάζεται, απολινώνεται με 2 clips και διατέμνεται η επινεφριδιακή φλέβα. Τα άνω και κάτω επινεφριδιακά αγγεία καυτηριάζονται με ψαλίδι υπερήχων.

Αριστερή επινεφριδεκτομή. Η αριστερή κολική καμπή κινητοποιείται πάντα σε ευμεγέθεις όγκους και εκτίθεται ο άνω πόλος του νεφρού. Οι προσφύσεις του σπληνός καυτηριάζονται και διατέμνονται και αναγνωρίζεται η ουρά του παγκρέατος. Ο σπλήνας κινητοποιείται περαιτέρω έως ότου εμφανιστεί ο στόμαχος. Στη συνέχεια διανοίγεται η περιτονία του Gerota, αναγνωρίζεται το επινεφρίδιο, παρασκευάζεται, απολινώνεται και διατέμνεται η επινεφριδιακή φλέβα. Ενίστε αναγνωρίζεται η νεφρική φλέβα πριν την απολίνωση της επινεφριδιακής φλέβας. Τα άνω επινεφριδιακά αγγεία καυτηριάζονται συνήθως με ψαλίδι υπερήχων.

Το παρασκεύασμα τοποθετείται σε σάκο και εξέρχεται δια της τομής που πραγματοποιήθηκε με την τεχνική Hasson.

Εάν καταστεί αναγκαίο, η λαπαροσκοπική επέμβαση μετατρέπεται σε ανοικτή με τη δημιουργία μίας υποπλευρίας τομής η οποία ενώνει τις τομές εισόδου των τροκάρ, με τον ασθενή στην ίδια θέση. Η ίδια τομή επιλέγεται και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτή επέμβαση εξ'αρχής.

Αποτελέσματα

Σε λαπαροσκοπική επέμβαση υπεβλήθησαν 616 ασθενείς ενώ σε ανοικτή 138 ασθενείς. Σε 35 περιπτώσεις η επέμβαση μετατράπηκε σε ανοικτή. Αναφορικά με τους ασθενείς που παρουσίαζαν κακοήθεια, 15 ασθενείς με μεταστατικό όγκο, 14 ασθενείς με πρωτοπαθές φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα καθώς και 3 ασθενείς με κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά. Μετατροπή απαιτήθηκε σε 3 περιπτώσεις καρκινώματος φλοιού και σε ένα ασθενή με κακόηθες

φαιοχρωμοκύττωμα. Σε 11 ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα απαιτήθηκε en bloc εκτομή γειτονικών οργάνων με ανοικτή προσπέλαση.

Υπήρξαν 6 ασθενείς με δυνητικά κακόηθες αδενοκαρκίνωμα και 60 με δυνητικά κακόηθες φαιοχρωμοκύττωμα, 44 εκ των οποίων αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά.

Η μέση μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας για την λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή κυμαινόταν από 1 έως 3 ημέρες (2.2 ημέρες), ενώ για την ανοικτή ή μετατραπείσα επινεφριδεκτομή 5 έως 20 ημέρες. Για τους ασθενείς με κακοήθεια δεν υπήρχε περιεγχειρητική θνητότητα ενώ όσον αφορά τη νοσηρότητα, παρατηρήθηκαν δύο διαπυήσεις τραύματος μετά από ανοικτή επέμβαση.

Όλοι οι ασθενείς με δυνητικά κακοήθεις όγκους στην ιστολογική βρίσκονται εν ζωή χωρίς ενδείξεις υποτροπής. Ένας ασθενής με αδένωμα 5.5 εκ, εξαιρεθέν λαπαροσκοπικά, παρουσιάστηκε 4.5 έτη αργότερα με πρωτοπαθές φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα, για το οποίο απαιτήθηκε en bloc εκτομή του όγκου με το ανώτερο τμήμα του αριστερού νεφρού. Δεν υπήρξαν μεταστάσεις στις θέσεις εισόδου των trocars στους ασθενείς που επελέγη η λαπαροσκοπική προσέγγιση. Τέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση για φαιοχρωμοκύττωμα, τρεις εκ των οποίων είχαν χειρουργηθεί αρχικά αλλαχού. Οι δυο ασθενείς είχαν μικρό διάστημα ελεύθερο νόσου εργαστηριακά και απεικονιστικά, ενώ εμφάνισαν υποτροπή της νόσου στην διαιτία. Οι άλλοι δυο είχαν υπολειπόμενη νόσο μετά την αρχική επέμβαση. Οι 4 επανεπεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν εξαρχής ανοικτά.

Συζήτηση

Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στους κακοήθεις όγκους των επινεφριδίων είναι αμφιλεγόμενος, καθώς υπάρχουν πολύ μικρές σειρές ασθενών στη βιβλιογραφία για αυτήν τη σπάνια νόσο. Επιπρόσθετα, υπάρχει αμφιβολία σχετικά με τις υποτροπές και τις μεταστάσεις στα σημεία εισόδου των τροκάρ μετά από δυνητικά θεραπευτικές εκτομές⁴.

Λαπαροσκοπική εκτομή μονήρων επινεφριδιακών μεταστάσεων

Η χειρουργική εκτομή σε περιπτώσεις μονήρων επινεφριδιακών μεταστάσεων πλεονεκτεί όσον αφορά στο διάστημα ελεύθερο νόσου και τη συνολική επιβίωση του ασθενούς. Μονήρης επινεφριδιακή μετάσταση δε συνεπάγεται συστηματική νόσο και μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν λαπαροσκοπικά⁵. Επιπλέον έχει προταθεί ότι ασθενείς με μεταχρονική μετάσταση από διάφορους πρωτοπαθείς όγκους μπορούν να ωφεληθούν λόγω μικρότερης νοσηρότητας σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική.

Οι Heniford και συν σε μία ανασκόπηση 10 ασθενών με

μεταστατικούς όγκους επινεφριδίων και ενός ασθενούς με φλοιεπινεφριδιακό καρκίνωμα δεν ανέφεραν τοπική υποτροπή ή υποτροπή σε σημείο εισόδου τροκάρ μετά από παρακολούθηση μέσης διάρκειας 8.3 μηνών⁶. Μία άλλη μελέτη εστίασε στις μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως χειρουργηθεί για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Συμπεριέλαβε 11 ασθενείς με μονήρεις επινεφριδιακές μεταστάσεις, όλοι εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Τρεις εξ'αυτών συνέχιζαν να είναι ζωντανοί και υγιείς 37-80 μήνες μετά από την πνευμονεκτομή. Ένας ασθενής, ο οποίος είχε υποβληθεί σε αμφω επινεφριδεκτομή, ήταν εν ζωή 44 μήνες αργότερα, αλλά με τοπική υποτροπή. Δύο ασθενείς απεβίωσαν 5 και 6 μήνες αντίστοιχα μετά την επινεφριδεκτομή από άλλες αιτίες, ένας μετά από 14 μήνες εξαιτίας τοπικής και συστηματικής υποτροπής και οι υπόλοιποι τρεις μετά από 12 έως 38 μήνες εξαιτίας συστηματικής υποτροπής⁷.

Λαπαροσκοπική χειρουργική σε πρωτοπαθή επινεφριδιακή κακοήθεια

Τα κακοήγη φαιοχρωμοκυττώματα και τα φλοιεπινεφριδιακά καρκινώματα πρέπει να προσεγγίζονται με προσοχή, διότι η περιεπινεφριδιακή επέκταση είναι συχνή και η πιθανότητα κατακερματισμού του όγκου και ενδοκοιλιακής διασποράς σημαντική. Ο χειρουργός πρέπει να κινητοποιήσει τον όγκο και τον παρακείμενο λιπώδη ιστό χωρίς να συλλάβει τον όγκο ή τον αδένα. Το νυστέρι υπερήχων θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή προκειμένου να μη διασπάσει την επιφάνεια του όγκου ή του επινεφριδιακού ιστού, δημιουργώντας έτσι κατακερματισμό του όγκου και διασπορά καρκινικών κυττάρων⁸. Συμπεριλάβαμε στη σειρά μας 35 περιπτώσεις πρωτοπαθούς κακοήθειας, οι οποίες αρχικά προσπελάστηκαν λαπαροσκοπικά αλλά μετετράπησαν σε ανοικτές για λόγους ογκολογικής επάρκειας. Φαίνεται ότι η επιβίωση δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά για πρωτοπαθή κακοήθεια ή δυνητικά κακοήθεις όγκους.

Οι Lombardi και συν ανέφεραν πλήρη λαπαροσκοπική εκτομή τριών φλοιεπινεφριδιακών καρκινωμάτων και δύο κακοήθων φαιοχρωμοκυττωμάτων, όλα εκ των οποίων μακροσκοπικά έφεραν κάψα⁹. Δυστυχώς ένας ασθενής με φλοιεπινεφριδιακό καρκίνο παρουσίασε πυελική υποτροπή 6 μήνες αργότερα και ένας ασθενής με κακοήθες φαιοχρωμοκύττωμα ανέπτυξε ενδοκοιλιακή υποτροπή 1 έτος μετά τη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Οι Li και συν¹⁰ έχουν αναφέρει 3 περιπτώσεις διασποράς φαιοχρωμοκυττώματος μετά από λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή. Εν τούτοις δεν ήταν ξεκάθαρο εάν επρόκειτο για κακοήγη διασπορά ή διάχυση ενός καλοήθους όγκου εξαιτίας κακής τεχνικής. Επιπρόσθετα, η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή για μη αναμενόμενο κλινικά φλοιεπινεφριδιακό καρκίνο συσχετιζόταν

με υψηλό ποσοστό υποτροπής¹¹. Παρά τις εκατοντάδες των εξαιρεθέντων λαπαροσκοπικά φαιοχρωμοκυττωμάτων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή για κακοήθες φαιοχρωμοκύττωμα^{12,13}. Η φυσική ιστορία του λαπαροσκοπικά εξαιρεθέντος κακοήθους φαιοχρωμοκυττώματος παραμένει άγνωστη. Αναφορικά με τους κακοήθεις όγκους του φλοιού των επινεφριδίων, φαίνεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα ότι ο κίνδυνος της περιοχικής υποτροπής και διασποράς του όγκου είναι ασαφής¹⁴. Στην δικιά μας σειρά σε έναν ασθενή με υπολειπόμενη νόσο, ο οποίος είχε χειρουργηθεί αλλαχού, διαπιστώθηκε η παρουσία επινεφριδιακού ιστού στο μεσόκολο του εγκαρσίου, περίπτωση φαιοχρωμοκυττωμάτωσης όπως περιγράφεται πλέον στην βιβλιογραφία¹⁵. Παρά τις αρκετές αναφορές τοπικοπεριοχικής υποτροπής μετά από λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να αποδοθεί η υποτροπή στη λαπαροσκόπηση αυτή καθ'αυτή κι όχι στην κακή χειρουργική τεχνική ή τη λανθασμένη επιλογή ασθενών. Επιπλέον, στις περισσότερες αναφορές λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής για καρκίνο του φλοιού, η διάγνωση της κακοήθειας δεν είχε τεθεί προεγχειρητικά. Επειδή επρόκειτο όμως για εντοπισμένους όγκους, πιθανώς στα πλαίσια λιγότερο επιθετικής νόσου, ή και δυνητικά κακοήθεις όγκους, τα αποτελέσματα ίσως να μην αντανακλούν την αληθή επιβίωση και τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής¹⁶.

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει αξιόπιστη και ακριβής διαγνωστική δοκιμασία που να επιβεβαιώνει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς επινεφριδιακού καρκίνου ή της τοπικής διήθησης, είναι συχνά δύσκολο να αποφασιστεί εάν η λαπαροσκοπική προσέγγιση μπορεί να επιτύχει θεραπευτική εκτομή.

Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για ευμεγέθεις όγκους παραμένει αμφισβητούμενος. Λίγες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο μεγαλύτερο των 8 εκ έχουν αναφερθεί, εντούτοις σύμφωνα με την εμπειρία μας ευμεγέθεις πρωτοπαθείς κακοήθειες δεν επιδέχονται λαπαροσκοπικής εκτομής. Προς το παρόν η λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή αντενδείκνυται για διηθητικούς κακοήθεις όγκους¹⁷. Εν bloc εκτεταμένες εκτομές οργάνων όπως ηπατεκτομή, νεφρεκτομή, παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή δεν είναι εφικτές με την λαπαροσκοπική τεχνική¹⁸⁻²².

Συμπεράσματα

Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με το ρόλο της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στον καρκίνο των επινεφριδίων δεν είναι εφικτές εξαιτίας της σπανιότητας των πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων. Φαίνεται ότι οι μεταστατικές βλάβες στο επινεφρίδιο ευνοούν

περισσότερο τη λαπαροσκοπική προσέγγιση από ότι η πρωτοπαθής νόσος. Η λαπαροσκόπηση θα πρέπει να αποτελεί το πρώτο βήμα στη χειρουργική προσέγγιση εντοπισμένων πρωτοπαθών όγκων καθώς και μονήρων μεταστάσεων. Παρ'όλα αυτά η λαπαροσκοπική κινητοποίηση του όγκου με τους ελάχιστους χειρισμούς χωρίς τη σύλληψη του όγκου πρέπει να αποτελεί βασική αρχή τεχνικής.

Η προσωπική μας εμπειρία και η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναδεικνύουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής για μονήρεις μεταστατικούς επινεφριδιακούς όγκους και δυνητικά κακοήθεις όγκους.

Στις πρωτοπαθείς επινεφριδιακές κακοήθειες η λαπαροσκοπική προσέγγιση θα πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά, μόνο όταν μπορεί να επιτύχει πλήρη εκτομή του όγκου αφήνοντας άθικτη την κάψα του. Η απόφαση για μετατροπή σε ανοικτή επέμβαση πρέπει να λαμβάνεται έγκαιρα, πριν τον κατακερματισμό του όγκου ή τη διάσπαση της κάψας του. Ασθενείς με τοπική επέκταση, πολύ μεγάλους όγκους ή που απαιτούν συνεξαίρεση οργάνων, πρέπει να αντιμετωπίζονται ανοικτά.

Βιβλιογραφία

- Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006; 30(5):893-898.
- Kebebew E, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy: the optimal surgical approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2001;11(6):409-413
- Aggeli C, Nixon A.M, Parianos C, Vletsis G, Papanastasiou L, Markou A, Kounadi T, Piaditis G, Zografos G.N. Surgery for pheochromocytoma : A 20year experience of a single institution. *Hormones* 2017,16(4):388-395
- Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg* 2004;28(11):1176-1179.
- Zografos G.N, Vasiliadis G, Farfaras A, Aggeli C, Digalakis M. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. *JSLs* 2009; 13(2): 196-202.
- Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM, Gili IS. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:293-306.
- Giraud G, Del Genio G, Porpiglia F, Parini D, Garrone C, Morino M. Laparoscopic adrenalectomy in multiple endocrine tumors, in secreting and non-secreting lesions. *Minerva Chir* 2004; 59(1):1-5.
- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M et al. Adrenal Cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis treatment and follow up *Ann.Oncol* 2012 23 Suppl 7:p.23-29
- Lombardi CP, Raffaeli M, Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol* 2006; 94:128-131.
- Li ML, Fitzgerald PA, Price DC, Norton JA. Iatrogenic pheochromocytosis: a previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery* 2001;130(6):1072-1077
- Kebebew E, Siperstein A, Clark O, Quan-Yang D. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal tumors. *Arch Surg* 2002; 137:948-953.
- Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin N Am* 2004; 84:755-774.
- Mazzaglia PJ, Vezeridis MD. Laparoscopic adrenalectomy:balancing the operative indications with the technical advances. *J Surg Oncol* 2010;101(8):739-744.
- Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93(10):3730-3732.
- Perry KA, El Youssef R, Pham TH, Sheppard BC. Laparoscopic adrenalectomy for large unilateral pheochromocytoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2010;24 (6): 1462-7.
- Lucchi M, Dini P, Ambrogio MC, Berti P, Materazzi G, Miccoli P et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):753-756.
- Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg* 2002;26(8):1043-1047.
- Raeburn CD, Mcintyre RC. Laparoscopic approach to adrenal and endocrine pancreatic tumors. *Surg Cl N Am* 2000;80:1427-1433.
- Zografos GN, Markou A, Ageli C, Kopanakis N, Koutmos S, Kaltsas G et al. Laparoscopic surgery for adrenal tumors. A retrospective analysis. *Hormones* 2006;5(1):52-56.
- Nocca D, Aggarwal R, Mathieu A, Blanc PM, Denève E, Salsano V et al. Laparoscopic surgery and corticoadrenolomas. *Surg Endosc* 2007; 21(8):1373-1376.
- Zografos GN, Farfaras A, Aggeli C, Kontogeorgos G, Vasiliadis G, Papastratis G et al. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal metastasis from contralateral renal cell carcinoma. *JSLs* 2007;11(2):261-265.
- Kirshtein B, Yelle JD, Moloo H, Poulin E. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal malignancy: a preliminary report comparing the short-term outcomes with open adrenalectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18(1):42-46.

Καταδυσόμενη βρογχοκήλη. Το δίλημμα της στερνοτομής

Νικόλαος Μπαλταγιάννης¹, Νικόλαος Πετρίδης², Χριστίνα Μιχαλολιάκου³

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. “Μεταξά”

²Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. “Μεταξά”

³Αναισθησιολογικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. “Μεταξά”

Retrosternal goiter. The dilemma of sternotomy

N. Baltayiannis¹, N. Petridis², Ch. Michaloliakou³

¹Department of Thoracic Surgery 'Metaxa' Cancer Hospital Piraeus, Greece

²Department of Otorhinolaryngology Surgery 'Metaxa' Cancer Hospital Piraeus, Greece

³Department of Anesthesiology 'Metaxa' Cancer Hospital Piraeus, Greece

Κατηγορία εργασίας: Βραχεία ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Νικόλαος Μπαλταγιάννης, Σωκράτους 14 Τ.Κ.17455 Άλιμος,

Τηλ.: 213 2079323, 213 2079772

email: baltayiannis@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως βρογχοκήλη ορίζεται ο διπλασιασμός του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένου ή η αύξηση του βάρους αυτού πάνω από 40 gr. Το 5% της ανθρωπότητας πάσχει από βρογχοκήλη. Η συχνότητα της καταδυσόμενης βρογχοκήλης κυμαίνεται από 5-15,7% σε διάφορες μελέτες. Ως καταδυσόμενη βρογχοκήλη ορίζεται η κατάδυση πάνω από 50% του αδένου εντός του μεσοθωρακίου. Περιγράφεται και εναλλακτικός ορισμός της καταδυσόμενης βρογχοκήλης. Σύμφωνα

με αυτόν ως καταδυσόμενη βρογχοκήλη ορίζεται η επέκταση-η κατάδυση του αδένου, στην CT θώρακος, πέραν των 3cm από τη στερνική εντομή με τον τράχηλο του ασθενούς σε υπερέκταση ή όταν εκτείνεται κάτω από τον τέταρτο θωρακικό σπόνδυλο. Σε αυτή τη σύντομη ανασκόπηση εμείς εξηγούμε πότε οι ασθενείς με καταδυσόμενη βρογχοκήλη χρειάζονται στερνοτομή.

Λέξεις κλειδιά: Καταδυσόμενη βρογχοκήλη, θεραπεία, στερνοτομή.

ABSTRACT

A goiter is defined as an enlargement of the thyroid gland to a weight of more than 40 grams. 5% of humanity suffers from a goiter. The incidence of substernal goiters among patients with thyroid goiters is reported to range from 5.1 to 15.7%. There are various reported definitions of the condition, and the most commonly accepted definition is as follows: when >50% of the volume of a goiter extends below the thoracic inlet. Most substernal goiters are resectable via cervical

manipulation alone, but sternotomy is required in a few cases. A full sternotomy provides excellent exposure and can help reduce the risk of complications, such as RLN palsy and injuries to major blood vessels. Intraoperative nerve monitoring can also help reduce the risk of RLN palsy. In this brief review we explain when patients with substernal goiter need sternotomy.

Key words: Substernal goiter; therapy; sternotomy

Εισαγωγή

Ως βρογχοκήλη ορίζεται ο διπλασιασμός του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα ή η αύξηση του βάρους αυτού πάνω από 40 gr (εικ. 1). Το 5% της ανθρωπότητας πάσχει από βρογχοκήλη¹. Ως καταδυόμενη βρογχοκήλη ορίζεται η κατάδυση πάνω από 50% του αδένα εντός του μεσοθωρακίου.

Η συχνότητα της καταδυόμενης βρογχοκήλης κυμαίνεται από 5-15,7% σε διάφορες μελέτες²⁻¹⁰.

