

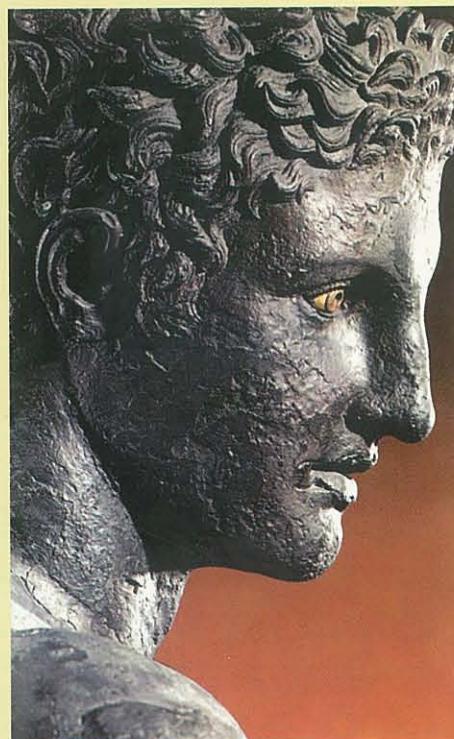


ΑΝΗΡ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

OFFICIAL JOURNAL
OF THE HELLENIC SOCIETY OF
ANDROLOGY

ΤΟΜΟΣ 1ος • ΤΕΥΧΟΣ 5ο • ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1999



αφιέρωμα:
• Ο ΓΗΡΑΣΚΩΝ ΑΝΔΡΑΣ



MEDLINE, ΖΑΝ ΜΩΡΕΑΣ 114, 152 31 ΧΑΛΑΝΔΡΙ

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ - ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 797/94

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ - ΕΚΔΟΤΗΣ:**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλατεία Ε. Βενιζέλου 2 - Αθήνα 115 21

Τηλ. 64.11156 - 6402179 - Fax : 01 - 6411156

Copyright - Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία**Συντ. Τίτλος** - Ανήρ**ISSN** 1108-3522**ΕΚΔΟΤΗΣ:** Δ.Α.Αδαμόπουλος

Τριμηνιαία έκδοση.

Εκδίδεται σε 2000 αντίτυπα.

Επιμέλεια εκτύπωσης, σελιδοποίηση: MEDLINE

"ANIR" is published quarterly as the official Journal of the Hellenic Society of Andrology

Copyright : Hellenic Society of Andrology**Short title:** ANIR**ISSN** 1108-3522**Correspondance:** D.A. Adamopoulos, MD,

Endocrine Department

"Elena Venizelou" Hospital, 2, E. Venizelou Square,

115 21 Athens, Greece

Tel : (01)6411156, (01)6402179, Fax : (01)6411156

E-mail:hel-soc-andro@ath.forthnet.gr

Το περιοδικό "ANHP" είναι η τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας. Σκοπό έχει την ενημέρωση των ιατρών πάνω σε θέματα που αφορούν την Ανδρολογία. Τα άρθρα που δημοσιεύονται αφορούν τον ευρύ τομέα του ενδιαφέροντός της, από τη μοριακή και γενετική πλευρά ως το νεοαναδυόμενο πεδίο των προβλημάτων στον γηράσκοντα άνδρα. Στα περιεχόμενα θα περιλαμβάνονται ανασκοπήσεις, άρθρα σύνταξης, ερευνητικές εργασίες, ενδιαφέροντα περιστατικά αλλά και παρουσιάσεις εκ των δραστηριοτήτων της Εταιρείας με κείμενα συμποσίων, στρογγύλων τραπεζών, διαλέξεων, που θα διοργανώνει η Εταιρεία. Τέλος, μέσω του περιοδικού θα προβάλλονται αξιόλογες εργασίες δημοσιευμένες στα διεθνή περιοδικά ενώ θα γίνεται και ενημέρωση για γεγονότα και εκδηλώσεις που αφορούν την Ανδρολογία στον Ελληνικό και διεθνή χώρο.

ANHPΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**ANIR**OFFICIAL JOURNAL
OF THE
HELLENIC SOCIETY OF ANDROLOGY**COPYRIGHT**

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού "ANHP" και απαγορεύεται μερική ή ολική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Διευθυντού Σύνταξης. Για την αναπαραγωγή εικόνων, σχεδίων και πινάκων απαιτείται επίσης σχετική έγκριση και αναφορά της πηγής.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Σ.Χ. Νικοπούλου,

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

Για καταχώρηση διαφημίσεων οι ενδιαφερόμενοι παρακαλούνται να επικοινωνούν με την Εταιρία MEDLINE, ΤΗΛ.: 67 55 473, 67 73 316, FAX:67 22 849, e mail: medline@otenet.gr (Υπεύθυνοι: Θανάσης Μάστορας, Χριστίνα Τσαρούχα).