Περιγράφεται και εναλλακτικός ορισμός της καταδυόμενης βρογχοκήλης. Σύμφωνα με αυτόν ως καταδυόμενη βρογχοκήλη ορίζεται η επέκταση-η κατάδυση του αδένα, στην CT θώρακος, πέραν των 3cm από τη στερνική εντομή με τον τράχηλο του ασθενούς σε υπερέκταση ή όταν εκτείνεται κάτω από τον τέταρτο θωρακικό σπόνδυλο^{11,12}.

Η καταδυόμενη βρογχοκήλη παρουσιάζεται 1,6 φορές συχνότερα στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες και η μέση ηλικία στη διάγνωση αναφέρεται στη 6η δεκαετία της ζωής. συντριπτική πλειοψηφία των βρογχοκηλών καταδύονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (85-90%), με το υπόλοιπο (10-15%) να εντοπίζονται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο (εικ. 2).

Ποιά εξέταση είναι καλύτερη στην προεγχειρητική εκτίμηση μιας καταδυόμενης βρογχοκήλης;

Η CT θώρακος αντιπροσωπεύει την καλύτερη (goldstandard) εξέταση στην προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με "καταδυόμενη βρογχοκήλη". Προβλέπει αν είναι απαραίτητη μία στερνοτομή ή ακόμη και μία πλάγια θωρακοτομή για την αφαίρεση του αδένα¹³.

Πότε απαιτείται στερνοτομή;

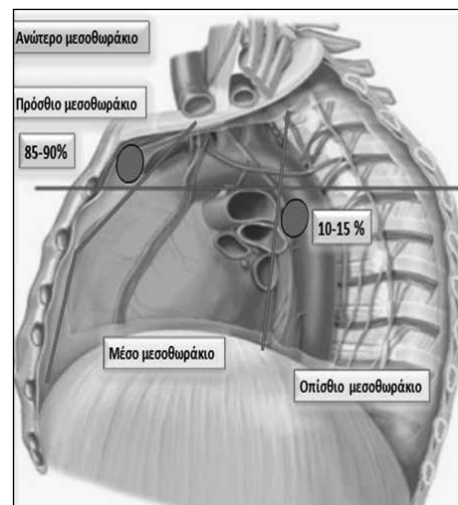
Γενικώς χειρουργική προσέγγιση πέραν της τραχηλικής απαιτείται μόνον στο 2-5% των θυρεοειδεκτομών. Η στερνοτομή είναι αναγκαία σε ποσοστό που κυμαίνεται από 1-11%¹⁴.

Αναλόγως της ανατομικής εντόπισης η χειρουργική προσπέλαση της καταδυόμενης βρογχοκήλης είναι τραχηλική όταν ο διογκωμένος θυρεοειδής αδήν εντοπίζεται άνωθεν του αορτικού τόξου, δηλαδή έως το επίπεδο του Θ4 θωρακικού σπονδύλου. Όταν ο διογκωμένος θυρεοειδής αδήν καταδύεται κάτωθεν του δεξιού κόλπου απαιτείται στερνοτομή. Αν το κατωφερέστερο όριο του αδένος ευρίσκεται μεταξύ αορτικού τόξου και περικαρδίου συνήθως η μερική στερνοτομή - sternal split-θεωρείται επαρκής προσπέλαση¹⁵ (Πίν. 1).

Οι Gordon McKenzie και William Rook το 2014 αναρωτήθηκαν αν τα χαρακτηριστικά της επέκτασης της βρογχοκήλης εντός της θωρακικής κοιλότητας είναι δυνατόν



Εικόνα 1: Ως βρογχοκήλη ορίζεται ο διπλασιασμός του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα.



Εικόνα 2: Η πλειοψηφία των βρογχοκηλών καταδύονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (85-90%), με το υπόλοιπο (10-15%) να εντοπίζονται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο.

να είναι χρήσιμα στη πρόβλεψη της ανάγκης της διενέργειας στερνοτομής επί ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση αφαίρεσης του θυρεοειδούς αδένος¹⁶. Με στόχο να δώσουν οριστική απάντηση σε αυτό το ερώτημα ερεύνησαν τη βάση δεδομένων του Medline από τον Ιανουάριο του 1946 έως τον Ιανουάριο του 2014 και του EMBASE από τον Ιανουάριο του 1974 έως τον Ιανουάριο του 2014.

Από τα 165 άρθρα που ανέλυσαν μόνον 6 εκτιμήθηκε ότι προσφέρουν ικανοποιητικές αποδείξεις (best evidence) ώστε να δώσουν πειστικές απαντήσεις στο δεδομένο ερώτημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Χειρουργική προσπέλαση της καταδυόμενης βρογχοκήλης αναλόγως της ανατομικής εντόπισης	
1. Ανωθεν του αορτικού τόξου (Θ4)	τραχηλική τομή
2. Αορτικό τόξο - περικάρδιο	sternal split
3. Κάτωθεν του δεξιού κόλπου	στερνοτομή

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καταδυόμενη βρογχοκήλη που υπαγορεύουν τη συνδρομή θωρακοχειρουργικής παρέμβασης
<ul style="list-style-type: none"> • Η επέκταση του αδένος κάτωθεν του τόξου της αορτής • Η κατάδυση του αδένου στο οπίσθιο μεσοθωράκιο • Το κωδωνοειδές σχήμα του καταδυτικού στοιχείου του αδένου • Το μεγαλύτερο εύρος του αδένου σε σχέση με την θωρακική είσοδο • Επί έκτοπου αδένου • Επί πρωτοπαθούς καταδυόμενης βρογχοκήλης • Όταν ο θυρεοειδικός ιστός δεν περιβάλλεται από σαφή όρια • Όταν ο αδήν καταδύεται στο μεσοθωράκιο πέραν τρύπιδας • Όταν ο αδήν καταδύεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο • Επί υποτροπής της καταδυόμενης βρογχοκήλης • Όταν η διάμετρος της μάζας του μεσοθωρακίου υπερβαίνει τη διάμετρο της θωρακικής εισόδου • Όταν η μάζα που καταδύεται στο μεσοθωράκιο υπερβαίνει σε διάμετρο τα 15 cm ο Επί κακοήθειας • Όταν η καταδυόμενη βρογχοκήλη έχει Ιστορικό >13,5 ετών • Όταν η καταδυόμενη βρογχοκήλη ασκεί πίεση επί της τραχείας • Όταν ο συνολικός όγκος της καταδυόμενης βρογχοκήλης υπολογίζεται στην CT $V > 162 \text{ cm}^3$



Εικόνα 3: Η πρωτοπαθής οπισθοστερνική βρογχοκήλη είναι σπάνια, < 1%, δεν συνεχεται με τον αδένου που εντοπίζεται στον τράχηλο και αιματώνεται από αγγεία του μεσοθωρακίου. Η αφαίρεση της απαιτεί στερνοτομή.

Έτσι λοιπόν κατέληξαν ότι επί καταδυόμενης βρογχοκήλης ένας συνδυασμός κλινικών και ακτινολογικών χαρακτηριστικών προβλέπουν την αναγκαιότητα της στερνοτομής.

Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται το μακροχρόνιο ιστορικό καταδυόμενης βρογχοκήλης, πάνω από 160 μήνες και η πυκνότητα του θυρεοειδικού ιστού.

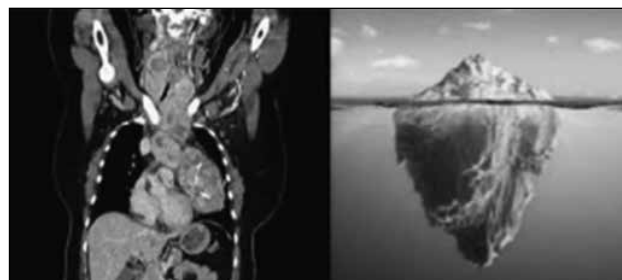
Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά στα οποία περιλαμβάνονται ο έκτοπος αδένου, η επέκταση του αδένου κάτωθεν του τόξου της αορτής, η κατάδυση του αδένου στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Το κωδωνοειδές σχήμα του καταδυτικού στοιχείου του αδένου και το μεγαλύτερο εύρος του αδένου σε σχέση με την θωρακική είσοδο, προβλέπουν την ανάγκη στερνοτομής, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 75%.

Την ανάγκη στερνοτομής προβλέπουν επίσης η πρωτοπαθής καταδυόμενη βρογχοκήλη, η επέκταση του αδένου στο μεσοθωράκιο πέραν της αορτικής ρίζας ή της τρύπιδας, η κατάδυση του αδένου στο οπίσθιο μεσοθωράκιο και όταν ο θυρεοειδικός ιστός δεν περιβάλλεται από σαφή όρια (εικ. 3).

Επίσης η στερνοτομή θεωρείται απαραίτητη όταν πρόκειται περί υποτροπής της καταδυόμενης βρογχοκήλης, όταν η διάμετρος της μάζας του μεσοθωρακίου είναι μεγαλύτερη από την διάμετρο της θωρακικής εισόδου-χαρακτηριστική εικόνα "παγόβουνου", όταν γενικώς η μάζα του αδένου στο μεσοθωράκιο είναι πάνω από 15 cm, επί κακοήθειας, όταν υφίσταται ιστορικό 13,5 ετών, όταν ασκείται πίεση εκ μέρους της καταδυόμενης βρογχοκήλης επί της τραχείας ή όταν ο όγκος του καταδυτικού στοιχείου όπως υπολογίζεται στην CT θώρακος υπερβαίνει τα 162 cm³ - ($V > 162 \text{ cm}^3$) (εικ. 4).

Ο Pata και οι συν. θεωρούν ότι η minimal στερνοτομή (sternal-split) αρκεί όταν, ο αδένου εκτείνεται έως τη τρύπιδά¹⁷.

Εξαιρετικά ενδιαφέροντα είναι η άποψη ότι η μέση στερνοτομή και η θωρακοτομή εξασφαλίζουν ευκρινέστερο διεγχειρητικό πεδίο, αποφεύγονται καταστροφικές αι-



Εικόνα 4: Η στερνοτομή θεωρείται απαραίτητη όταν η διάμετρος της μάζας του μεσοθωρακίου είναι μεγαλύτερη από την διάμετρο της θωρακικής εισόδου χαρακτηριστική εικόνα «παγόβουνου».

μορραγίες και διασφαλίζεται η πλήρης αφαίρεση πιθανής κακοήθειας αλλά και των προσβεβλημένων λεμφαδένων¹⁸.

Συμπέρασμα

Περίπου 20-40% των καταδυόμενων βρογχοκήλων δεν εμφανίζουν συμπτώματα και αποκαλύπτονται σε τυχαία ακτινολογικό έλεγχο¹⁹.

Εναλλακτική αντιμετώπιση της χειρουργικής εξαίρεσης συνιστά η χορήγηση radioiodine η οποία φέρεται να μειώνει τον όγκο του αδένος κατά 30%²⁰.

Επίσης οφείλουμε να μην λησμονούμε αλλά να προσμετρούμε ως δεδομένο ότι θηλώδες καρκίνωμα διαγιγνώσκεται στο 19% (3-21%) των ασθενών με ασυμπτωματική καταδυόμενη βρογχοκήλη²¹.

Επί καταδυόμενης βρογχοκήλης οι επεμβάσεις που εφαρμόζονται για την αφαίρεση της νόσου απαιτούν άριστη προεγχειρητική μελέτη των ασθενών, λεπτομερή σχεδιασμό, οξυδέρκεια, εμπειρία και σε ορισμένες περιπτώσεις εξαιρετική χειρουργική δεινότητα. Απαιτούν επίσης αρμονική και αγαστή συνεργασία πολλών συναφών ειδικοτήτων, γενικών χειρουργών, ωτορινολαρυγγολόγων, θωρακοχειρουργών και αναισθησιολόγων.

Κυρίως όμως απαιτούν ευλαβική προσήλωση και σεβασμό στις βασικές αρχές της χειρουργικής και αφοσίωση στον πρώτο κώδικα ιατρικής δεοντολογίας που διατύπωσε ο Ιπποκράτης «Ωφελείν και μη βλάπτειν».

Βιβλιογραφία

1. Tsimigras DI, Patrini D, Antonopoulou A, Velissaris D, Koletsis E, Lawrence D et al. Retrosternal goiter: The role of thoracic surgeon. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):860-863.
2. Lin YS, Wu HY, Lee CW, Hsu CC, Chao TC, Yu MC. Surgical management of substernal goitres at a tertiary referral centre: a retrospective cohort study of 2,104 patients. *Int J Surg*. 2016;27:46-52.
3. Coskun A, Yildirim M, Erkan N. Substernal goiter. When is a sternotomy required? *Int Surg*. 2014;99(4):419-425.
4. DeSouza F. M., Smith P. E. Retrosternal goiter. *J Otolaryngol*. 1983;12(6):393-396.
5. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, Tebar FJ, Parrilla P. The value of various definitions of intrathoracic goiter for predicting intraoperative and postoperative complications. *Surg*. 2010;147(2):233-238.
6. Mercante G, Gabrielli E, Pedroni C, Formisano D, Bertolini L, Nicoli F et al. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors for an extracervical surgical approach. *Head & Neck*. 2011;33(6):792-799.
7. Benbakh M, Abou-elfadl M, Rouadi S, Abada R L, Roubal M, Mahtar M. Substernal goiter: experience with 50 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(1):19-22.
8. Hajhosseini B, Montazeri V, Hajhosseini L, Nezami N, Beygui RE. Mediastinal goiter: a comprehensive study of 60 consecutive cases with special emphasis on identifying predictors of malignancy and sternotomy. *Am J Surg*. 2012;203(4):442-447.

9. Testini M, Gurrado A, Avenia N, Bellantone R, Biondi A, Brazzarola P et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2251-2259.

10. Raffaelli M, De Crea C, Ronti S, Bellantone R, Lombardi CP. Substernal goiters: incidence, surgical approach, and complications in a tertiary care referral center. *Head and Neck*. 2011;33(10):1420-1425.

11. Cannon C R, Lee R, Didlake R. Management of the substernal goiter: a team approach.

J Miss State Med Assoc. 2010;51(7):179-182.

12. Flati G, De Giacomo T, Porowska B, Flati D, Gaj F, Talarico C et al. Surgical management of substernal goitres. When is sternotomy inevitable? *Clin Ter*. 2005;156(5):191-195.

13. Qureishi A, Garas G, Tolley N, Palazzo F, Athanasiou Th, Zacharakis E. Can pre-operative computed tomography predict the need for a thoracic approach for removal of retrosternal goitre? *Int J Surg*. 2013;11(3):203-8.

14. Nakaya M, Ito A, Mori A, Oka M, Omura S, Kida W et al. Surgical treatment of substernal goiter: An analysis of 44 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):111-5.

15. Huins CT, Georgalas C, Mehrzad H, Tolley NS. A new classification system for retrosternal goitre based on a systematic review of its complications and management. *Int J Surg*. 2008;6(1):71-76.

16. McKenzie G.A, Rook W. Is it possible to predict the need for sternotomy in patients undergoing thyroidectomy with retrosternal extension? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(1):139-43.

17. Pata G, Casella C, Benvenuti M, Crea N, Di Betta E, Salerni B. 'Ad hoc' sternal-split safely replaces full sternotomy for thyroidectomy requiring thoracic access. *Am Surg* 2010;76:1240-3.

18. Kilic D, Findikcioglu A, Ekici Y, Alemdaroglu U, Hekimoglu K, Hatipoglu A. When is transthoracic approach indicated in retrosternal goiters? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(3):250-3.

19. Landerholm K, Jarhut J. Should asymptomatic retrosternal goiter be left untreated? A prospective single-centre study. *Scand J Surg*. 2015;104(2):92-5.

20. Bonnema SJ, Knudsen DU, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Bastholt L et al. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. *Thyroid* 2002; 12:313-317.

21. Sahbaz NA, Tural F, Aksakal N, Acar S, Aksu KI, Barbaros U et al. Cancer frequency to retrosternal goiter. *Am Surg* 2017;83(12):1390-1393.

Καλοήθη και δυνητικώς κακοήθη νεοπλάσματα παγκρέατος

Σοφία Σίνα, Ιωάννα Γώγουλου, Προκόπης Χριστοδούλου,
Σπυρίδων Βλάχος, Φίλιππος Μπέκος, Δημήτρης Μαργαρίτης, Μιχαήλ Διγαλάκης
Α' Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Benign and potentially malignant neoplasms of the pancreas

S. Sina, I. Gogoulou, P. Christodoulou, S. Vlachos, P. Mpekos, D. Margaritis, M. Digalakis

1st Surgical Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πάγκρεας αποτελεί ένα ιδιαιτέρως πολύπλοκο όργανο, τόσο όσον αφορά στη λειτουργία, όσο και στην ανατομία του, καθώς και στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων είτε καλοήθους, είτε κακοήθους μορφολογίας. Σκοπό της παρούσας σύντομης ανασκόπησης αποτελεί η παρουσίαση των καλοηθών και των δυνητικώς κακοηθών νεοπλασμάτων του παγκρέατος και η αντιμετώπιση τους, είτε συντηρητική, είτε χειρουργική. Καθώς, τα εν λόγω νεοπλάσματα, αφορούν σε

παθολογικές οντότητες που διαγιγνώσκονται σπάνια και συχνά αποτελούν τυχαία ευρήματα, απαραίτητη κρίνεται η ενδελεχής διερεύνηση και η ορθή κι έγκαιρη απεικονιστική διάγνωση, προς επιλογή της κατάλληλης για τον κάθε ασθενή θεραπευτικής προσέγγισης από το θεράποντα κλινικό ιατρό.

Λέξεις κλειδιά: Καλοήθη νεοπλάσματα παγκρέατος, δυνητικώς κακοήθη νεοπλάσματα παγκρέατος, απεικόνιση, θεραπευτική προσέγγιση.

ABSTRACT

Pancreas is a complex organ, as far as its function and its anatomy, as well as the development of benign or potentially malignant neoplasms are concerned. This brief review will focus on benign and potentially malignant neoplasms of the pancreas, diagnosis and management, either conservative or surgical. Benign neoplasms, tumor-like lesions and potentially malignant neoplasms of the pancreas can be challenging, mostly due to lack of familiarity, because of the low

number of cases and frequent incidental diagnosis. Furthermore, accurate diagnosis, early detection and risk stratification of benign and potentially malignant pancreatic neoplasms, due to the difficulty of accurate diagnosis, is critical for subsequent definitive management.

Key words: Benign neoplasms of the pancreas; potentially malignant neoplasms of the pancreas; diagnosis; management

Εισαγωγή

Το πάγκρεας αποτελεί ένα σύνθετο όργανο τόσο λειτουργικά, όσο και μορφολογικά, στο οποίο δύνανται να αναπτυχθούν πολυάριθμες νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται τα είδη και τα χαρακτηριστικά των καλοήθων και των δυνητικώς κακοήθων νεοπλασμάτων του παγκρέατος, η διαγνωστική καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση αυτών.

Ταξινόμηση και Χαρακτηριστικά

1. ΟΡΩΔΗ ΚΥΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (SCNs)

Τα SCNs αποτελούν ευμεγέθη (>4cm) και ασυμπτωματικά νεοπλάσματα, με συχνότερη εμφάνιση στις γυναίκες, με αναλογία γυναίκες: άνδρες 4:1. Εμφανίζονται σε ηλικίες 60-65 ετών και αποτελούν το 2ο σε συχνότητα κυστικό όγκο του παγκρέατος, καθώς και το 1% όλων των παγκρεατικών όγκων. Υπάρχει πιθανότητα για εξαλλαγή σε κακοήθεια, αλλά κατά κανόνα είναι καλοήθη. Συνήθως, τα μεγάλα SCNs προκαλούν συμπτώματα κι αυξάνονται με μεγαλύτερο ρυθμό, χωρίς αυτό όμως να ταυτίζεται απαραίτητα με την ύπαρξη κακοήθειας.

Τα SCNs συχνά δύνανται να προκαλέσουν απόφραξη του χοληδόχου ή και του παγκρεατικού πόρου, προκαλώντας ίκτερο ή παγκρεατίτιδα αντίστοιχα, ή ακόμη και απόφραξη της γαστρικής οδού. Σπανιότατα μπορούν να εκδηλωθούν με αιμορραγία ή να προκαλέσουν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας.

Τα SCNs δεν επικοινωνούν με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων, ενώ τυπικά το ορώδες κυσταδένωμα αποτελείται από πολλαπλές κύστεις (>6) διαφόρων μεγεθών και μικροκυστική διαμόρφωση. Διακρίνονται κυρίως δύο μορφολογικές οντότητες, τα ορώδη μικροκυστικά και τα ορώδη ολιγοκυστικά αδενώματα. Η διάκριση αυτή είναι απαραίτητη για την προεγχειρητική αξιολόγηση, αφού τα ολιγοκυστικά ή μακροκυστικά μπορούν να ομοιάζουν με τα βλεννώδη κυσταδενώματα ή με τα ενδοπορικά θηλώδη-βλεννώδη νεοπλάσματα¹.

2. ΒΛΕΝΝΩΔΗ ΚΥΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (MCNs)

Τα MCNs είναι κατά κανόνα καλοήθη, αλλά θεωρούνται δυσπλαστικά νεοπλάσματα με κακόηθες δυναμικό. Αποτελούν το 2% των παγκρεατικών νεοπλασμάτων.

Παράγοντες κινδύνου για κακοήθη εξαλλαγή αποτελούν: Το μεγάλο μέγεθος όγκου (το μέσο μέγεθος των MCNs με κακοήθη εξαλλαγή είναι τα 10cm), η παρουσία τοιχωματικών οζιδίων, το ασύμμετρα πεπαχυσμένο τοίχωμα, η τοιχωματική ασβέστωση και η μεγάλη ηλικία

Τα MCNs εμφανίζονται συχνότερα την 4η με 6η δεκαετία ζωής σε γυναίκες, με αναλογία γυναικών: ανδρών 20:12. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία στρωματικού ιστού ωθηκτικού τύπου (ovarian type stroma), καθώς με-

λετητές κρίνουν αναγκαία την παρουσία τέτοιου στρωματικού ιστού για να τεθεί η διάγνωση.

Τα MCNs διαθέτουν περιεχόμενο πλούσιο σε βλέννη και υψηλή συγκέντρωση σε καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA), CA 19-9, CA 72-4, CA 15-3 και χαμηλή τιμή αμυλάσης. Η τιμή του CEA > 192ng/ml έχει μεγάλη ακρίβεια (περίπου 79%) για τη διάγνωση του MCA.

3. ΘΗΛΩΔΗ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΑ ΒΛΕΝΝΩΔΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (IPMNs)

Τα IPMNs προκαλούν κυστική διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου και των περιφερικών κλάδων. Η σημαντική παραγωγή βλέννης προκαλεί διάταση του συστήματος των παγκρεατικών πόρων, για αυτό και χαρακτηρίζονται ως εκτατικοί όγκοι του πόρου.

Τα IPMNs παρουσιάζουν ένα φάσμα νεοπλασματικής διαφοροποίησης, που ταξινομείται σε χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGD), υψηλού βαθμού δυσπλασία (high-grade dysplasia-HGD) και το διηθητικό ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες καρκίνωμα (IPMC)³.

Η αναλογία εμφάνισής τους είναι άνδρες: γυναίκες 2,2:1 και μέση ηλικία εμφάνισης τα 65,5 έτη.

Η παρουσία ικτέρου δηλώνει απόφραξη του φύματος του Vater από βλέννη ή μεγάλο σε μέγεθος IPMN, που πιέζει και αποφράσσει τον χοληδόχο πόρο, ή ενδοτοιχωματική οζώδη διαμόρφωση του όγκου που αφορά τον κοινό χοληδόχο πόρο ή/και το φύμα του Vater.

Συχνά δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία, εκδηλώνονται με χαρακτηριστικό άλγος επιγαστρίου με αντανάκλαση στην οσφύ, υπεραμυλασαιμία και εμφάνιση εικόνας παγκρεατίτιδας.

Τα IPMNs ταξινομούνται σε:

i Main Duct type IPMNs (κύριου παγκρεατικού πόρου), τα οποία χαρακτηρίζονται από τμηματική ή διάχυτη διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου >5mm. Ανευρίσκονται συνήθως στην κεφαλή του αδένα και σπάνια, κατά περιπτώσεις μόνο, στην ουρά.

ii Branch type IPMNs (σε περιφερικούς κλάδους του συστήματος του παγκρεατικού πόρου), συχνότερα καλοήθη, παγκρεατικές κύστεις > 5mm σε διάμετρο που επικοινωνούν με τον κύριο παγκρεατικό πόρο.

iii Mixed type IPMNs (μεικτού τύπου), η πλειονότητα των οποίων εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος (60%), στο σώμα (16%) και στην ουρά του αδένα (24%).

Τα περισσότερα αν όχι όλα IPMNs των περιφερικών κλάδων είναι συνήθως καλοήθη, ενώ αυτά του κύριου παγκρεατικού πόρου και τα μεικτού τύπου αναδεικνύονται συχνότερα κακοήθη⁴.

4. ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΚΑΙ ΘΗΛΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ, ΘΗΛΩΔΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ, ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΟΙ

ΟΓΚΟΙ, ΟΓΚΟΙ FRANZ, ΟΓΚΟΙ HAMOUDI

Αποτελούν καλοήθεις ευμεγέθεις όγκους με καλή πρόγνωση, αλλά με επιθετικό δυναμικό τοπικής διήθησης και μετάστασης στο περιτόναιο, στο ήπαρ και στους περιτοχικούς λεμφαδένες. Εμφανίζονται κατά 90% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας περί τα 27 έτη και συσχετίζονται με την ανεύρεση προγεστερονικών υποδοχέων και τύπου β' οιστρογονικών υποδοχέων.

Οι κύστες εμπεριέχουν νεκρωτικά ράκη, αιματηρό περιεχόμενο και συσσωρεύσεις μακροφάγων.

Συχνότερα εκδηλώνονται με κοιλιακό άλγος (47%) και κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται ψηλαφητή μάζα περίπου στο 35% των ασθενών.

5. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (PanINs)

Τα PanINs αποτελούν καλοήθη νεοπλασμάτα, πρόδρομους του διηθητικού καρκινώματος του παγκρεατικού πόρου. Μικροσκοπικά παρατηρείται μετατροπή του επιθηλίου από κυβοειδές σε κυλινδρικό.

Τα PanINs ταξινομούνται σε:

PanIN-1A, τα οποία αντιστοιχούν σε βλεννώδη υπερτροφία με επίπεδα κυλινδρικά κύτταρα, βασικούς πυρήνες και άφθονη κυτταροπλασματική βλέννη.

PanIN-1B, τα οποία διαθέτουν τις ίδιες ενδοκυτταρικές αλλαγές με τα PanIN-1A, κι επιπροσθέτως οι αρχιτεκτονικές αλλαγές αφορούν σε θηλώδες, μικροθηλώδες επιθήλιο ή ψευδοστρωμάτωση αυτού.

PanIN2, τα οποία χαρακτηρίζονται από επίπεδο ή θηλώδες επιθήλιο, με μικρή ή μέτρια πυρηνική ατυπία.

PanIN3, τα οποία διαθέτουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος, παρουσιάζουν όλες τις ανωτέρω αλλαγές αλλά και βαριά πυρηνική ατυπία.

6. ΛΕΜΦΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΚΥΣΤΗ (LEC)

Τα LEC αποτελούν καλοήθεις ασυμπτωματικούς κυστικούς σχηματισμούς μεσαίου μεγέθους, και συνήθως αποτελούν τυχαίο εύρημα με συνηθέστερη εμφάνιση στους άνδρες στην 6η με 7η δεκαετία ζωής. Το περιεχόμενο των κύστεων ποικίλει από ορώδες έως τυρώδες, ανάλογα με την ποσότητα κερατίνης και χοληστερόλης και περιβάλλονται από λεπτό ινώδη δακτύλιο.

7. ΜΗ ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΗ ΒΛΕΝΝΩΔΗΣ ΚΥΣΤΗ (NMC)

Τα NMC αποτελούν μικρού μεγέθους, περίπου 2cm, βλεννώδεις κύστες με απουσία δυσπλαστικών χαρακτηριστικών, οι οποίες δύσκολα διακρίνονται από τις συνηθεις βλεννώδεις κύστες. Διαθέτουν απλό κυλινδρικό βλεννώδες επιθήλιο του τύπου του παγκρέατος και των χοληφόρων χωρίς δυσπλασία, στρωματικό ιστό όμοιο με

τον ωθηκικό, ή θηλώδεις προσεκβολές.

8. ΑΜΑΡΤΩΜΑ

Το αμάρτωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο (<1%), με κύρια εντόπιση την κεφαλή του παγκρέατος. Μικροσκοπικά διαπιστώνεται υπερανάπτυξη των κύτταρων και του ιστού του παγκρέατος. Κριτήρια διάγνωσης αποτελούν η παρουσία μάζας με ομαλά και σαφή όρια, η απουσία νησιδίων του Langerhans και η αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του παρεγχύματος.

9. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Προέλευση από τα νησίδια του Langerhans⁵

i. Ινσουλίνωμα

Το ινσουλινώμα αποτελούν το 60% των ενδοκρινικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος. Αποτελούν καλοήθη νεοπλασμάτα με εξαιρετική πρόγνωση, εκτός από 10% τα οποία έχουν ήδη παρουσιάσει λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις

Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται με την τριάδα του Whipple ή το σύνδρομο του ινσουλινώματος:

- συμπτώματα υπογλυκαιμίας, όταν το άτομο είναι νηστικό ή κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή κόπωσης
- πτώση του επιπέδου της γλυκόζης στον ορό σε επίπεδα κάτω του 50 mg/dl κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας
- ύφεση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, αν χορηγηθεί εξωγενής γλυκόζη

Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την εντόπιση του ινσουλινώματος.

ii. Γαστρίνωμα

Το γαστρίνωμα εντοπίζεται στο "τρίγωνο του γαστρινώματος", το οποίο οριοθετείται μεταξύ του αυχένα του παγκρέατος, κάτω γόνατος του δωδεκαδακτύλου και κυστικού πόρου της χοληδόχου κύστης.

Το κλινικό σύνδρομο του γαστρινώματος οφείλεται στην υπερέκκριση γαστρίνης και ονομάζεται σύνδρομο Zollinger Ellison.

Κλινικά εκδηλώνεται με τη δημιουργία ελκών ανωτέρου πεπτικού, με τη συνεχή εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων και με συμπτώματα οισοφαγίτιδας, λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Η τεκμηρίωση της διάγνωσης γίνεται με τη μέτρηση των επιπέδων γαστρίνης στον όρο του αίματος μετά από νηστεία.

iii. Γλυκαγονώμα

Τα γλυκαγονώματα είναι όγκοι συνήθως μεγέθους >4cm και το 60-70% αυτών είναι κακοήθεις.

Η κλινική εικόνα του γλυκαγονώματος είναι η εκδήλωση διαβήτη, τυπικό μεταναστευτικό δερματικό εξάνθημα,

γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αίσθημα καταβολής και αδυναμίας, απώλεια βάρους, επεισόδια εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων.

Η τεκμηρίωση της διάγνωσης γίνεται με τον προσδιορισμό του επιπέδου του γλυκαγόνου στον ορό του αίματος (υπερβαίνει τα 1000 pg/ml).

iv. Βίωμα (ή και σύνδρομο WDHA)

Το βίωμα αποτελεί σπάνιο όγκο, μεγέθους >3cm, με υψηλή πιθανότητα κακοήθειας και συχνότερη εντόπιση την ουρά του παγκρέατος. Σε 10% των περιπτώσεων ενδέχεται να βρεθούν εξωπαγκρεατικές εστίες.

Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται με συνεχείς (έως και 10 lit την ημέρα) διαρροϊκές κενώσεις, οι οποίες είναι ανώδυνες, άοσμες και δεν επηρεάζονται από το πρόγραμμα σίτισης του ασθενούς.

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με αξονική τομογραφία και με τον προσδιορισμό του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (VIP) στον ορό του αίματος.

v. Ορμονικώς μη δραστικά ενδοκρινικά νεοπλάσματα

Αφορά σε κλινικό όρο καθώς συχνά αποτελούν ασυμπτωματικά νεοπλάσματα, μέχρι να αυξηθούν οι διαστάσεις τους και να προκαλέσουν συμπτωματολογία. Κατά κύριο λόγο αποτελούν τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο. Ενδέχεται να παράγουν ορμόνες όπως το παγκρεατικό πεπτιδίο, η νευροτενσίνη και η καλσιτονίνη.

vi. Ψευδοόγκοι

Οι ψευδοόγκοι παρατηρούνται ως αποτέλεσμα χρόνιων φλεγμονωδών και ουλοποιημένων εξεργασιών.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση των καλοήθων και δυνητικώς κακοήθων νεοπλασιών του παγκρέατος βασίζεται κυρίως σε απεικονιστικές μεθόδους.

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα αποτελεί αρχική αξιολόγηση της πιθανής ύπαρξης παθολογίας στο πάγκρεας, αλλά η πλήρης εκτίμηση του παγκρέατος είναι συχνά δύσκολη, λόγω της ύπαρξης αέρα στο υπερκείμενο τμήμα του εντέρου.

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτελεί εξέταση εκλογής για τις βλάβες του παγκρέατος, όχι μόνο για την αρχική ανίχνευση αλλά και για το χαρακτηρισμό τέτοιων βλαβών, μέσω της απεικόνισης επασβέστωσης του τοιχώματος της κύστης, παρουσίας διαφραγμάτων, τοιχωματικών οζιδίων και ευρημάτων που υποδεικνύουν παγκρεατίτιδα⁶.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) πλεονεκτεί στην αξιολόγηση των μορφολογικών στοιχείων της κύστης και πιθανόν την ανάδειξη επικοινωνίας μεταξύ κύστης και παγκρεατικού πόρου. Η μαγνητική χολαγγογραφία (MRCP) μπορεί επαρκώς να αναδείξει το βαθμό της διάτασης του πόρου, το μέγεθος των τοιχωματικών οζιδίων και την ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ του πόρου και της

κύστης⁷. Η διάγνωση μιας παγκρεατικής ψευδοκύστης εξαρτάται από το ιστορικό και τα σχετικά με την υποκείμενη νόσο απεικονιστικά ευρήματα του παγκρέατος.

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) δίνει τη δυνατότητα λεπτομερέστερης εικόνας της μορφολογίας του παγκρέατος, σε σχέση με την αξονική και μαγνητική τομογραφία. Το επεμβατικό EUS παρέχει εκτός από την υψηλής ποιότητας απεικόνιση του παγκρέατος και τη δυνατότητα λήψης υλικού με λεπτή βελόνη (FNA). Διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται κατά την εξέταση με EUS αποτελούν το μέγεθος του νεοπλάσματος, η θέση και η σχέση του με τα αγγεία και τον παγκρεατικό πόρο, το πάχος του τοιχώματος της κύστης, η παρουσία θηλωδών προσεκβολών και διαφραγμάτων, η σχέση συμπαγούς και κυστικού μέρους και το περιεχόμενο της κύστης⁸. Η βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις που χρειάζεται ιστολογική ή κυτταρολογική ταυτοποίηση του όγκου. Τέλος η διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων βασίζεται κυρίως σε ακριβείς αιματολογικές μετρήσεις των αντίστοιχων ορμονών.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των καλοήθων και δυνητικώς κακοήθων όγκων του παγκρέατος είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική, λόγω της ιδιαίτερης βιολογικής τους συμπεριφοράς⁹.

Τα **ορώδη κυστικά νεοπλάσματα (SCNs)** αντιμετωπίζονται χειρουργικά μόνο όταν υπάρχουν οι απαραίτητες ενδείξεις οι οποίες είναι: Η παρουσία συμπτωμάτων, το μέγεθος του SCN > 4 cm και η αβεβαιότητα της ιστολογικής φύσης της βλάβης.

Όσον αφορά στα **βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCNs)** λόγω του ότι η κακοήθης εξαλλαγή τους είναι πολύ πιο συχνή απ' ό,τι στα ορώδη, πρέπει να αντιμετωπίζονται κατ' εξοχήν χειρουργικά. Η συντηρητική αντιμετώπιση συνίσταται σε τακτική παρακολούθηση, εφόσον πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις οι οποίες είναι: Το μικρό μέγεθος (<3εκ), η απουσία τοιχωματικών οζιδίων, η απουσία διάτασης του κοινού χοληδόχου πόρου και του παγκρεατικού πόρου, η απουσία περιπαγκρεατικής λεμφαδενοπάθειας και η συνέπεια και άριστη συνεργασία του ασθενούς κατά τα τακτά follow-up¹⁰. Για τους ασθενείς, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι ή αρνούνται τη χειρουργική παρέμβαση, συστήνεται η ενδοσκοπική αφαίρεση της κύστης καθοδηγούμενη από υπερήχους.

Τα **θηλώδη ενδοπορικά βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMNs)**: Καθώς τα IPMN-LGD, παρουσιάζουν πολύ χαμηλή συχνότητα υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή, σύγχρονες απόψεις υποστηρίζουν ότι ολοένα αυξανόμενος αριθμός ασθενών μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με στενό follow up και να μην υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, λόγω της επεμβατικής φύσης της χειρουργικής αντιμετώπισης και της συχνότητας των

μετεγχειρητικών επιπλοκών. Σε συσχέτιση με την μορφολογική ταξινόμηση των IPMNs, τα MD (main duct type) IPMN είναι HGD/διηθητικά IPMC σε συχνότητα έως 90% και έτσι η θεραπευτική χειρουργική αφαίρεση είναι κοινώς αποδεκτή. Αντίθετα στα BD/mixed type IPMNs η πιθανότητα για HGD/διηθητικά IPMC είναι εκσεσημασμένα πιο χαμηλή, οπότε πρέπει να ληφθούν υπόψη και προγνωστικοί παράγοντες.

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ως απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση τις: Θετική κυτταρολογική εξέταση, ύπαρξη συμπαγούς μάζας, ίκτερο συσχετιζόμενο με τον όγκο, τοιχωματικά οζίδια με πρόσληψη σκιαγραφικού διαμέτρου ≥ 5 mm και κύριο παγκρεατικό πόρο ≥ 10 mm. Προτείνεται χειρουργική αντιμετώπιση επίσης σε ασθενείς χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες και 1 ή περισσότερες σχετικές ενδείξεις, σε ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες και 2 ή περισσότερες σχετικές ενδείξεις από τις παρακάτω: Ρυθμό αύξησης ≥ 5 mm/έτος, αυξημένα επίπεδα ορού CA 19-9, κύριο παγκρεατικό πόρο 5-9.9 mm, κύστη διαμέτρου ≥ 40 mm, εμφάνιση ΣΔ, οξεία παγκρεατίτιδα οφειλόμενη στο IPMN, τοιχωματικά οζίδια με πρόσληψη σκιαγραφικού διαμέτρου < 5 mm. Έρευνες αναφέρουν τη δυνατότητα εκπαρήνισης των IPMNs, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών και μείωσης της πιθανότητας ενδοκρινούς/εξωκρινούς ανεπάρκειας, τονίζοντας όμως τον κίνδυνο ρήξης των κύστεων κατά την επέμβαση με απότοκο την περιτοναϊκή διασπορά. Επίσης, η εκπαρήνιση των IPMNs συχνά συνδέεται με μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως το παγκρεατικό συρίγγιο. Για τα μη διηθητικά IPMNs με εντόπιση στο σώμα του παγκρέατος, προτείνεται από πολλούς ερευνητές η κεντρική παγκρεατεκτομή σε σχέση με την περιφερική. Πρόσφατα δεδομένα συστήνουν τη λαπαροσκοπική ή ρομποτική παγκρεατεκτομή ως ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους.

Οι **συμπαγείς και θηλώδεις όγκοι, οι θηλώδεις κυστικοί όγκοι, οι συμπαγείς κυστικοί όγκοι, οι όγκοι Franz και οι όγκοι Hamoudi** λόγω της πιθανότητας εξαλλαγής σε κακοήθεια ή τοπικής διήθησης πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετικότητα. Η χειρουργική αφαίρεση τους είναι η αντιμετώπιση εκλογής και κατά κανόνα οδηγεί στην ίαση με 10ετή επιβίωση σε ποσοστό περίπου 100%. Η αφαίρεση τους λαπαροσκοπικά, παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης. Η εκπαρήνιση από έμπειρους χειρουργούς, μπορεί να προταθεί ως αντιμετώπιση για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, προς αποφυγή μίας επέμβασης Whipple. Παρ' όλα αυτά, τα πλεονεκτήματα της εκπαρήνισης έναντι της τυπικής χειρουργικής αφαίρεσης είναι αβέβαια. Η δυνατότητα διατήρησης του σπληνός είναι συνήθως χαμηλή, λόγω πιθανής τρώσης των σπληνικών αγγείων, καθώς και αυξημένης πιθανότητας διασποράς των κακοήθων κυττάρων στον σπλήνα. Ο ρόλος της συμπληρωμα-

τικής θεραπείας (χημειοθεραπεία και ακτινο-χημειοθεραπεία) είναι ακόμη ασαφής¹¹.

Τα **PanINs** δεδομένου του χαμηλού ρυθμού εξαλλαγής τους (πχ PanIN-3) και της μετεγχειρητικής επιβίωσης των ασθενών που διαγιγνώσκονται με PanIN (από 17 μήνες έως και 29 χρόνια), η μερική παγκρεατεκτομή ενδείκνυται ως χειρουργική αντιμετώπιση με μικρή πιθανότητα υποτροπών. Η ανεύρεσή τους σε πρώιμα στάδια επιτρέπει την ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσέγγιση.

Στα **LEC** σε περίπτωση που τεθεί η διάγνωση με FNA, η κύστη δε χρήζει εκτομής. Η χειρουργική αφαίρεση ενδείκνυται είτε σε συμπτωματικούς ασθενείς, είτε όταν η πιθανότητα κακοήθειας δεν μπορεί να αποκλεισθεί¹².

Στο **αμάρτωμα** συνιστάται η παγκρεατεκτομή, λόγω του κινδύνου απόφραξης των χοληφόρων ή αιμορραγίας¹³.

Όσο αφορά τους **νευροενδοκρινείς όγκους (NETs)** οι επιλογές για αντιμετώπιση τους είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική. Είναι γενικά παραδεκτό πως νευροενδοκρινείς όγκοι παγκρέατος με μέγεθος > 2 εκ, ορμονικά λειτουργικοί, συμπτωματικοί και που προκαλούν διάταση του παγκρεατικού πόρου πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά¹⁴.

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος διαδραματίζει η σωματοστατίνη και τα ανάλογα της όπως η οκτρεοτίδη, έτσι ώστε να ελεγχθούν οι ορμονικές μεταβολές που προκαλεί ένας λειτουργικός νευροενδοκρινικός όγκος. Σε όγκους που δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει: Χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, χρήση ραδιοσυχνότητας (γλυκαγόνη/ινσουλίνωμα) και βαγοτομή (γαστρίνωμα)¹⁵.

Γενικά, η επιλογή συγκεκριμένης χειρουργικής προσέγγισης εξαρτάται από την εντόπιση και το μέγεθος της βλάβης, καθώς και από την συμμετοχή των πέριξ ιστών. Έτσι, μεγάλες βλάβες στην κεφαλή του παγκρέατος ή βλάβες που εμπλέκουν τον σπλήνα μπορούν να αντιμετωπιστούν με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple), περιφερική παγκρεατεκτομή ή και σπληνεκτομή. Αντίθετα, μικρότερες, καλά αφορισμένες βλάβες, μπορούν να αντιμετωπιστούν με εκπαρήνιση ή παροχέτευση.

Συμπέρασμα

Τα καλοήθη και δυνητικώς κακοήθη νεοπλασμάτα του παγκρέατος αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, λόγω της σπανιότητας εμφάνισης τους και την έλλειψη εμπειρίας, όσον αφορά στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση τους, λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών εν συγκρίσει με τους κακοήθεις παγκρεατικούς όγκους, τους οποίους ο κλινικός ιατρός καλείται να αντιμετωπίσει σε καθημερινή βάση. Τα εν λόγω νεοπλασμάτα, δύναται να παραμείνουν ασυμπτωματικά ή να παρουσιάσουν εκδήλωση ποικίλης συμπτωματολογίας, αναλόγως του

είδους, της εντόπισης και του μεγέθους τους. Η κλινική εικόνα του ασθενούς, τα εργαστηριακά, απεικονιστικά και κυτταρολογικά ευρήματα αποτελούν την κατεύθυνση ως προς την ακριβή διάγνωση κι ορθή εκλογή αντιμετώπισης, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Συμπερασματικά, απαραίτητη κρίνεται η περαιτέρω βελτίωση των διαγνωστικών μέσων για την επίτευξη έγκαιρης ανίχνευσης των δυνητικώς κακοήθων νεοπλασμάτων, με απώτερο στόχο τον σαφή προσδιορισμό των κριτηρίων παρακολούθησης, του χρονικού σημείου και του είδους της χειρουργικής παρέμβασης καθώς και των συμπληρωματικών θεραπειών.

15. National cancer institute. <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pnet-treatment-pdq>

Βιβλιογραφία

1. Basturk O, Askan G. Benign tumors and tumor-like lesions of the pancreas. *Surg Pathol Clin.* 2016;9(4):619-641.
2. Zamboni G, Kloepffel G, Longnecker D.S, Adler G, Hruban R.H. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Aaltonen, LA, Hamilton, SR (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000:234
3. Pagliari D, Saviano A, Serricchio M.L, Dal Lago A.A, Brizi M.G, Lanza F et al. Attili, Uptodate in the assessment and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(12):2858-2874
4. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillio, Hawes RH et al. Primary Cystic Neoplasms of the Pancreas: Neoplastic Disorders of Emerging Importance—Current State-of-the-Art and Unanswered Questions. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(3):417-28.
5. Βώρος Κ.Δ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισσιανού. 2010.
6. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239(5): 651-7.
7. Ng DZ, Goh BK, Tham EH, Young SM, Ooi LL. Cystic Neoplasms of the Pancreas: Current Diagnostic Modalities and Management. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(3):251-9.
8. Sey MS, Teagarden S, Settles D, McGreevy K, Coté GA, Sherman S et al. Prospective Cross-Sectional Study of the Prevalence of Incidental Pancreatic Cysts During Routine Outpatient Endoscopic Ultrasound. *Pancreas* 2015;44(7):1130-3.
9. Seiko Hirono, Hiroki Yamaue. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today.* 2020;50(1):50-55.
10. William R. Brugge Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6 (4):375-388.
11. Beger H. G, Poch B, Vasilescu C. Benign cystic neoplasm and endocrine tumours of the pancreas-When and how to operate – An overview. *International Journal Of Surgery.* 2014;12(6):606-614.
12. Arumugam P, Fletcher N, Kyriakides C, Mears L, Kocher HM. Lymphoepithelial Cyst of the Pancreas. *Case Rep Gastroenterol.* 2016;10(1):181-192.
13. Jianwei Z, Hui W, Xiaolong T, Qinglong J, Chengfeng W. Pancreatic hamartoma, a rare benign disease of the pancreas: A case report. *Oncol Lett.* 2016;11 (6): 3925-3928.
14. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pedezoli P. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *JOP.* 2006;7(1):150-6.

Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου- γλυκόζης 2

Θεοδώρα Β. Λούφα¹, Δημήτριος Παππάς¹, Γεώργιος Βαρσάμης², Αλεξάνδρα Κωνσταντινίου¹,
Αικατερίνη Μαραγκού¹, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος¹, Αιμιλία Λαζάρου¹, Αικατερίνη Κουτσή¹, Χένια
Ποιμενίδη¹, Κλάρα Ίσσου¹, Ανθούλα Ευσταθιάδου¹, Θωμαΐς Καλογήρου¹, Αθανάσιος Φόρτης¹

¹Β Παθολογικό Τμήμα & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

²Κέντρο Υγείας Βάρης

Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2

Th. V. Loufa¹, D. Pappas¹, G. Varsamis², A.Konstadinou¹, Ai. Maragou¹, F-G. Ramfos¹,
Ai. Lazarou¹, Ai. Koutsi¹, X. Pimenidi¹, K. Issou¹, A. Efstathiadou¹, Th. Kalogirou¹, At. Fortis¹

¹2st Dept. of Internal Medicine & Outpatient Diabetes Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Health Center Varis

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λούφα

Λυκούργου - 34

Καλλιθέα ΤΚ.17676

email: atloufa@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2 (ΣΔτ2) είναι γνωστόν ότι λαμβάνει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Η εκτιμώμενη συνολική επίπτωση στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 14,35% κατά τα έτη 2011-2012 και του προδιαβήτη 38%, υποδεικνύοντας την σοβαρότητα του φορτίου της νόσου. Ποσοστό 50% των διαβητικών ασθενών θα καταλήξουν από καρδιαγγειακά συμβάματα και πάνω από 40% θα εμφανίσουν χρόνια νεφρική νόσος. Ο ΣΔτ2 είναι εξελισσόμενη νόσος που απαιτεί πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων για να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος. Ωστόσο παρά τις υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές το ποσοστό των ασθενών με ΣΔτ2 το οποίο επιτυγχάνει τους θεραπευτικούς στόχους είναι μικρό καθιστώντας αναγκαίες νέες κατηγορίες φαρμάκων που να στοχεύουν στις

παθογενετικές διαταραχές του ΣΔτ2.

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης 2 του εγγύς σωληναρίου (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) είναι μια νεότερα αντιδιαβητική κατηγορία φαρμάκων που έχουν ως μηχανισμό δράσης να μειώνουν την υπεργλυκαιμία χωρίς την παρέμβαση της ινσουλίνης. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στον μηχανισμό δράσης τους, στις ενδείξεις χορήγησης, στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στα καρδιαγγειακά οφέλη, στην επίδρασή τους στην νεφρική λειτουργία και άλλα πιθανά μεταβολικά πλεονεκτήματα.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2, θεραπεία, συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2, αναστολείς.

ABSTRACT

Type 2 diabetes, it is known, has attained the status of a global pandemic. 50% of diabetic's patients will end up with cardiovascular events and over 40% will develop chronic kidney disease. T2DM is an progressive disease that requires multiple classes of drugs to achieve the glycemic goal. However, despite existing antidiabetic treatments, the proportion of patient's with T2DM achieving therapeutics targets is small, necessitating new classes of drugs that target pathogenic disorders of T2DM. Sodium-glucose cotransporter inhibitors

2 are a newer antidiabetic class of drugs which have a mechanism of action to reduction hyperglycemia without insulin intervention.

In this review we will discuss about their mechanism of action, indications for administration, side effect, cardiovascular benefits, their effect on renal function and other potential metabolic benefits.

Key words: diabetes mellitus type 2; therapy; sodium-glucose cotransporter 2; inhibitors

Εισαγωγή

Το 2013, σύμφωνα με τον IDF (International Diabetes Federation), 382 εκατομμύρια είχαν διαβήτη και αυτό το νούμερο εκτοξεύεται στα 592 εκατομμύρια το 2035. Το ετήσιο συνολικό οικονομικό κόστος παγκοσμίως για τον ΣΔτ2 εκτιμάται ότι είναι 825 δισεκατομμύρια και είναι η κύρια αιτία της καρδιαγγειακής και της τελικής νεφρικής νόσου^{1,2}.

Για δεκάδες ετών, οι θεραπείες για τον ΣΔτ2 κυρίως στόχευαν στην μείωση της γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων με την υπόθεση ότι εντατική στρατηγική μείωσης της γλυκόζης θα οδηγούσε σε μείωση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Αυτή η προσέγγιση άλλαξε με τα αποτελέσματα καρδιαγγειακών μελετών όπως η ACCORD-(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), η ADVANCE-(Action in Diabetes and Vascular Disease) και η VADT-(Veterans Affairs Diabetes Trial) οι οποίες δεν κατέδειξαν σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔτ2. Ακόμα μεταanalύσεις αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι μερικές θεραπευτικές στρατηγικές μπορεί ακόμα να είναι βλαβερές εξ αιτίας σημαντικών ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως η υπογλυκαιμία και η αύξηση του σωματικού βάρους.

Πολλαπλές κατηγορίες φαρμάκων είναι σήμερα διαθέσιμες για την θεραπεία του ΣΔτ2 (ινσουλίνη, μετφορμίνη, σουλφονουλορίες, γλιταζόνες, DPP-4 αναστολείς, αγωνιστές υποδοχέων GLP-1). Παρ' όλα αυτά, σημαντικές παρενέργειες περιορίζουν την χρήση τους σχετικά με το καρδιαγγειακό όφελος και μερικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας^{3,4}.

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης του εγγύς σωληναρίου-2 (Sodium Glucose Co-Transporter -2 Inhibitors -SGLT2i) στηρίζονται στην θεραπευτική στρατηγική να μειώνουν το φορτίο γλυκόζης στο αίμα, εκκρίνοντας την διηθούμενη γλυκόζη από τους νεφρούς στα ούρα και παρεμποδίζοντας την πρόσληψη της γλυκόζης διαίτης από το έντερο. Αυτή η νέα κατηγορία φαρμάκων αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τον πληθυσμό με υψηλό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε

διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς όπως επίσης για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και με μη-αλκοολική λιπώδη στεατοηπατίτιδα^{5,6}.

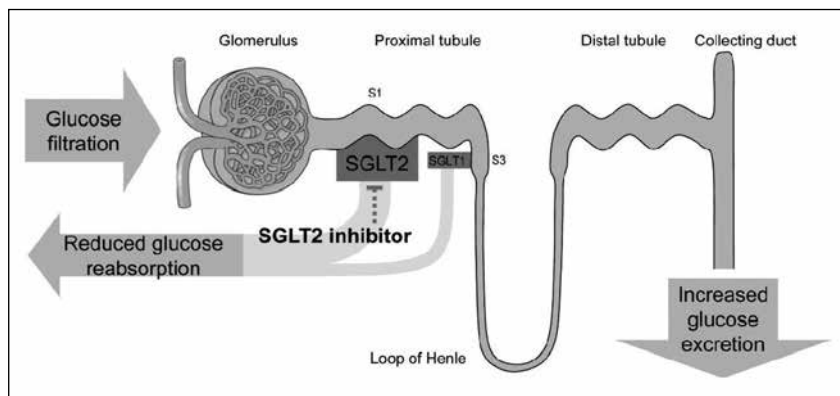
1. Μηχανισμός δράσης

Η γλυκόζη διηθείται στα νεφρικά σπειράματα καθημερινά σε ποσότητα 180gr και επαναρροφάται μαζί με νάτριο στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο. Αυτό επιτυγχάνεται με την βοήθεια παθητικών μεταφορέων γλυκόζης και με τους ενεργείς συμμεταφορείς SGLT2. Η ποσότητα της εναπομείνουσας γλυκόζης γίνεται δια μέσου του συστήματος των μεταφορέων SGLT1 που εδράζουν στο ευθύ τμήμα του κατιόντος εγγύς σωληναρίου και συμμετέχουν ολιγότερο από 10% στην επαναρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης. Με τους αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων αναστέλλεται η δράση της πρωτεΐνης στους νεφρούς του συμμεταφορέα νατρίου - γλυκόζης η οποία καλείται υπότυπος 2. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα να μη συσσωρεύεται και να αποβάλλεται με τα ούρα. Οι SGLT1 πρωτεΐνες εκφράζονται και στο λεπτό έντερο (εικ.1).

Ο πρώτος αναστολέας SGLT2 ήταν η φλοριζίν που ανακαλύφθηκε το έτος 1835 από τον φλοιό των ριζών, φύλλων, βλαστών και φρούτων των δένδρων που παράγουν μήλα από Γάλλους χημικούς. Σύντομα ανευρέθη ότι αυξάνει την έκκριση της γλυκόζης στα ούρα στους υγιείς. Λόγω της μη εκλεκτικής φύσης της προκαλούσε σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα. Βάσει του μορίου φλοριζίνης οι ερευνητές ανέπτυξαν από του στόματος ειδικούς αναστολείς του SGLT2 και SGLT1 για να αποφύγουν τις γαστρεντερικές παρενέργειες και που να έχουν αντιδιαβητική δράση⁷. Λόγω του μηχανισμού δράσης ο κίνδυνος για υπογλυκαιμίες είναι πολύ μικρός αφού δεν επηρεάζεται η παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας⁸.

Οι αναστολείς που κυκλοφορούν και είναι εγκεκριμένοι από τον FDA (Food and Drug Administration) είναι τρεις και είναι:

• Empagliflozin-Jardiance



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης των SGLT2 αναστολέων στην θεραπεία του ΣΔτ2. Glomerulus=σπείραμα, Glucose filtration=Διήθηση γλυκόζης, Reduced glucose reabsorption=μειωμένη επαναρρόφηση γλυκόζης, SGLT2=Sodium Glucose Co-Transporter-2=Συμμεταφορέας Νατρίου-Γλυκόζης -2, Proximal Tubule=Εγγύς σωληνάριο, Distal Tubule=Άπω σωληνάριο, Loop Henle=Αγκύλη Henle Collecting Duct=Αθροιστικό σωληνάριο, Increased glucose excretion=Αυξημένη έκκριση γλυκόζης.

Ανακτηθέν: Robert G Moses, Stephen Colagjuri, Carol Pollock. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes AMJ 2014;7 :405–415

- Dapagliflozin- Forxiga (ΗΠΑ-Farxiga)
- Canagliflozin- Invokana

Η empagliflozin έχει την μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2. Υπάρχουν και άλλες ίδιες χημικές ενώσεις υπό επεξεργασία όπως η "ertugliflozin" και μόνο στην Ιαπωνία η "Ipragliflozin", "Luseogliflozin" και "tocogliflozin" που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στο προσεχές μέλλον⁹.

2. Δράση αναστολέων SGLT2

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν χρήσιμη επιλογή στους παχύσαρκους, όπου είναι επιθυμητή η απώλεια βάρους. Έχει αναφερθεί από κλινικές μελέτες ότι μπορεί να προκύψει σε διάστημα 18-104 εβδομάδων απώλεια βάρους 1 έως 4 κιλά και έχει υποστηριχθεί ότι οφείλεται σε μείωση του όγκου πλάσματος, αλλά έχει καταδειχθεί ότι 2/3 του απολεσθέντος βάρους έχει χαθεί από τον λιπώδη ιστό ιδίως από τον κοιλιακό λιπώδη ιστό^{10,11}. Σε περίπτωση σύγχρονης χορήγησης με ινσουλίνη μπορεί να εξασθενήσει την πρόσληψη βάρους.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς ασθενείς θεωρείται ότι οφείλεται στην διουρητική δράση και στην ελάττωση του όγκου πλάσματος αλλά είναι αποδεκτή και η ανασταλτική τους δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Λόγω της ωσμωτικής διούρησης μπορεί να επέλθει μείωση του όγκου πλάσματος με αποτέλεσμα αύξηση της ουρίας του αίματος, αίσθημα δίψας και ορθοστατική υπόταση αλλά το ποσοστό αυτών των ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι μικρό (<3%). Επιπλέον μπορεί να αυξήσουν την HDL-C και την LDL-C, ο λόγος που αυξάνεται η LDL-C είναι άγνωστος. Επίσης προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του ουρικού οξέος επι-

φέροντας ουρικοζουρία, για τον μηχανισμό της οποίας χρειάζονται μελλοντικές μελέτες^{12,13}.

Έλεγχος γλυκόζης: Σε μια μετα-ανάλυση καταδείχθηκε μείωση της HbA1c στις 24 εβδομάδες και της γλυκόζης νηστείας¹⁴. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη 1.450 ασθενών η μείωση της HbA1c που επιτεύχθηκε με την καναγλιφλοζίνη 100mg ήταν 0,65%, με την καναγλιφλοζίνη 300mg ήταν 0,74%¹⁵. Η νταπαγλιφλοζίνη όταν προσετέθει σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη και σουλφονουλουρία μειώθηκε η HbA1c κατά -0,86% στις 24 εβδομάδες¹⁶.

Η εμπαγλιφλοζίνη σε διάστημα 78 εβδομάδων σε μελέτη τυχαίοποιημένη διπλή -τυφλή κατέδειξε μείωση της HbA1c κατά -0,5±0,1% με 10mg ενώ με 25mg κατά -0,6±0,116. Η χαμηλή τιμή γλυκόζης και η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την χρήση των SGLT2 βελτιώνει την λειτουργία των β-κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔτ2 με αποτέλεσμα περαιτέρω βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου^{3,17}.

3. Ανεπιθύμητες παρενέργειες

Ουρογεννητικές λοιμώξεις είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Συνήθεις λοιμώξεις συμπεριλαμβάνουν αιδοιοκολπίτιδες στις γυναίκες όπως επίσης βαλανίτιδες και βαλανοποσθιτιδες στους άνδρες. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων είναι 2πλάσιες φορές στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφορά με μεταξύ των τριών SGLT2. Οι λοιμώξεις μπορεί να προληφθούν με την δέουσα υγιεινή και με την χρήση αντιμυκητιασικής θεραπείας. Οι λοιμώξεις προκαλούνται από την αυξημένη έκκριση της γλυκόζης^{18,19}.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αναφέρεται από μελέτες ότι έχουν μικρότερη αύξηση συγκριτικά με τις λοιμώξεις γεννητικών οργάνων αλλά σαφώς υποστηρίζεται η αύξηση των αυτών σε ασθενείς που ελάμβαναν SGLT2²⁰⁻²². Πάντως, σε μια πρόσφατη μεταανάλυση 50.880 ασθενών πασχόντων από ΣΔτ2 που δημοσιεύτηκε το 2018 δεν καταδείχθηκε αύξηση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συγκρινόμενο το αποτέλεσμα μεταξύ των τριών SGLT2 και placebo²³.

Τον Μάιο του 2015 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) εξέδωσε οδηγίες για τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης διαβητικής κετοοξέωσης με την χρήση των SGLT2. Πιθανοί μηχανισμοί είναι ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα τα οποία ακολουθούν το ερέθισμα της γλυκόζης μειώνονται με την χρήση SGLT2 ενώ η γλυκαγόνη πλάσματος αυξάνεται. Η σχετική υποϊνσουλιναιμία δεν παρεμποδίζει την αναστολή της λιπόλυσης με αποτέλεσμα αυξημένη ποσότητα ελευθέρων λιπαρών οξέων να εισέρχονται στην κυκλοφορία. Σε κατάσταση νηστείας και με χαμηλή ινσουλίνη η περίσσεια ποσότητα των ελευθέρων λιπαρών οξέων οδηγεί στην κετογένεση. Οι περιπτώσεις που αναφέρουν διαβητική κετοοξέωση (ΔΚΟ) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν SGLT2 αυξάνουν, οδηγώντας τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς να εκδίδουν ενημέρωση με την πιθανότητα πρόκλησης (ΔΚΟ) εξ' αιτίας της αναφερόμενης δράσης, όπου λόγω απουσίας έκδηλης υπεργλυκαιμίας μπορεί να διαλάβει η υπάρχουσα ΔΚΟ²⁴. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 που έχουν χαμηλό C-πεπτιδίο έχουν υψηλότερο δείκτη κινδύνου ΔΚΟ²⁵. Αναφέρεται ότι ασθενείς που αναπτύσσουν ΔΚΟ, έχουν εκτεθεί σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις, όπως χειρουργική επέμβαση (Stress)²⁵. Δεν πρέπει πάντως η επαγρύπνηση για την ΔΚΟ να περιορίζεται σε υποπληθυσμό με συννοσηρότητες γιατί μπορεί να προκύψει ανά πάσα στιγμή κατά την διάρκεια χρήσης των SGLT2²⁶⁻²⁸.

Διάφορες μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν ότι οι SGLT2 αλλοιώνουν την ομοιοστασία φωσφόρου και ασβεστίου και μπορεί να προκαλέσουν κατάγματα οστών²⁹⁻³¹.

Η πιθανότητα ακρωτηριασμού κάτω άκρου με την χρήση των SGLT2 έχει μεγάλη ετερογένεια. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος έχει συσχετισθεί με την λήψη της καναγλιφλοζίνης³². Όσον αφορά την γάγγραινα Fournier έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στην μελέτη Declare-Timi 58 με την λήψη νταπαγλιφλοζίνης³³.

4. Καρδιαγγειακά οφέλη

Παγκοσμίως περίπου 422 εκατομμύρια των ενηλίκων έπασχαν από διαβήτη το 2014 σε σύγκριση με τα 108 εκατομμύρια το 1980. Η συνολική επίπτωση του διαβήτη έχει σχεδόν διπλασιασθεί από το 1980 ανοδικά από 4,7% στο 8,5% στο πληθυσμό των ενηλίκων και μεταξύ

αυτών σε ποσοστό πάνω από 50% η θνητότητα είναι από καρδιαγγειακά νοσήματα^{34,35}.

Η ύπαρξη του διαβήτη 2πλασιάζει έως 5πλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και 60%-80% αυξάνει η πιθανότητα της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς που έχει επιβεβαιωθεί καρδιακή ανεπάρκεια^{36,37}.

Παρ' όλο που η παρέμβαση στον τρόπο ζωής είναι το κλειδί του πρώτου βήματος στην θεραπευτική διαχείριση του διαβήτη το πλείστον των διαβητικών ασθενών τελικά θα χρειασθούν φαρμακευτική αγωγή. Πριν το τέλος του 1950 οπότε θεσπίσθηκαν και τα διουρητικά μόνο η ινσουλίνη και οι σουλφονουλορίες ήταν διαθέσιμες. Από το 1980 και μετά η μετφορμίνη ήταν η πρώτη επιλογή υπογλυκαιμικού δισκίου για τον διαβήτη τύπου 2 εκτός των περιπτώσεων ασθενών πασχόντων από νεφρική ή ηπατική νόσο³⁸.

Η αντιδιαβητική αγωγή συχνά έχει επιβλαβείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι θειαζολιδίνες συσχετίζονται με οίδημα, νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακή θνητότητα σε ορισμένο υποσύνολο ασθενών^{39,40}.

Οι σουλφονουλορίες συνδέονται με υπογλυκαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο⁴¹. Από το 2008, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) των Η.Π.Α και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicine Agency-EMA) συνέστησαν ότι όλα τα αντιδιαβητικά δισκία που θα κυκλοφορούν στο εξής πρέπει να αποδεικνύουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια.

Η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας ήταν η EMPA-REG OUTCOME στην οποία οι δύο δόσεις (empagliflozin 10mg-20mg) συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (38% μείωση του σχετικού κινδύνου), των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια (35% μείωση του σχετικού κινδύνου) και της ολικής θνητότητας (38% μείωση του σχετικού κινδύνου).

Η εμπαγλιφλοζίνη έχει ένδειξη και στην Ευρώπη και Αμερική για την μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων σε ασθενείς με ΣΔτ2 ασχέτως από την επίδρασή της στην ρύθμιση της γλυκόζης. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνουν την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας^{42,43}.

Αργότερα μετά την δημοσίευση της EMPA-REG OUTCOME ανακοινωθήκαν τα αποτελέσματα της μελέτης CANVAS η οποία σχετιζόταν με την καναγλιφλοζίνη. Φάνηκε πως η δράση της καναγλιφλοζίνης στο

καρδιαγγειακό δεν διαφέρει από της εμπαγλιφλοζίνης. Η χορήγηση της ωστόσο αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων όπως επίσης και το ποσοστό των καταγμάτων χωρίς να έχει τεκμηριωθεί μηχανισμός που να τα εξηγεί. Και η μελέτη DECLARE-TIMI 18 που είχε να κάνει με τη νταπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και μείωση νοσηλειών από καρδιακή ανεπάρκεια με επιπρόσθετες ενδείξεις για πιθανή νεφροπροστασία⁴⁴.

Το Δεκέμβριο του 2016 το FDA⁴⁵ εξέδωσε νέα ένδειξη χορήγησης για την εμπαγλιφλοζίνη που συνιστούσε μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και η οποία ένδειξη επιβεβαιώθηκε ενωρίς το 2018 από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία⁴⁶ με ειδική σύσταση αναφέροντας: Σε ασθενείς με μακροχρόνια υποθεραπεία ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο η προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης θεωρείται ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα όταν προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία συχνή συννοσηρότητα στον Διαβήτη με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Οι αναστολές SGLT2 όπως έχει καταδειχθεί από τις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί αλλά φαίνεται να συμβάλλουν. Α) Αιμοδυναμικοί μηχανισμοί. Β) Αλλαγές στην χρήση των καρδιακών υποστρωμάτων. Γ) Αποκατάσταση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Δ) Ακόμα ωσμωτική διούρηση που προέρχεται από τον διάμεσο χώρο οδηγεί σε ανακούφιση της κυκλοφορικής συμφόρησης.

Από τις τρέχουσες μελέτες η Emperor-Reduced/Preserve ελέγχει εάν είναι δυνατόν οι αναστολές SGLT2 να έχουν αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και σε άτομα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης μη διαβητικά. Η Dapa HF κατέδειξε αποτελεσματικότητα σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα όσον αφορά την βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και της θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Αυτή η προοπτική της κλινικής αποτελεσματικότητας αναμένεται να αποδειχθεί με μεγάλες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη⁴⁷.

5.Νεφρική προστασία

Μετα ανάλυση των κλινικών μελετών (EMPA-REG OUTCOME), (CANVAS), (CREDENCE), (DECLARE-TIMI 58) αναφέρει ότι με την χορήγηση των SGLT-2 μειώνεται ο κίνδυνος της αιμοδιάλυσης, της μεταμόσχευσης ή του θανάτου εξαιτίας νεφρικής νόσου στα άτομα που πάσχουν από ΣΔτ2 και παρέχουν προστασία από οξεία νεφρική νόσο. Από αυτά τα δεδομένα αναδεικνύονται σημαντικές αποδείξεις που υποστηρίζουν την χρήση των SGLT2 στην πρόληψη των μειζόνων νε-

φρικών συμβαμάτων^{48,49}. Πιθανόν η νεφροπροστατική τους δράση να μη έχει να κάνει με τον γλυκαιμικό έλεγχο και με ανεξάρτητους παράγοντες όπως με την μείωση της αρτηριακής πίεσης και με άμεση νεφρική επίδραση. Η μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και η μείωση της αλβουμινουρίας που προκαλούν φαίνεται να συμβάλλουν εις την νεφροπροστασία^{50,51}.

Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (Dapa-CKD) και EMPA-kidney) έχουν ήδη αρχίσει για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της νταπαγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης στην νεφρική έκβαση και στην καρδιαγγειακή θνητότητα.

6.Χρήση και σε άλλες χρόνιες παθήσεις ανεξάρτητα από την παρουσία Διαβήτη

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος, χαρακτηρίζεται από εύρος διαταραχών με υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση). Ο όρος μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα προσδιορίζει υποομάδα του μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος όπου η στεάτωση υπάρχει με βλάβη των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή (στεατοηπατίτις) με ή χωρίς ίνωση. Η ύπαρξη της ίνωσης και η αυξημένη τιμή των τρανσαμινασών συνδέεται με υψηλό ποσοστό ηπατικής ανεπάρκειας με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος⁵². Η ύπαρξη του μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος έχει κακή πρόγνωση και συνδυάζεται με καρδιαγγειακά συμβάντα⁵³.

Ο ΣΔτ2 συνδέεται στενά με ηπατική θνητότητα λόγω μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος και μη -αλκοολικής στεατοηπατίτιδος. Μελέτες που ήθελαν να εκτιμήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των SGLT2 είχαν καταδείξει την ελάττωση της των τρανσαμινασών σε ασθενείς με ΣΔτ2. Αρχικά το αποτέλεσμα αυτό είχε αποδοθεί στην ελάττωση του βάρους σώματος και στην μείωση της A1 γλυκοζυλιωμένης Hb. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των ηπατικών ενζύμων ήταν ανεξάρτητα από την μείωση του σωματικού βάρους⁵⁴⁻⁵⁷.

Με την πιθανότητα άλλων μηχανισμών, πρόσφατα, έχει φανεί ότι η χορήγηση της καναγλιφλοζίνης σε παχύσαρκους μυς συνοδεύεται από μείωση της αρτηριακής ακαμψίας και από αλλαγή στο μικροβίωμά τους. Αναμένεται να αποδειχθεί εάν υπάρχουν τέτοια ευεργετικά αποτελέσματα και στον άνθρωπο⁵⁸.

Συμπέρασμα

Η μελέτη της λειτουργίας των SGLT2 είναι καινοτόμος και συνεχιζόμενη. Αν και αρχικά προτάθηκαν ως αντιδιαβητικά φάρμακα η έρευνα έχει καταδείξει ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών δράσεων. Η αποτελεσματικότητα της δράσης των SGLT2 έχει βρεθεί ότι εξαρτάται από τον ανεύρεση του μεταφορέα στους νεφρούς και την αναστολή του, με συνέπεια την πρόκληση της γλυκοζουρίας

και νατριούρησης. Φαίνεται, ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανεύρεση νέων φυσιολογικών μηχανισμών στην καρδιά και στους νεφρούς. Η αποσαφήνιση των παθολογιοφυσιολογικών μηχανισμών, υπόσχεται στο απώτερο μέλλον ανακάλυψη νέων πιο σφαιρικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την από κοινού αντιμετώπιση της γλυκαιμίας και συγχρόνως τον έλεγχο των μακροαγγειακών, μικροαγγειακών επιπλοκών και μεταβολικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. L. Guariguata, D. R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J. E. Shaw. IDF Diabetes Atlas. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:137–149
2. NCD Risk Factor Collaboration 2016; Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387:1513–1530
3. Daniel F Hsia, Owen Grove, William T Cefalu. An Update on SGLT2 inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24:73-79
4. Christoph Wanner, Nicolaus Marx SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic disease. *Diabetologia* 2018; 61:2134-2139
5. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60:215–225
6. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20:1109–1125
7. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933; 12:1083–1090
8. Sanjay Kalra. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5:355–366
9. Andre J Scheen. An update on the safety of SGLT2 inhibitors *Expert Opinion on Drug, ανακτηθέν: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieds20>*
10. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle H et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Can J Diabetes*. 2013;37: 532.
11. Scheen A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(3):213–25.
12. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014; 37:815–29.
13. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35:391–404
14. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:457–66
15. Daniel F Hsia, Owen Grove and William T Cefalu An Update on SGLT2 inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24:73-79
16. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:457–466
17. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011; 60:890–898.
18. Sanjay Karla Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology *Diabetes Therapy* 2014; 5: 355–366
19. Johnsson Kristina M, Ptaszynska Agata, Schmitz Bridget, Sugg Jennifer, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complicat*. 2013; 27:479–84.
20. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;2 9:1295-303.
21. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19:348–355
22. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:473-8.
23. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55:503-14.
24. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes care*. 2015; 38:1638–42.
25. D’Elia JA, Segal AR, Bayliss GP, Weinrauch LA. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and acidosis in patients with type 2 diabetes: a review of US FDA data and possible conclusions. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10:153-58
26. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia* 2018; 73:1008-18.
27. Kim YG, Jeon JY, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1852-58
28. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017; 60:1385-89.
29. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; 3:8-10.
30. Mannucci E, Monami M. Bone fractures with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: how real is the risk? *Drug Saf* 2017; 40:115-19.
31. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:6673.
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf> (latest access March 20, 2019).
33. Vivoti SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;

380:347-57.

34. Global Report on Diabetes 2016. World Health Organization; 2016:1-88

35. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British J Diabetes Vascular Dis.* 2013; 13:192-207

36. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10:330-6

37. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008; 29:1377-85.

38. Kirby MG. Sixty years of diabetes management in primary care. *British J Diabetes Vascular Dis.* 2013; 12:315-20.

39. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, Giugliano RP, Eckel RH, American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1885-94

40. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of randomized trials. *JAMA.* 2007; 298: 1180-8.

41. Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther.* 2018;9:1431-40.

42. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thureson M, Fenici P, Nathanson D, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:709-717.

43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37:2129-2200.

44. Stephen D. Wiviott, Itamar Raz, Marc P. Bonaca, Ofri Mosenzon et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2019; 380:347-357

45. FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes December 02, 2016;

46. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes.* 2018; 36: 14-37

47. Carolyn S. P. Lam, Chanchal Chandramouli, Vineeta Ahojja, Subodh Verma. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e013389

48. Kristen Monaco, Staff Writer. Meta-Analysis: SGLT-2 Inhibitors Cut Kidney Failure Risk.-Benefits seen across a «broad range» of type 2 diabetes patients. 2019; September 06. Ανακτήθην από www.medpagetoday/nephrology/diabetes/82013

49. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients

with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854

50. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care.* 2016;39(suppl 2):S165-S171.

51. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134:752-772

52. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:656-665

53. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65:589-600

54. Christoph Wanner & Nikolaus Marx SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia* 2018; 61:2134-2139

55. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H et al. Effect of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47:1072-1078

56. Sumida Y, Yoneda M Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 2018; 53:362-376

57. Naser Eddin Gharaibeh Marie-Noel Rahhal Leili Rahimi Faramarz Ismail-Beigi SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019;12 1001-1012

58. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular function and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:62.

Θεραπευτική άσκηση και πρόληψη νόσων

Δημήτριος Πατατούκας, Γρηγορία Οικονομάκου, Ελένη Αγαπίου, Πόπη Καλαϊτζή,
Χάρης Βαλσαμίδης, Θέμις Χειμάρης, Ιωάννης Βουβλέκας, Νικόλαος Ρούσσοσ
Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Therapeutic exercise and disease prevention

D. Patatoukas, G. Oikonomakou, E. Agapiou, P. Kalaitzi,
H. Valsamidis, Th. Heimaras, I. Douvlekas, N. Roussos

Department of Physical and Rehabilitation Medicine of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Βραχεία ανασκόπηση
Αλληλογραφία: Δημήτριος Σ. Πατατούκας Αρ. Παππά 4 Αθήνα
Τηλ.: 210 6422819 Κιν.: 69364331034
e-mail: dimpatat@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος θεραπευτική άσκηση σχετίζεται με την θεραπεία νόσων ή διαταραχών και ο όρος άσκηση σχετίζεται με την σωματική υπερβαση στο όνομα της προπόνησης ή της βελτίωσης της υγείας. Το κεφάλαιο αυτό διαπραγματεύεται την επίδραση που έχει η φυσική δραστηριότητα ή άλλως "θεραπευτική άσκηση" στην πρόληψη νόσων και παθολογικών καταστάσεων. Η θεωρία που στηρίζει την βάση των θεραπευτικών ασκήσεων προέρχεται από έρευνες και μελέτες της

επιστήμης της φυσιολογίας και της εφαρμοσμένης φυσιολογίας της άσκησης. Στην βασική έρευνα προστίθενται και επιδημιολογικές μελέτες που ρίχνουν επιπλέον φως στην σημασία που έχει η άσκηση στην πρόληψη νόσων και παθήσεων. Η μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα μπορεί να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας στη μείωση γενικής θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Λέξεις κλειδιά: Άσκηση, θεραπεία, πρόληψη νόσων.

ABSTRACT

"Therapeutic Exercise" is a duofold term. The term therapeutic refers to the treatment of diseases and pathologic conditions. The term exercise refers to exertion of the body in the name of training and or improvement of health. This presentation deals with the concept of diseases and disabling conditions prevention through therapeutic exercise. This concept is based on studies in science of physiology

and applied exercise physiology. Furthermore epidemiologic studies add more informations and support the concept that therapeutic exercise is used for prevention of illness. It has been suggested the physical activity may be the most important variable in reducing overall lifetime morbidity

Key words: Exercise; therapy; disease prevention

Εισαγωγή

Ο σκοπός της εργασίας αυτής είναι να δείξει τον τρόπο με τον οποίο μπορεί η άσκηση να προλάβει κάποιες παθολογικές καταστάσεις. Αν όμως αυτές εμφανιστούν, πως μπορεί η άσκηση να αποτελέσει τμήμα της θεραπείας. Επίσης θα παρουσιαστούν οι αντενδείξεις της άσκησης σε κάποιες από τις παθήσεις αυτές. Πολλά είναι τα υγιεινά ωφέλη με την μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα. Είναι άγνωστο πού αποτελεί το καλύτερο και καταλληλότερο πρόγραμμα πρόληψης των διαφόρων νόσων καθώς και της μείωσης του δείκτη θνησιμότητας που η άσκηση προσφέρει¹⁻⁴. Για πολλά χρόνια το μόνο προτεινόμενο πρόγραμμα πρόληψη ήταν η αερόβια άσκηση. Τελευταία όμως πολλοί οργανισμοί υγείας αναθεώρησαν την άποψη αυτή, και προτείνουν φυσική δραστηριότητα που μπορεί να μην φτάνει σε αερόβια επίπεδα¹. Οι νέες συστάσεις λοιπόν αναφέρουν ότι αρκεί μια συνολική συσσορευτική 30λεπτη μέτρια άσκηση ημερησίως όπως το ανέβασμα σκάλας, η κηπουρική, η συμμετοχή στο παιχνίδι των παιδιών. Αυτές οι αλλαγές στην αντίληψη της καταλληλότερης άσκησης προκλήθηκαν από επιδημιολογικές μελέτες που φαίνεται ότι μειώθηκε ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και σε δραστήριους χωρίς συμμετοχή σε αερόβια προγράμματα, από το ότι απέτυχε το αερόβιο πρόγραμμα σε πολλά άτομα λόγω μη αντοχής του, και από το ότι η καθημερινότητά μας απαιτεί χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας¹. Αν και το μέγεθος του ωφέλιμου πρόληψης είναι δοσοεξαρτώμενο υπάρχουν κάποιοι κανόνες που δεν πρέπει να ξεχνιούνται. Τα οφέλη εξαρτώνται από την μακροχρόνια συμμετοχή σε ένα σταθερό πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας. Το πρόγραμμα πρέπει να είναι εξατομικευμένο για να δημιουργήσει περισσότερα δραστήρια άτομα, περισσότερα ωφέλη, και για να απαντήσει στην ερώτηση αερόβια άσκηση ή ενδυνάμωση ή και τα δύο ; Η μακροχρόνια ήπια φυσική δραστηριότητα μειώνει την θνησιμότητα από όλες τις αιτίες⁵⁻⁷. Το όριο φυσικής δραστηριότητας για να έχει επίδραση στη θνητότητα πρέπει να περιλαμβάνει κατανάλωση 500-1000 kcal/βδομάδα^{8,9}. Έχει βρεθεί επίσης ότι η κατανάλωση 1000 kcal/βδομάδα μειώνει την θνησιμότητα κατά 20%^{8,9}.

Πρόληψη Καρδιακής Νόσου

Η “Μη-Δραστηριότητα” αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιακή νόσο που αφορά μεγάλο πληθυσμό^{1,10-12}. Ο κίνδυνος για καρδιακή νόσο διπλασιάζεται σε αυτή την ομάδα σε σχέση με την ομάδα των “δραστήριων”^{13,14}. Η συμμετοχή σε πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο θνητότητας κατά 20-25%^{15,16}. Ο μηχανισμός με τον οποίο η άσκηση προλαμβάνει την καρδιακή νόσο δεν είναι ξεκάθαρος αλλά η φυσική δραστηριότητα κτυπάει και άλλους παράγοντες κινδύνου για την καρδιακή νόσο όπως η υπερχοληστεριναιμία,

η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, και το ψυχολογικό στρές^{1,17}. Ναι μεν όλοι οι παράγοντες κινδύνου επηρεάζονται από την άσκηση αλλά Η “Μη-Δραστηριότητα” από μόνη της αποτελεί στατιστικά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε σχέση με τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ιδανική άσκηση περιλαμβάνει για 30 λεπτά ημερησίως 5/βδομάδα μέτριας έντασης δραστηριότητα βάδισμα ή ποδήλατο (και στατικό) με ταχύτητα 15-18 χμ/ωρα ή για 20 λεπτά ημερησίως 3/εβδομάδα έντονη άσκηση όπως τρέξιμο ή ποδήλατο με ταχύτητα πάνω από 18 χμ/ωρα¹⁸.

Ρύθμιση Αρτηριακής Πίεσης

Η υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο για καρδιακή ανεπάρκεια, για νεφρική ανεπάρκεια, και για περιφερική αγγειοπάθεια. Η άσκηση μειώνει την αρτηριακή πίεση. Η αερόβια άσκηση σε υπερτασικούς μειώνει την συστολική κατά 7 mm Hg και την διαστολική κατά 6 mm Hg ενώ σε μη υπερτασικούς μειώνεται την συστολική κατά 3 mm Hg και την διαστολική κατά 2 mm Hg¹⁹. Η αερόβια άσκηση είναι καλύτερη από την άσκηση υπό αντίσταση²⁰. Αν και κάποιοι προτείνουν ότι η μέτριας έντασης δυναμική άσκηση θα μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα στην αρτηριακή υπέρταση από την μεγάλης έντασης άσκηση, αυτό δεν έχει ακόμα αποδειχθεί πλήρως¹⁹.

Λιπίδια

Τα αυξημένα τριγλυκερίδια και η χαμηλή HDL συνδυάζονται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης διαβήτη, υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου. Έχει παρατηρηθεί ότι η αερόβια άσκηση μειώνει τα τριγλυκερίδια ενώ αυξάνει την καλή χοληστερίνη HDL^{1,21-24}. Κάποια δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα ποτελέσματα ωφείλονται σε δοσοεξαρτώμενη άσκηση αλλά οι Leon και Sanchez²² διαφωνούν. Γενικά τα 10χμ/βδομάδα με γρήγορη βάδισμα ως ηπιο τρέξιμο ή διαφορετικά 30 λεπτά 3-5/βδομάδα μειώνουν την HDL. Αν και η μείωση των λιπιδίων σχετίζεται με την μακροχρόνια άσκηση, ακόμα και μία μόνη άσκηση μπορεί να μειώσει τα λιπίδια

Παχυσαρκία

Η Παχυσαρκία αποτελεί μάλιστα στις αναπτυγμένες χώρες. Υπερβαροί θεωρούνται αυτοί με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) 25-29.9 Kg/m² ενώ παχύσαρκοι θεωρούνται αυτοί με BMI>30Kg/m². Όταν η BMI αυξάνεται πάνω από 27 παρατηρείται ραγδαία αύξηση θνησιμότητας^{25,26}. Οι δίαιτες από μόνες δεν αρκούν διότι πάρα πολλοί ξαναπαίρνουν και ξαναχάνουν τα κιλά τους. Ονομάζεται φαινόμενο γιο-γιο. Χρειάζεται λοιπόν ένας

συνδιασμός δίαιτας και άσκησης²⁷. Η άσκηση έχει καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα στην απώλεια βάρους^{1,26,28}. Η ένταση, διάρκεια, συχνότητα και το είδος της άσκησης παραμένουν άγνωστα αλλά εξαρτώνται από το λίπος σώματος, την ηλικία, τις ορθοπαιδικές επιπλοκές και τις παθολογικές καταστάσεις^{27,29,30}. Επιπρόσθετα με την άσκηση διατηρείται η απώλεια βάρους και χάνεται λίπος ενώ διατηρούνται οι άλλοι ιστοί και μωρίς ο μυϊκός ιστός.

Πρόληψη Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II

Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔτ2) προκαλεί μικροαγγειακές επιπλοκές και αποτελεί μείζων παράγον κινδύνου για στεφανιαία νόσο³¹. Η αυξημένη εμφάνιση του αποδίδεται στον τρόπο ζωής των αναπτυγμένων κοινωνιών όπως η μη-δραστηριότητα, η υπερβολική κατανάλωση τροφής και η παχυσαρκία. Η άσκηση προλαμβάνει την εμφάνισή του διότι αυξάνει την ευαισθησία της ινσουλίνης. Ο μακροχρόνιος συνδιασμός δίαιτας και άσκησης μειώνει την εμφάνιση τύπου 2 ΣΔ σε αυτούς με παθολογική καμπύλη σακχάρου^{32,33}. Η ένταση, διάρκεια, συχνότητα και το είδος της άσκησης είναι αγνωστα μεν αλλά η αερόβια άσκηση θεωρείται καλύτερη. Για κάθε 500Kcal/μέρα αύξηση στη κατανάλωση ενέργειας παρατηρήθηκε κατά 6% μείωση του κινδύνου εμφάνισης του διαβήτη³⁴. Σε μία άλλη εργασία βρέθηκε ότι η ήπια έως έντονη άσκηση (>5.5 METs) για 40λεπτά/βδομάδα μειώνει τον κίνδυνο του τύπου 2 διαβήτη ενώ το χαμηλό επίπεδο άσκησης δεν προστατεύει καθόλου³⁵. Το MET αποτελεί κλινική μέτρηση μέγιστης πρόληψης οξυγόνου και 1MET ισοδυναμεί με πρόσληψη 3.5ml οξυγόνου Kg/minute. Οι δύο τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι τα αποτελέσματα είναι εξαρτώμενα από την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης.

Ποιότητα Ζωής

Η άσκηση βελτιώνει το αίσθημα του "αισθάνομαι καλά" μειώνοντας το ψυχολογικό στρές, αυξάνοντας την ανθεκτικότητα της καθημερινότητας και βελτώνοντας την ορμονική λειτουργία (ενδορφίνες). Βελτιώνει την ποιότητα ζωής μέσω της πρόληψης των καρδιακών νόσων και του διαβήτη.

Οστική Πυκνότητα

Η άσκηση ενισχύει την οστική πυκνότητα και μειώνει την απώλεια που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας³⁶⁻⁴⁴. Οι μηχανισμοί με τους οποίους παρεμβαίνει στην οστική πυκνότητα δεν είναι ξεκάθαροι, καθώς άγνωστη παραμένει και η ένταση της άσκησης. Η πρόληψη οστεοπόρωσης βελτιώνεται με την άσκηση⁴⁵. Η φόρτιση του οστού αποτελεί σημαντικό ερέθισμα αλλά και η μυϊκή σύσπαση από μόνη της χωρίς φόρτιση του οστού μπο-

ρεί επίσης να αυξήσει την οστική πυκνότητα^{36,37,39-41}. Στις γυναίκες αντιθέτως η πολύ έντονη άσκηση προκαλεί μείωση των οιστρογόνων με αποτέλεσμα αμηνόρροια και οστεοπόρωση⁵⁶.

Αυξημένη Ινοδωλυτική Δραστηριότητα

Η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης μέσω της μείωσης του ινοδωγόνου, της μείωσης του αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου-1 και της μείωσης της συγγόλησης αιμοπεταλίων^{1,8,47-51}. Και ενώ η μακροχρόνια άσκηση μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, αντίθετα η οξεία και έντονη άσκηση αυξάνει την συγγόληση των αιμοπεταλίων κυρίως σε μη ενεργά άτομα^{8,50,52}.

Αντιαρρυθμιόγος Δράση

Η αερόβια άσκηση μειώνει την αρρυθμία επειδή ενισχύει τον τόνο του παρασυμπαθητικού νεύρου, μειώνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και ως εκ τούτου μειώνει τα ποσοστά του αιφνίδιου θανάτου⁵³.

Μείωση Κινδύνου Καρκίνου

Η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου εντέρου, μαστού, προστάτη και πνεύμονα⁵⁴⁻⁵⁷. Μειώνει την έκθεση του εντέρου σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες με την επιτάχυνση των τροφών μέσα στο έντερο. Μειώνει τη έκθεση των ιστών του μαστού στα οιστρογόνα. Μειώνει την συγκέντρωση της ινσουλίνης και αυξητικών παραγόντων στο αίμα. Ρυθμίζει καλύτερα το βάρος σώματος.

Συμπέρασμα

Η μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα μπορεί να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας στη μείωση γενικής θνησιμότητας από όλες τις αιτίες⁵⁻⁷.

Βιβλιογραφία

1. No authors listed. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. JAMA 1996;276: 241-246.
2. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. N Engl J Med 1995; 333:1462-1467.
3. Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, Siscovick DS. Leisure-time physical activity and the risk of nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. Arch Intern Med 1995;155:2302-2308.
4. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
5. Fries JF. Physical activity, the compression of morbidity, and the health of the elderly. J R Soc Med 1996; 89:64-68.
6. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346:793-801.

7. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, et al. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* 2000; 88:774-787.
8. Kesaniemi YA, Dnavorth E, Jensen MD, Kopelman PG, Lefèbvre P, Reeder BA. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33 [Suppl]:S351-S358.
9. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102 975-980.
10. Bernadet P. Benefits of physical activity in the prevention of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25[Suppl 1]:S3-S8.
11. Lee CD, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:592-595.
12. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407.
13. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:612-628.
14. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987;8:253-287.
15. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80: 234-244.
16. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-950.
17. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Rimm AA. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors. The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation* 2000;102:1623-1628.
18. American Heart Association (AHA) guidelines for preventing coronary artery disease and stroke. Date updated: March 06, 2007
19. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33[Suppl]:S484-S492.
20. Fang J, Alderman MH. Exercise and blood pressure level—does it matter how you exercise? *Am J Hypertension* 2002;15:219A.
21. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; 22:477-521.
22. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33[Suppl]: S502-S515.
23. Marrugat J, Elosua R, Covas MI, Molina L, Rubiès-Prat J. Amount and intensity of physical activity, physical fitness, and serum lipids in men. *Am J Epidemiol* 1996;143: 562-569.
24. Podl TR, Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Fahrenbach MC, Bausserman LL, Terry RB et al. Lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride clearance are elevated in endurance-trained women. *Metabolism* 1994;43: 808-813.
25. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677-685.
26. Byers T. Body weight and mortality (editorial). *N Engl J Med* 1995;333: 723-724.
27. Blix GG, Blix AG. The role of exercise in weight loss. *Behav Med* 1995;21: 31-39.
28. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. the evidence report. NIH Publication No. 98-4083, September 1998.
29. Brownell KD, Marlatt GA, Lichtenstein E, Wilson GT. Understanding and preventing relapse. *Am J Physiol* 1986; 41:765-782.
30. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994; 43:814-818.
31. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
32. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
34. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-152.
35. Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996;156: 1307-1314.
36. Gutin B, Kasper MJ. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? A review. *Osteoporos Int* 1992; 2:55-69.
37. Hughes VA, Frontera WR, Dallal GE, Lutz KJ, Fisher EC, Evans WJ. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:967-974.
38. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ Jr. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995;10: 1303-1311.
39. Kriska AM, Sandler RB, Cauley JA, LaPorte RE, Hom DL, Pambianco G. The assessment of historical physical activity and its relation to adult bone parameters. *Am J Epidemiol* 1988;127:1053-1063.
40. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Weight-bearing exercise, overexercise, and lumbar bone density over age 50 years. *Arch Intern Med* 1989;149:2325-2329.
41. Orwoll ES, Ferar J, Oviatt SK, McClung MR, Huntington K. The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women. *Arch Intern Med* 1989;149:2197-2200.
42. Pocock N, Eisman JA, Yeates MG, PN Sambrook, S Eberl. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *J Clin Invest* 1986;78:618-621.
43. Ulrich CM, Georgiou CC, Snow-Harter CM, Snow-Harter CM, Gillis DE. Bone mineral density in mother-daughter pairs: relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements. *Am J Clin Nutr* 1996;63:72-79.
44. Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33[Suppl]:S551-S586.
45. Specker BL Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996;11: 1539-1544.
46. Rencken ML, Chesnut CH III, Drinkwater BL. Bone density at

multiple skeletal sites in amenorrheic athletes. *JAMA* 1996;276:238-240.

47. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-1697.

48. Szymanski LM, Pate RR, Durstine JL. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J Appl Physiol* 1994; 77:2305-2310.

49. Wang JS, Jen CJ, Chen H. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1668-1674.

50. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, et al. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994; 90:2877-2885.

51. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105: 1785-1790.

52. Todd MK, Goldfarb AH, Kauffman RD, Burleson C. Combined effects of age and exercise on thromboxane B2 and platelet activation. *J Appl Physiol* 1994;76: 1548-1552.

53. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 2001;92:446-454.

54. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-2401.

55. Lee IM. Physical activity, fitness, and cancer. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994:814-831.

56. White E, Jacobs EJ, Daling JR. Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *J Epidemiol* 1996; 144:42-50.

57. Byers T, Nestle M, McTiernan A, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:92-119.

Η επίδραση του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες: Μια νευρο-αναπτυξιακή θεώρηση

Ειρήνη Θεοχάρη¹, Δημήτριος Κόντης²

¹Ψυχιατρικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο Βούλας»

²Μονάδα Γνωστικής Αποκατάστασης, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

*The effect of cigarette smoke on cognitive functions:
A neurodevelopmental approach*

I. Theochari¹, D. Kontis²

¹Psychiatric Department, "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Cognitive Rehabilitation Unit, Psychiatric Hospital of Attica, Athens

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Η παρούσα εργασία αποτελεί εν μέρει τμήμα της Διπλωματικής Εργασίας της συγγραφέως στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Ε.Κ.Π.Α. «Περιβάλλον και υγεία, διαχείριση περιβαλλοντικών θεμάτων με επιπτώσεις στην υγεία».

Αλληλογραφία: Ειρήνη Θεοχάρη, Ψυχιατρικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο Βούλας», Βούλα,
Τηλ.: 2132163082, e-mail: drtheochari@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος γνωστική λειτουργία αναφέρεται στις νοητικές διαδικασίες, όπως η προσοχή, η ταχύτητα επεξεργασίας, η μάθηση και η μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η λεκτική ευχέρεια και η μνήμη εργασίας. Οι λειτουργίες αυτές είναι ζωτικής σημασίας για τις καθημερινές δραστηριότητες και σχετίζονται στενά με το δείκτη νοημοσύνης. Οι γνωστικές λειτουργίες και ικανότητες αναπτύσσονται από τη νεογνική ηλικία μέχρι τη νεαρή ενήλικη ζωή και στη συνέχεια αρχίζουν να εξασθενούν σταδιακά μέχρι την τρίτη ηλικία. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, είτε με ενεργητικό είτε με παθητικό τρόπο, είναι δυνατό να επιδράσει με δυσμενή τρόπο πάνω στην ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και ειδικότερα στις γνωστικές λειτουργίες και να τροποποιήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση ορισμένων βασικών στοιχείων σχετικά με τις γνωστικές λειτουργίες και με την αλληλεπίδρασή τους με τον καπνό του τσιγάρου και η κριτική ανασκόπηση της

βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του καπνού του τσιγάρου πάνω στις γνωστικές λειτουργίες σε όλα τα αναπτυξιακά στάδια στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα.

Συμπεράσματα: Οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν υπέρ της βλαπτικής δράσης του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε πληθυσμούς ανθρώπων. Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου οδηγεί σε πτωχούς δείκτες ανάπτυξης των γνωστικών λειτουργιών στην παιδική και εφηβική ηλικία. Σε πληθυσμούς ενήλικων ατόμων (μη ηλικιωμένων) και σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ατόμων παρατηρούνται διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, παρά το γεγονός ότι η νικοτίνη έχει σχετιστεί με βελτίωση στους αντίστοιχους δείκτες. Είναι απαραίτητο να ευαισθητοποιηθεί η κοινή γνώμη και η ιατρική κοινότητα σχετικά με τους κινδύνους αυτούς και να ισχυροποιηθούν τα μέτρα προστασίας των πολιτών από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.

Λέξεις κλειδιά: καπνός τσιγάρου, παθητικό κάπνισμα, γνωστικές λειτουργίες.

ABSTRACT

The term cognitive function refers to cognitive processes, such as attention, processing speed, learning and memory, executive functions, verbal fluency and working memory. These functions are vital to daily activities and are strongly related to the intelligence index. Cognitive functions and abilities develop from infancy to early adulthood and then gradually decline until older age. Cigarette smoking and exposure to second hand smoke have an adverse effect on the development of the Central Nervous System and in particular on cognitive functions and may modify the risk of development of dementia.

The purpose of this study is to present some basic facts about cognitive functions and their interaction with cigarette smoke and to critically review the literature on the effect of cigarette smoke on

cognitive functions in all developmental phases of humans and in experimental animals.

Conclusions: Most studies support the deleterious effects of cigarette smoke on cognitive functions in both experimental animals and human populations. In utero exposure to cigarette smoke can hinder the development of cognitive functions in childhood and adolescence. Cognitive impairment is observed in adult (non-elderly) and elderly populations, although nicotine is associated with improvement in the respective markers. There is a need to raise public awareness and educate the medical community about these dangerous effects and to strengthen measures in order to protect citizens from exposure to cigarette smoke.

Key words: cigarette smoke; secondhand smoke; cognitive functions.

Εισαγωγή

Οι επιβλαβείς συνέπειες του καπνού του τσιγάρου είναι πλέον τεκμηριωμένες και δεν αφορούν μόνο στο αναπνευστικό και στο κυκλοφορικό σύστημα αλλά στο σύνολο των ανθρώπινων οργάνων και στον εγκέφαλο¹. Οι συνέπειες του καπνού του τσιγάρου συνδέονται με το ενεργητικό, αλλά και με το παθητικό κάπνισμα, την έκθεση δηλαδή του ανθρώπινου οργανισμού όχι μόνο στο κάπνισμα του ίδιου του ανθρώπου, αλλά και στο κάπνισμα των άλλων ατόμων, στον καπνό δηλαδή του περιβάλλοντος². Έχει φανεί ότι η ενεργητική ή η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου και τις γνωστικές ικανότητες, που αποτελούν την έκφραση της λειτουργίας του. Αυτό προκύπτει από κλινικές έρευνες σε ανθρώπους, αλλά και από μελέτες σε πειραματόζωα.

Είναι ήδη γνωστό ότι η αναπτυξιακή πορεία των γνωστικών λειτουργιών εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων, που έχουν διαφορετική βαρύτητα στα διαφορετικά αναπτυξιακά στάδια. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί αρχικά να αφορούν στο ενδομήτριο περιβάλλον μέσα στο οποίο αναπτύσσεται το έμβρυο, αλλά στη συνέχεια επεκτείνονται στο εγγύτερο και ευρύτερο οικογενειακό, σχολικό και κοινωνικό περιβάλλον του ανθρώπου και περιλαμβάνουν παράγοντες που συνδέονται με τη διατροφή, με το φυσικό περιβάλλον και τέλος με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Η γνώση για τις συνέπειες της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου πάνω στην εγκεφαλική υγεία και στις γνωστικές λειτουργίες δεν είναι ευρέως διαδεδομένη ούτε στο γενικό πληθυσμό, αλλά ούτε και στους επαγγελματίες υγείας. Η διάχυση της πληροφορίας για τις αρνητικές επιπτώσεις του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες, σε νοητικές διεργασίες δηλαδή όπως είναι η μνήμη, η προσοχή, η συγκέντρωση και η ικανότητα του ατόμου να αναστέλλει απρόσφορες συμπεριφορές ή να σχεδιάζει με το νου του μελλοντικές ενέργειες, θα μπορούσε να συμβάλει στην ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας διαφόρων κλάδων και ειδικοτήτων και τελικά στη μείωση του καπνίσματος στην ελληνική κοινωνία.

Σκοπός της εργασίας

Η παρούσα εργασία αρχικά θα αναφερθεί σε ορισμένα βασικά στοιχεία σχετικά με τις γνωστικές λειτουργίες και με την αλληλεπίδρασή τους με τον καπνό του τσιγάρου. Στη συνέχεια θα επιχειρήσει μια κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του καπνού του τσιγάρου πάνω στις γνωστικές λειτουργίες σε όλα τα αναπτυξιακά στάδια στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα.

Γενικές συνέπειες του καπνού του τσιγάρου στην υγεία του ανθρώπου

Το κάπνισμα έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί 7 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο ενώ η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με επιπλέον 1,1 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί σημαντική αιτία ρύπανσης των εσωτερικών χώρων των κτιρίων. Περιέχει περίπου 7.000 χημικές ουσίες, εκ των οποίων τουλάχιστον οι 250 από αυτές έχουν βλαπτική δράση ενώ οι 69 από αυτές είναι γνωστές για την καρκινογόνο δράση τους. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν ασφαλή όρια έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα. Οι καπνιστές διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία τους αλλά και οι παθητικοί καπνιστές έχει φανεί ότι μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές καρδιολογικές και πνευμονολογικές ασθένειες, όπως είναι η στεφανιαία νόσος και ο καρκίνος του πνεύμονα. Παρά το γεγονός ότι το κάπνισμα είχε θεωρηθεί στο παρελθόν ως προστατευτικός παράγοντας ενάντια στην εκδήλωση της νόσου Alzheimer, τα νεότερα δεδομένα αμφισβητούν τη δράση αυτή. Ολοένα και περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες συγκλίνουν υπέρ του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης γνωστικών διαταραχών και άνοιας σε ενεργούς καπνιστές αλλά και σε άτομα που εκτίθενται συστηματικά στο παθητικό κάπνισμα³. Επιπλέον, τα μισά παιδιά παγκοσμίως υπολογίζεται ότι εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα συστηματικά σε οικιακούς και δημόσιους χώρους⁴.

Τι είναι και πώς μετριούνται οι γνωστικές λειτουργίες;

Το Κέντρο για τον Έλεγχο και για την Πρόληψη των Νοσημάτων των Η.Π.Α. έχει ορίσει την υγιή εγκεφαλική λειτουργία ως «την επιτέλεση όλων των νοητικών διεργασιών, που συνολικά αποτελούν το γνωστικό (ή νοητικό) λειτουργικό σύστημα (cognition) και περιλαμβάνουν την ικανότητα εκμάθησης νέων δεδομένων, την κριτική ικανότητα, την επαρκή χρήση της γλώσσας και τη μνήμη» (Centers for Disease Control and Prevention Healthy Aging)⁵.

Οι κύριες γνωστικές λειτουργίες (cognitive functions) είναι α) η μνήμη και η ικανότητα μάθησης, που αναφέρονται στην αποθήκευση και στην ανάκληση πληροφοριών, β) η προσοχή που καθοδηγεί την ενεργητική ή την παθητική εστίαση του ατόμου σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, γ) η συγκέντρωση που δίνει τη δυνατότητα διατήρησης της εστίασης, δ) η αντίληψη που αφορά στην πρόσληψη, στην επιλογή, στην ταξινόμηση και στην απαρτίωση των πληροφοριών, ε) η σκέψη που επιτρέπει τη νοητική αναδιοργάνωση και το συνδυασμό των πληροφοριών και στ) η λεκτική έκφραση που αφορά στην επικοινωνία και στη χρησιμοποίη-

ση των πληροφοριών⁶. Οι εκτελεστικές ή επιτελικές λειτουργίες, που αποτελούν είτε ένα διακριτό κομμάτι των γνωστικών λειτουργιών σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς ή ένα ξεχωριστό λειτουργικό σύστημα κατά άλλους, αναφέρονται στο σχεδιασμό, στην επιλογή μιας διαθέσιμης εναλλακτικής στρατηγικής, στην έναρξή της, ή στην αναστολή της και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της. Οι εκτελεστικές λειτουργίες μπορούν να παρομοιαστούν με το μάεστρο της ορχήστρας των γνωστικών λειτουργιών του ατόμου, καθώς συμβάλλουν στο συντονισμό των επιμέρους γνωστικών λειτουργιών. Αξίζει να αναφερθεί ότι η λειτουργία της προσοχής ρυθμίζει ποια ερεθίσματα θα υποστούν περαιτέρω ανάλυση και έτσι αποτελεί προϋπόθεση για την ομαλή ενεργοποίηση των άλλων λειτουργιών όπως η αντίληψη, η μνήμη και η μάθηση ενώ σε συνδυασμό με τις εκτελεστικές λειτουργίες καθορίζει το είδος της συμπεριφοράς και τη συνολική λειτουργικότητα του ανθρώπου⁶.

Η νοημοσύνη ή ευφυΐα (intelligence) αποτελεί τη συνισταμένη όλων των γνωστικών λειτουργιών και ορίζεται ως η ικανότητα εφαρμογής γνώσης και δεξιοτήτων⁷. Είναι δυνατό να μετρηθεί με ειδικές δοκιμασίες (τεστ) των γνωστικών λειτουργιών, που αποτελούνται από υποδοκιμασίες, η επίδοση στις οποίες συνυπολογίζεται για τον καθορισμό ενός συνολικού δείκτη. Πέραν του συνολικού δείκτη, οι δοκιμασίες μέτρησης της νοημοσύνης μπορούν να υπολογίσουν και επιμέρους δείκτες (π.χ. δείκτης πρακτικής ή λεκτικής νοημοσύνης). Οι δοκιμασίες αυτές αξιολογούν τις νοητικές ικανότητες του ατόμου συγκρίνοντάς τις με εκείνες άλλων ατόμων με τη βοήθεια συνολικών και επιμέρους αριθμητικών σκορ. Με τον τρόπο αυτό, οι αφηρημένες έννοιες της ευφυΐας και των νοητικών λειτουργιών μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και να αποκτήσουν ένα ιδιαίτερο νόημα στις προσπάθειες για τη διάγνωση και για την αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων από την παιδική μέχρι και την τρίτη ηλικία του ανθρώπου.

Στον αντίποδα της συνολικής μέτρησης της νοημοσύνης του ανθρώπου, έχουν αναπτυχθεί επιμέρους νευροψυχολογικές δοκιμασίες (τεστ) που αξιολογούν συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες. Οι δοκιμασίες αυτές είναι χρήσιμες στην ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών για ερευνητικούς, διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Οι λειτουργίες που αξιολογούνται στις περισσότερες ερευνητικές εργασίες είναι η μνήμη, οι κινητικές δεξιότητες, η ταχύτητα επεξεργασίας και οι λεκτικές ικανότητες. Επιπλέον των ειδικών δοκιμασιών έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί σύντομα σφαιρικά εργαλεία γνωστικής αξιολόγησης. Για παράδειγμα, για την ανίχνευση της ήπιας νοητικής εξασθένησης ή την αξιολόγηση της άνοιας χρησιμοποιούνται η Σύντομη

Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (Mini Mental State Examination), η νοητική εκτίμηση Montreal (MOCA), κ.α.

Σε προκλινικό επίπεδο, μια σειρά από ειδικά προσαρμοσμένες δοκιμασίες γνωστικών λειτουργιών έχουν αναπτυχθεί για τη μελέτη τους σε πειραματόζωα. Τα πειράματα αυτά μελετούν τη συμπεριφορά των πειραματόζωων υπό συγκεκριμένες συνθήκες, προκειμένου να διατυπωθούν υποθέσεις και συμπεράσματα για την αιτιοπαθογένεια των ασθενειών, για τη ανάπτυξη νέων φαρμάκων αλλά και για την αξιολόγηση τοξικών παραγόντων. Οι έρευνες με τη χρήση πειραματόζωων μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες, όταν αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους δεν μπορούν να διενεργηθούν για ηθικούς ή πρακτικούς λόγους. Βεβαίως, οι έρευνες με πειραματόζωα έχουν και αυτές ηθικούς περιορισμούς και οφείλουν να ακολουθούν συγκεκριμένους κανόνες δεοντολογίας. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν υπέρμαχοι των δικαιωμάτων των ζώων, οι οποίοι προτείνουν την απόλυτη και συνολική κατάργηση των πειραμάτων σε ζώα.

Πορεία των γνωστικών λειτουργιών στην ανάπτυξη του ανθρώπου και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι γνωστικές λειτουργίες δεν παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Σύμφωνα με τους Craik and Bialystok η εξέλιξη των γνωστικών λειτουργιών ακολουθεί την ίδια πορεία με τις φυσικές σωματικές λειτουργίες⁸. Η εμβρυϊκή, η παιδική, η εφηβική και η τρίτη ηλικία θεωρούνται οι πιο ευάλωτες ως προς την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων ενώ η νεαρή και μέση ενήλικη περίοδος θεωρούνται ανθεκτικότερες χρονικές περιόδους σε σχέση με την επίδραση του περιβάλλοντος επί των γνωστικών λειτουργιών. Ως προς την πορεία των επιμέρους νοητικών λειτουργιών, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών αντιπροσωπεύει έναν τομέα των γνωστικών λειτουργιών που βελτιώνεται από τη νεογενική ηλικία μέχρι την νεαρή ενήλικη ζωή ενώ η κατοπινή επιβράδυνσή του αποτελεί την κύρια αιτία της φθίνουσας πορείας των γνωστικών λειτουργιών παρουσιάζοντάς τις.

Τα ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες και οι λειτουργικές τους συνέπειες

Τα ελλείμματα των γνωστικών λειτουργιών αναφέρονται σε δυσκολίες στο σύνολο ή στις επιμέρους γνωστικές λειτουργίες που, λόγω της στενής σχέσης των γνωστικών λειτουργιών με την καθημερινή ζωή, επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τη ζωή των ανθρώπων. Τα γνωστικά ελλείμματα μπορούν να οδηγήσουν σε αδυναμία επίτευξης καθημερινών δραστηριοτήτων,

σε αδυναμία διαχείρισης σωματικών και ψυχικών προβλημάτων υγείας, στην ανάπτυξη διαφόρου βαθμού αναπηρίας και, όπως είναι αναμενόμενο, στην αύξηση του κόστους των υπηρεσιών υγείας⁹. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ακεραιότητα των γνωστικών λειτουργιών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η γενετική προδιάθεση, η γήρανση, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, οι διαιτολογικές συνήθειες, η ποιότητα των τροφών και ο τρόπος ζωής, οι οποίοι μπορούν να επιδράσουν σε οποιαδήποτε αναπτυξιακό στάδιο του ανθρώπου με διαφορετικό τρόπο¹⁰. Έτσι λοιπόν, οι γνωστικές διαταραχές είναι δυνατό να αφορούν στην παιδική ηλικία και να επηρεάζουν τη νευροαναπτυξιακή πορεία, τις σχολικές και τις ακαδημαϊκές επιδόσεις του νεαρού ατόμου, ή να εμφανίζονται για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή επιδρώντας αρνητικά στη λήψη των αποφάσεων και παρεμποδίζοντας την πρόληψη των ασθενειών και την τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και τέλος να αφορούν στην τρίτη ηλικία, ως αποτέλεσμα της φυσικής φθοράς με τη μορφή ήπιων γνωστικών διαταραχών ή διαφόρων μορφών άνοιας.

Μηχανισμοί επίδρασης των περιβαλλοντικών ρύπων στις γνωστικές λειτουργίες στο πλαίσιο της ανάπτυξης

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την περιβαλλοντική ρύπανση, όπως είναι τα βαρέα μέταλλα και άλλες τοξικές ουσίες που βρίσκονται στο πόσιμο νερό και στα τρόφιμα, τα φυτοφάρμακα και η ατμοσφαιρική ρύπανση, συμπεριλαμβανομένου του καπνού του τσιγάρου, που μεταξύ άλλων φαίνεται να δημιουργούν αυξημένο οξειδωτικό στρες. Έχουν ενταθεί οι ανησυχίες για την νευροαναπτυξιακή τοξικότητα των περιβαλλοντικών ρύπων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο των εμβρύων και των παιδιών που είναι δυνατό να επιφέρουν αντιστρεπτές ή μόνιμες διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες ενώ μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών συνδέουν την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης άνοιας με τη χρόνια έκθεση στους ρύπους αυτούς¹¹.

Η επίδραση των τοξικών ουσιών στο Νευρικό Σύστημα εξαρτάται κυρίως α) από την ικανότητά τους να φτάνουν στο στόχο τους, δηλαδή να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, β) από την αναπτυξιακή φάση του νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια της έκθεσης, γ) από τη δόση του τοξικού παράγοντα και δ) από τη διάρκεια της έκθεσης. Η πιο ευάλωτη περίοδος έκθεσης σε τοξικές ουσίες είναι η περίοδος της οργανογένεσης στην ενδομήτριο ζωή αλλά και η χρονική περίοδος μέχρι την εφηβεία, κατά την οποία το Νευρικό Σύστημα συνεχίζει να αναπτύσσεται. Ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση, η διαφοροποίηση, η συναπτογένεση, η απόπτωση και η μυελίνωση των νευ-

ρικών κυττάρων είναι διαδικασίες που ξεκινούν στην εμβρυική ζωή και εν μέρει συνεχίζονται και στην ενήλικη ζωή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μυελίνωση συνεχίζει να αυξάνεται μέχρι και τη μέση ηλικία, οπότε ο όγκος και η ακεραιότητα της μυελίνης αποκτούν τις μέγιστες τιμές και στη συνέχεια οι τιμές αυτές μειώνονται κατά τη γήρανση του ατόμου^{12,13}. Ειδικοί τοξικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να δράσουν διαφορετικά σε καθεμία από αυτές τις διεργασίες. Επίσης τα διάφορα μέρη του εγκεφάλου ωριμάζουν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και κατά συνέπεια εμφανίζουν διαφορετικές περιόδους ευαλωτότητας. Οι ευαίσθητες αυτές χρονικές περίοδοι ονομάζονται «κρίσιμα παράθυρα της ανάπτυξης», κατά τη διάρκεια των οποίων οι τοξικές επιδράσεις οδηγούν σε ποικίλες ανωμαλίες του Νευρικού Συστήματος που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε νοητική υστέρηση. Η ακριβής στιγμή της έκθεσης είναι κρίσιμη σχετικά με το είδος των ανατομικών, νευροχημικών ή λειτουργικών επιπτώσεων ακόμη και αν αυτές εμφανιστούν σε μεταγενέστερο χρόνο της ζωής του ατόμου. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται όψιμη νευροτοξικότητα και είναι πιθανό οι επιπτώσεις από την έκθεση να αντιπροσωπεύουν την επίσπευση των μηχανισμών γήρανσης των κυττάρων ή την αδυναμία των αντισταθμιστικών μηχανισμών σε μεγάλη ηλικία να αμβλύνουν τις επιπτώσεις της πρώιμης έκθεσης¹⁴.

Προκλινικά δεδομένα έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τις αρνητικές επιπτώσεις του καπνού του τσιγάρου κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων της ανάπτυξης πάνω στις γνωστικές λειτουργίες και στη νευροβιολογία του εγκεφάλου.

Η επίδραση του καπνού του τσιγάρου μελετήθηκε σε ειδικό μοντέλο εμβρύων ποντικών στα κρίσιμα στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου και ειδικότερα του ιπποκάμπου (από την πρώτη μέρα της ενδομήτριας ζωής μέχρι την 21η ημέρα μετά τη γέννηση) και στη συνέχεια εξετάστηκε αν οι αλλαγές αυτές διαρκούν στην ενήλικη ζωή 6 μήνες μετά τη διακοπή έκθεσης σε κάπνισμα. Φαίνεται λοιπόν ότι προκαλείται συστηματικό οξειδωτικό στρες και δυσλειτουργούν πολλά ένζυμα που σχετίζονται με τη γλυκόλυση και τη γλυκονογένεση στον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η παροχή ενέργειας και να προκαλείται υπογλυκαιμία στον αναπτυσσόμενο ιππόκαμπο. Επίσης διαταράσσονται τα γλυκολιπίδια και τα σφιγγολιπίδια της μεμβράνης των κυττάρων του ιπποκάμπου με αποτέλεσμα να εμφανίζονται αλλαγές στη διαπερατότητα της μεμβράνης. Οι αλλαγές αυτές σε μοριακό επίπεδο τροποποιούν τις νευροαναπτυξιακές οδούς και πιθανότατα ευθύνονται για τις επακόλουθες διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς που παρατηρού-

νται στα πειραματόζωα αυτά^{15, 16}. Η έκθεση ποντικών σε παθητικό κάπνισμα πριν από τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής φάνηκε να οδηγεί σε ανατομική και συμπεριφορική τερατογένεση με αλλοιώσεις στη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων, αλλαγές στη δημιουργία νευρικών κυκλωμάτων και επακόλουθες διαταραχές στη γνωστική λειτουργία και στη συμπεριφορά στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Επίσης είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η έκθεση σε εναλλακτικά προϊόντα νικοτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης των πειραματόζωων δεν εξαφάνισε τον κίνδυνο¹⁷. Ομοίως η ενδομήτρια έκθεση σε καπνό τσιγάρου οδήγησε σε μειωμένη εξερεύνηση νέων ερεθισμάτων σε μια άσκηση οπτικής αναγνώρισης σε απογόνους πιθήκων rhesus¹⁸.

Έκθεση ποντικών σε παθητικό κάπνισμα κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες της ζωής προκάλεσε οξειδωτικό στρες στα κύτταρα του εγκεφάλου, βλάβες στο DNA, αλλαγές στη λειτουργία των ενζύμων που διορθώνουν τις βλάβες στο DNA και αλλαγές στις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, όπως είναι η πρωτεΐνη tau¹⁹. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το παθητικό κάπνισμα για μία ώρα καθημερινά επί 56 ημέρες αύξησε τους δείκτες κυτταρικής γήρανσης στον εγκέφαλο αλλάζοντας τις πρωτεΐνες των νευρικών συνάψεων και τη δομή του κυτταροσκελετού με αποτέλεσμα την εμφάνιση πρόδρομων αλλοιώσεων ανάλογων με εκείνων που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer σε παθολογοανατομικά δείγματα από τον ιππόκαμπο του εγκεφάλου²⁰. Το σύνολο των αλλαγών αυτών καθιστούν τον οργανισμό περισσότερο ευάλωτο στη μελλοντική εκδήλωση διαταραχών μνήμης και άνοιας.

Επιπλέον η νικοτίνη και το παθητικό κάπνισμα έχει βρεθεί ότι διαταράσσουν την απελευθέρωση του παράγοντα BDNF και της ντοπαμίνης και προκαλούν εξασθένιση του ρυθμιστικού παράγοντα Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), που είναι υπεύθυνος για την άμυνα του κυττάρου στο οξειδωτικό stress. Αποτέλεσμα αυτού είναι η εκφύλιση και ο κυτταρικός θάνατος στον φλοιό του εγκεφάλου και αλλαγές στις διαδικασίες μνήμης και μάθησης²¹.

Η επίδραση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες κατά την ενδομήτριο ζωή στον άνθρωπο

Σε 461 εγκυες γυναίκες που δεν κάπνιζαν τσιγάρα, μελετήθηκε η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα με τη μέτρηση των επιπέδων κοτινίνης, η οποία αποτελεί έναν βιοδείκτη της έκθεσης σε νικοτίνη, στο σάλιο, σε συνδυασμό με το επίπεδο της ψυχοκινητικής ανάπτυξης των παιδιών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων της ζωής τους. Βρέθηκε ότι η ενδομήτρια έκθεση σε παθητικό κάπνισμα είχε αρνητική επίδραση

στην ομαλή ψυχοκινητική ανάπτυξη των παιδιών και συγκεκριμένα στις γνωστικές, στις γλωσσικές και στις κινητικές τους δεξιότητες²². Σε μια άλλη προοπτική μελέτη 158 εγκύων γυναικών βρέθηκε ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε καπνό τσιγάρου (παθητικό κάπνισμα ή ενεργητικό κάπνισμα της μητέρας) είχαν πιο πτωχή ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών και ιδιαίτερα της γλωσσικής ανάπτυξης (εκφορά φωνημάτων, διάκριση ήχων, επανάληψη λέξεων και κατανόηση λέξεων και προτάσεων) στους 6, στους 12 και στους 30 μήνες της ζωής²³. Σε μια προοπτική μελέτη μητέρων και παιδιών στην Κρήτη (Rhea Study) διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε παθητικό κάπνισμα (μέτρηση επιπέδων κοτινίνης στα ούρα των εγκύων που δεν κάπνιζαν) παρουσίασαν ελλείμματα στην αδρή κινητικότητα στην ηλικία των 18 μηνών ακόμα και σε περιπτώσεις έκθεσης σε πολύ χαμηλά επίπεδα κοτινίνης ενδομητρίως²⁴. Ομοίως το ενεργητικό κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέθηκε με χειρότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωστικών λειτουργιών και συγκεκριμένα στις λεκτικές ικανότητες, στις εκτελεστικές λειτουργίες και στη μνήμη εργασίας σε μια κοόρτης 420 παιδιών στην Ισπανία²⁵.

Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα, οι επιδημιολογικές μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα κοτινίνης στο αίμα, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελούν δείκτη έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, σχετίζονται με χειρότερες επιδόσεις στις γνωστικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα μελέτη σε 222 υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, ηλικίας 7 έως 11 ετών, στις Η.Π.Α. βρήκε χειρότερες επιδόσεις σε όλες τις ομάδες δοκιμασιών των γνωστικών λειτουργιών ανεξάρτητα από το βαθμό εναπόθεσης λίπους στο σώμα των παιδιών που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα²⁶. Οι Yeramaneni et al διαπίστωσαν ότι τα παιδιά που είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα, υπολείπονταν στην αδρή και στη λεπτή κινητικότητα καθώς και στις οπτικοκινητικές λειτουργίες (404 παιδιά ηλικίας 7 έως 9 ετών στις Η.Π.Α.)²⁷. Σε μια άλλη συγχρονική μελέτη 4.399 παιδιών και εφήβων στις Η.Π.Α. βρέθηκε ότι τα επίπεδα κοτινίνης στο πλάσμα σχετίζονταν με χειρότερες επιδόσεις στην ανάγνωση, στα μαθηματικά και σε μια δοκιμασία εκτελεστικών λειτουργιών²⁸.

Επίδραση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες σε ενήλικες (μη ηλικιωμένος πληθυσμός)

Μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα μη καπνιστών (4.809 ενήλικες μέσης ηλικίας 65 ετών) εξετάστηκε σχετικά με την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα μετρώντας τα επίπεδα κοτινίνης στη σίελο. Βρέθηκε ότι αυξημένα ποσοστά κοτινίνης σε μη καπνιστές σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για γνωστική δυσλειτουργία,

που θα μπορούσε να παραπέμψει σε μεταγενέστερη εμφάνιση άνοιας. Ως πιθανούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς οι συγγραφείς προτείνουν την αλληλεπίδραση με υποκλινικά καρδιαγγειακά προβλήματα και την επίδραση του παθητικού καπνίσματος στα ενδοθηλιακά κύτταρα που δυσλειτουργούν με αποτέλεσμα να επιτείνεται η αγγειοσυστολή, η αθηρογένεση και η θρόμβωση. Αυτό οδηγεί σε επιβάρυνση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και σε περιορισμό της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο. Επιπλέον η αύξηση της πιθανότητας για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα προδιαθέτει σε επιβάρυνση της γνωστικής λειτουργίας²⁹. Ομοίως σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα γυναικών στην Κίνα (N=2.037) διαπιστώθηκε ότι γυναίκες ηλικίας 55 έως 64 ετών βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για γνωστικού τύπου έκπτωση εξαιτίας της έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα στους οικιακούς χώρους³⁰. Επιπλέον, σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη 1.904 ατόμων στην Ολλανδία, που αξιολογήθηκαν δύο φορές με διαφορά πέντε ετών, βρέθηκε ότι οι καπνιστές είχαν χειρότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης, γνωστικής ευελιξίας και συνολικών γνωστικών ικανοτήτων συγκριτικά με τους μη καπνίζοντες. Μάλιστα το ποσοστό της γνωστικής δυσλειτουργίας ήταν ανάλογο με την ποσότητα των τσιγάρων που καταλάωναν καθημερινά οι καπνιστές³¹.

Επίδραση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες σε άτομα τρίτης ηλικίας

Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη 2.452 ηλικιωμένων ατόμων στις Η.Π.Α. (εκ των οποίων οι 1317 δεν είχαν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους ενώ οι 1135 ήταν πρώην καπνιστές) έδειξε ότι τα επίπεδα κοτινίνης στο αίμα, τα οποία είναι ενδεικτικά έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα, σχετίζονται με στατιστικά σημαντική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και με επιβράδυνση της ταχύτητας στο βάδισμα. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν στατιστικά σημαντικά ακόμη και μετά τον έλεγχο παραγόντων όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος, ο διαβήτης, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος. Οι συγγραφείς πρότειναν ως πιθανούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς την ενεργοποίηση του ινωδογόνου και της θρομβοξάνης με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό θρόμβων, την πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης και την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών³. Άλλη επιδημιολογική μελέτη 1.091 ηλικιωμένων ατόμων στη Σκωτία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο χαμηλότερος δείκτης νοημοσύνης στην ηλικία των 11 ετών σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για έναρξη καπνίσματος και με μεγαλύτερη πιθανότητα συνέχισης του καπνίσματος μέχρι την τρίτη ηλικία. Επίσης, τα συνολικά χρόνια καπνίσματος στους ενεργούς καπνιστές σχετίζονται με έκπτωση στο γε-

νικό ηλικίο νοημοσύνης (g) αλλά όχι με τη λειτουργία της μνήμης στην ηλικία των 70 ετών³². Αντίστοιχα, σε μεγάλη συγχρονική μελέτη στην Ιαπωνία βρέθηκε ότι το κάπνισμα σχετίζεται με χειρότερες επιδόσεις στην ταχύτητα επεξεργασίας με τους άνδρες να πλήττονται περισσότερο³³. Η επίδραση του καπνίσματος επί των γνωστικών λειτουργιών φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη και ανάλογη με τα χρόνια καπνίσματος ενώ η διακοπή του καπνίσματος αναστρέφει εν μέρει τη γνωστική έκπτωση εφόσον έχουν μεσολάβησει αρκετά χρόνια³⁴. Επιπλέον, η παρουσία του αλληλίου ε4 της Απολιποπρωτεΐνης Ε δε φαίνεται να σχετίζεται με την επίδραση του καπνίσματος επί των γνωστικών λειτουργιών³⁵. Αντίθετα, μια επιδημιολογική μελέτη στις Η.Π.Α. έδειξε ότι ενώ τα χαμηλά σκορ σε γνωστικές δοκιμασίες και η συνέχιση του καπνίσματος μετά την τρίτη ηλικία σχετίζονται ανεξάρτητα με μεγαλύτερη θνησιμότητα, ωστόσο δε βρήκε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και των γνωστικών λειτουργιών³⁶.

Ευεργετική δράση της νικοτίνης στις γνωστικές λειτουργίες

Στα παραπάνω δεδομένα σχετικά με την επίδραση του καπνού του τσιγάρου στην επίδοση πειραματόζων, αλλά και του ανθρώπου σε δοκιμασίες των γνωστικών λειτουργιών, έχουμε παραλείψει να αναφερθούμε στα ευρήματα για την θετική επίδραση της νικοτίνης. Η νικοτίνη είναι ένα από τα συστατικά του καπνού του τσιγάρου και έχει βρεθεί ότι έχει βραχεία ευεργετική δράση στις γνωστικές λειτουργίες.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του ρόλου της νικοτίνης πάνω στις γνωστικές λειτουργίες, επισημάνθηκε ότι προκλινικές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν την ενισχυτική επίδραση της νικοτίνης στη γνωστική λειτουργία. Ειδικότερα, η νικοτίνη φαίνεται ότι ευνοεί την επίδοση σε δοκιμασίες προσοχής, μνήμης εργασίας, την ικανότητα λεπτών κινήσεων και την επεισοδιακή μνήμη. Σε σχέση με το νευροβιολογικό υπόστρωμα αυτών των δράσεων, σύμφωνα με την ίδια ανασκόπηση, σ' αυτό εμπλέκονται οι υπο-ομάδες α4, β2, and α7 του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλχολίνης³⁷. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πτωχή γνωστική λειτουργία στο βασικό επίπεδο αποτελεί έναν προβλεπτικό παράγοντα υποτροπής για τους καπνιστές που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα. Αυτό το εύρημα σε συνδυασμό με την ευεργετική δράση της νικοτίνης στις γνωστικές λειτουργίες μπορούν να δικαιολογήσουν τη διερεύνηση της επίδρασης φαρμακολογικών και ψυχολογικών (π.χ. γνωστική επανόρθωση) μεθόδων γνωστικής ενίσχυσης στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Παρά τον τεκμηριωμένο ωφέλιμο ρόλο της νικοτίνης στη γνωστική λειτουργία, πρέπει να λαμβάνουμε οπωσδήποτε υπόψη ότι η

συνολική αποτίμηση της επίδρασης του καπνού του τσιγάρου, ο οποίος πέραν της νικοτίνης περιλαμβάνει και μια σειρά από άλλες βλαπτικές ουσίες, πάνω στη σωματική, αλλά και στην εγκεφαλική υγεία είναι σίγουρα αρνητική.

Συζήτηση

Συμπερασματικά, μολονότι η νικοτίνη μπορεί να έχει θετική δράση στις γνωστικές ικανότητες των πειραματόζων και των ανθρώπων, τα προκλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της καταστροφικής δράσης του καπνού του τσιγάρου στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο των πειραματόζων. Ο καπνός του τσιγάρου φαίνεται να προκαλεί βλάβες στην περιοχή του ιπποκάμπου σε γενετικό (DNA), μοριακό επίπεδο (βλάβες στις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και στα συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης) και σε επίπεδο νευρωνικών κυκλωμάτων. Το συστηματικό οξειδωτικό στρες, η εκφύλιση και ο κυτταρικός θάνατος σε κρίσιμες περιοχές του εγκεφάλου ευθύνονται για την τελική εκδήλωση διαταραχών στη μνήμη και στη μάθηση. Παρομοίως, οι επιδημιολογικές μελέτες έκθεσης στην ενδομήτρια ζωή και στην παιδική ηλικία σε ανθρώπους συσχετίζουν το κάπνισμα της μητέρας ή την έκθεση της μητέρας σε παθητικό κάπνισμα με πτωχούς δείκτες ανάπτυξης των γνωστικών λειτουργιών, της γλώσσας και των κινητικών δεξιοτήτων των παιδιών στα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Επίσης η έκθεση των παιδιών σε παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με χειρότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες γνωστικών λειτουργιών τόσο στην παιδική όσο και στην εφηβική ηλικία. Σε πληθυσμούς ενήλικων (μη ηλικιωμένων) ατόμων έχει φανεί ότι τόσο το κάπνισμα όσο και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα προκαλούν διαταραχές στη μνήμη και στη γνωστική ευελιξία και πιθανότατα μπορούν να προδιαθέσουν για μελλοντική εμφάνιση άνοιας. Τα ίδια συμπεράσματα αναφέρονται και σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ατόμων με τις περισσότερες μελέτες να συσχετίζουν το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα με έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.

Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη και έχει σοβαρό αντίκτυπο σε επίπεδο δημόσιας υγείας σε πληθυσμούς που δεν μπορούν να επιλέξουν την απομάκρυνση από το ρυπογόνο περιβάλλον (συνήθως οικιακοί χώροι) ή να κατανοήσουν τους κινδύνους από την έκθεση. Τέτοιοι πληθυσμοί είναι τα νεογνά, τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι με προβλήματα κινητικότητας ή άνοια και στις περιπτώσεις αυτές η έκθεση χαρακτηρίζεται ως «ανοικιοθελής». Συνεπώς πέραν από τις πολιτικές απαγόρευσης του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους και σε οποιοσδήποτε κλειστός χώρος αναψυχής, οι οποίες, ευτυχώς, έχουν πλέον αρχίσει να εφαρμόζονται αυστηρά και στη χώρα μας, καθίστανται αναγκαίες και νομοθετικές ρυθμίσεις

προστασίας ειδικών πληθυσμών από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Παράδειγμα τέτοιας ρύθμισης αποτελεί μια νομοθεσία στην Αυστραλία, που απαγορεύει το κάπνισμα σε αυτοκίνητα όταν μέσα σε αυτά επιβαίνουν παιδιά³⁸.

Η κοινή γνώμη είναι εξοικειωμένη με τους κινδύνους από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονα ή με την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Καθίσταται όμως αναγκαίο να συμπεριληφθούν στις ενημερωτικές καμπάνιες και οι κίνδυνοι, οι οποίοι δεν έχουν γίνει ευρέως γνωστοί μέχρι σήμερα, για την ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου στα παιδιά και για τη διατήρηση ακμαίων γνωστικών ικανοτήτων στην ενήλικη ζωή και στην τρίτη ηλικία λόγω της έκθεσης τόσο στο ενεργητικό όσο και στο παθητικό κάπνισμα. Η αποφυγή του καπνού του τσιγάρου είναι δυνατό να προλάβει τη γήρανση των γνωστικών λειτουργιών και πιθανότατα την εκδήλωση της άνοιας. Αντίστοιχα, η όσο το δυνατό πιο έγκαιρη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να διακόψει την περαιτέρω επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών και σε κάποιες περιπτώσεις να ανατρέψει τις διαταραχές που έχουν προκληθεί³¹. Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι η παρούσα εργασία εστίασε στην επίδραση του καπνού του κανονικού τσιγάρου πάνω στις γνωστικές λειτουργίες και δεν αναφέρθηκε καθόλου στο ηλεκτρονικό τσιγάρο. Οι συνέπειες του ηλεκτρονικού τσιγάρου, η χρήση του οποίου φαίνεται να αυξάνεται σε νεαρούς ενήλικες στις Η.Π.Α.³⁹, βρίσκονται στο επίκεντρο της σύγχρονης έρευνας^{40, 41}. Μελλοντικές έρευνες αναμένεται να ξεκαθαρίσουν το ρόλο του ηλεκτρονικού τσιγάρου πάνω στην ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών.

Συμπεράσματα

Οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν υπέρ της βλαπτικής δράσης του καπνού του τσιγάρου στις γνωστικές λειτουργίες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε πληθυσμούς ανθρώπων. Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου οδηγεί σε πτωχούς δείκτες ανάπτυξης των γνωστικών λειτουργιών στην παιδική και εφηβική ηλικία. Σε πληθυσμούς ενήλικων ατόμων (μη ηλικιωμένων) και σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ατόμων παρατηρούνται διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, παρά το γεγονός ότι η νικοτίνη έχει σχετιστεί με βελτίωση στους αντίστοιχους δείκτες. Είναι απαραίτητο να ευαισθητοποιηθεί η κοινή γνώμη και η ιατρική κοινότητα σχετικά με τους κινδύνους αυτούς και να ισχυροποιηθούν τα μέτρα προστασίας των πολιτών από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.

Βιβλιογραφία

1. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral*

- Basis for Smoking-Attributable Disease. A Report of the Surgeon General Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
2. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The Health Effects of Passive Smoking: An Overview of Systematic Reviews Based on Observational Epidemiological Evidence. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0139907.
 3. Akhtar W.Z, Andresen E.M, Cannell M.B, Xu X. Association of blood cotinine level with cognitive and physical performance in non-smoking older adults. *Environ Res*. 2013;121:64-70.
 4. WHO, 2019. Εύρεση στις 1 Δεκεμβρίου 2019, στην ιστοσελίδα : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.
 5. Centers for Disease Control and Prevention Healthy Aging. Εύρεση στις 16 Αυγούστου 2019, στην ιστοσελίδα : https://www.cdc.gov/aging/pdf/perceptions_of_cog_hlth_factsheet.pdf. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.
 6. Παπαδημητρίου Γ.Ν, Λιάππας Ι.Α, Λύκουρας Ε:Σύγχρονη Ψυχιατρική, Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ 2013:78, 135.
 7. Oxford Dictionary. Εύρεση στις 16 Αυγούστου 2019 στην ιστοσελίδα: <https://www.lexico.com/en/definition/intelligence>. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.
 8. Craik F.I, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(3):131-8.
 9. Plassman B.L, Langa K.M, Fisher G.G, Heeringa S.G, Weir D.R., Ofstedal M.B et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34.
 10. Deary I.J, Corley J, Gow A.J, Harris S.E, Houlihan L.M, Marioni R.E, Penke L, Rafnsson S.B, Starr J.M. Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*. 2009;92(1): 135–152.
 11. London L, Beseler C, Bouchard M.F, Bellinger D.C, Colosio C, Grandjean P, et al. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposures. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):887-96.
 12. Ge Y, Grossman R.I, Babb J.S, Rabin M.L, Mannon L.J, Kolson D.L. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1327-33.
 13. Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J Neurosci*. 2011;31(30):10937-47.
 14. Rice D, Barone S. Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511-33.
 15. Neal R.E, Chen J, Jagadapillai R, Jang H, Abomoelak B, Brock G et al. Developmental cigarette smoke exposure: hippocampus proteome and metabolome profiles in low birth weight pups. *Toxicology*. 2014; 317:40-9.
 16. Neal R.E , Jagadapillai R, Chen J, Webb C, Stocke K, Greene R.M, Pisano M.M. Developmental cigarette smoke exposure II: Hippocampus proteome and metabolome profiles in adult offspring. *Reprod Toxicol*. 2016; 65:436-447.
 17. Hall B.J, Cauley ., Burke D., Kiany ., Slotkin T.A, Levin E.D. Cognitive and Behavioral Impairments Evoked by Low-Level Exposure to Tobacco Smoke Components: Comparison with Nicotine Alone. *Toxicol Sci*. 2016;151(2):236-44.
 18. Golub M.S, Slotkin T.A, Tarantal A.F, Pinkerton K.E. Visual recognition memory and auditory brainstem response in infant rhesus monkeys exposed perinatally to environmental tobacco smoke. *Brain Res*. 2007; 1151:102-6.
 19. La Maestra S, Kisby G.E, Micale R.T, Johnson J, Kow Y.W, Bao G et al. Cigarette smoke induces DNA damage and alters base-excision repair and tau levels in the brain of neonatal mice. *Toxicol Sci*. 2011;123(2):471-9.
 20. Ho Y.S, Yang X, Yeung S.C, Chiu K, Lau C.F, Tsang A.W, et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-Alzheimer-like neuropathology in rats. *PLoS One*. 2012;7(5):e36752.
 21. Naha N, Gandhi D.N, Gautam A.K, Prakash J.R. Nicotine and cigarette smoke modulate Nrf2-BDNF-dopaminergic signal and neurobehavioral disorders in adult rat cerebral cortex. *Hum Exp Toxicol*. 2018;37(5):540-556.
 22. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Ligocka D, Mikolajewska K, Mirabella F et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure during Pregnancy and Child Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7).
 23. Hernandez-Martinez C, Voltas Moreso N, Ribot Serra B, Arija Val V, Escribano Macias J, Canals Sans J. Effects of Prenatal Nicotine Exposure on Infant Language Development: A Cohort Follow Up Study. *Matern Child Health J*. 2017;21(4):734-744.
 24. Evlampidou I, Bagkeris M, Vardavas C, Koutra K, Patelarou E, Koutis A, et al. Prenatal Second-Hand Smoke Exposure Measured with Urine Cotinine May Reduce Gross Motor Development at 18 Months of Age. *J Pediatr*. 2015;167(2):246-52.
 25. Julvez J, Ribas-Fito N, Torrent M, Fornis M, Garcia-Esteban R, Sunyer J. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):825-32.
 26. Davis C.L, Tinggen M.S, Jia J, Sherman F, Williams C.F, Bhavsar K. et al. Passive Smoke Exposure and Its Effects on Cognition, Sleep, and Health Outcomes in Overweight and Obese Children. *Child Obes*. 2016;12(2):119-25.
 27. Yeramani S, Dietrich K.N, Yolton K, Parsons P.J, Aldous K.M, Haynes E.N. Secondhand Tobacco Smoke Exposure and Neuromotor Function in Rural Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):253-9.e1.
 28. Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lanphear B.P, Hornung R. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ Health Perspect*. 2005;113(1):98-103.
 29. Llewellyn D.J, Lang I.A, Langa K., Naughton ., Matthews F.E. Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. *BMJ*. 2009;338:b462.
 30. Pan X, Luo Y, Roberts AR. Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):911-918.
 31. Nooyens AC, van Gelder B.M, Verschuren W.M. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am J Public Health*. 2008;98(12):2244-50.
 32. Corley J, Gow A.J, Starr J.M, Deary I.J. Smoking, childhood IQ, and cognitive function in old age. *J Psychosom Res*. 2012;73(2):132-8.
 33. Hotta R, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y et al. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. *Am J Health Behav*. 2015;39(3):294-300.
 34. Mons U, Schöttker B, Müller H, Kliegel M, Brenner H. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(10):823-31.
 35. Wingbermühle R, Wen K.X, Wolters F.J, Ikram M.A, Bos D. Smoking, APOE Genotype, and Cognitive Decline: The Rotterdam Study. *J Alzheimer's Dis*. 2017;57(4):1191-1195.
 36. Gillum R.F, Kwagyan J, Obisesan T.O. Smoking, Cognitive Function and Mortality in a U.S. National Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(9):3628-3636.

37. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403-414.
38. Anstey K.J, Chen R. Invited commentary: Secondhand smoke — an underrecognized risk factor for cognitive decline. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):919–921.
39. Dai H., Leventhal A.M. Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. *JAMA*. 2019; 322 (18): 1824-1827.
40. Gotts J.E, Jordt S.E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019;366: 15275.
41. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. 2014; 69:248-60.