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Λ. Κοντογεώργος
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Λ. Μαμάς
ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Ε. Κούκκου
ΤΑΜΙΑΣ: Ε. Ανδρέου
ΜΕΛΗ: Χ. Καζλαρής
 Κ. Μαυρουδής
 Β. Συρίου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αμπραχαμιάν Αναχίτ Ενδοκρινολόγος
 Ανδρέου Ευαγγελία Ενδοκρινολόγος
 Ασβέστης Χαράλαμπος Ουρολόγος
 Βασιλόπουλος Παναγιώτης Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Βλασσοπούλου Βαρβάρα Ενδοκρινολόγος
 Γιαννακόδημος Γεώργιος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Δεσύπρης Αθανάσιος Βιοχημικός
 Καλοβιδούρης Αγγελος Ακτινολόγος
 Καρδαμάκης Εμμανουήλ Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Κοντογεώργος Λεωνίδας Ουρολόγος
 Κοτζαμάνης Κων/νος Ψυχίατρος
 Κουκούλης Γεώργιος Ενδοκρινολόγος
 Μιχόπουλος Ιωάννης Μικροβιολόγος
 Πανίδης Δημήτριος Ενδοκρινολόγος
 Παπαδήμας Ιωάννης Ενδοκρινολόγος
 Περιμένης Πέτρος Ουρολόγος
 Ρελάκης Κων/νος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Σταθόπουλος Ευστάθιος Παθολογοανατόμος
 Τζαφέτας Ιωάννης Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Τζιγκούνης Βασίλειος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Χατζηχρήστου Δημήτρης Ουρολόγος

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:
 Δ.Α. Αδαμόπουλος
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ:
 Π. Βασιλόπουλος
 Γ. Μπαρμπαλιάς
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΥΛΗΣ:
 Σ.Χ. Νικοπούλου

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΥΛΗΣ

Δ. Καντζάβελος Ουρολόγος
 Ε. Κούκκου Ενδοκρινολόγος
 Ι. Μιχόπουλος Μικροβιολόγος

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό ANHP, έκδοση της Ελληνικής Ανδολογικής Εταιρείας έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ασχολούμενων στο χώρο της Ανδρολογίας και την προαγωγή του γνωστικού αντικειμένου της στον ελληνικό χώρο. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Αρθρα. Σύνταξης. Σύντομες ανασκοπήσεις σε επίκαιρα και αμφιλέγομένα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Οταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Γενικά θέματα. Σχετιζόμενα με την Ανδρολογία

3. Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.

4. Ερευνητικές εργασίες. Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προσποτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτόδιμοισεμένα αποτέλεσματα.

5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Γίνονται δεκτά άρθρα εφόσον αφορούν νέα και πολύ σπάνια νοσήματα ή νοσήματα εμφανίζοντα ιδαιτέρωτης ως προς την κλινική τους εκδήλωση ή την διερευνητική τους προσπέλαση ή έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδουση με ελεγμένο το αποτέλεσμα. Επίσης στα άρθρα αυτά μπορούν να παρουσιασθούν πρωτότυπες περιπτώσεις προς σύζητηση με τους αναγνώστες του περιοδικού.

6. Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένα θέματα.

7. Πρακτικά από σεμινάρια και στρογγυλά τραπέζια ή κείμενα από διαλέξεις.

8. Περίληψη άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας συνοδευόμενη από σύντομο σχόλιο. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

9. Γράμματα προς τη Σύνταξη. Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λ.π. Δημοσιεύονται ενυπογράφως.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση. Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό ANHP δεν μπορεί να έχουν υποβληθεί ταυτόχρονα για δημοσίευση σε άλλα Ελληνικά περιοδικά. Το γεγονός πρέπει να βεβαιώνεται από επιστολή - δήλωση του πρώτου συγγραφέα προς τον Διευθυντή Σύνταξης. Όμως επιτρέπεται η υποβολή εργασιών μέρος των οποίων έχει δημοσιευθεί ή παρουσιασθεί με μορφή περίληψης σε Ελληνικό ή Διεθνές Συνέδριο.

Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή.

Προετοιμασία του χειρόγραφου. Η γλωσσική ομοιομορφία των άρθρων είναι απαραίτητη. Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένα στη δημοτική και με το μονοτονικό σύστημα.

Το περιοδικό ANHP έχει αποδεχθεί το σύστημα Vancouver και εφαρμόζει το ελληνικό πρότυπο γραφής βιοιατρικών κειμένων.

Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί, από τη μια πλευρά των σελίδων, με πειριώδια τουλάχιστον 2,5 cm. Τα εξής κεφάλαια αρχίζουν σε ιδιαίτερη σελίδα: η σελίδα με τον τίτλο, η περίληψη και οι λέξεις ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχα-

ριστίες, η αγγλική περίληψη, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου.

Σελίδα τίτλου. Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι σύντομος (μέχρι 12 λέξεις), (β) το όνομα και τον τίτλο του συγγραφέα (-ων), (γ) το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία και η προέλευση του συγγραφέα, (δ) το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα για αλληλογραφία και ανάπτυξη, (ε) πηγές που ενδεχομένως ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας, (στ) αν υπάρχουν διαφωνούντες με την εργασία.

Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Σκοπός, Υλικό Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3 - 10 λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Κείμενο. Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από την Εισαγωγή, Υλικό και μέγεθος, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος που εφαρμόσθηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση την Υπουργική απόφαση Αριθ. A6/10983/1 {ΦΕΚ 886/B 20-12-84} για τη "Διεξαγωγή Κλινικών Δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου" και η οποία παραπέμπει στη Διακήρους του Ελλήνικο (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ολοκληρωμένα και σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση περιγράφονται οι προσποτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα. Επίσης, μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών. Συνδέονται τα αποτελέσματα με τους στόχους της μελέτης, αποφεύγονται όμως αυθαίρετα συμπεράσματα, που δεν προκύπτουν από τα αποτελέσματα της εργασίας.

Ευχαριστίες. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, που έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση.

Βιβλιογραφικές παραπομπές. Αριθμούνται στο κείμενο με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Ελληνες συγγραφείς "και συν.". Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη "και".

Ολες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου - και μόνον αυτές - πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείων απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5-6 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικώς, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσιεύσεως π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology 1980; 79:311 - 314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται ονόμα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymus Π.χ. Anonymous. Coffe drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση, μετά τον τόμο. Π.χ. Blood, 54 (Suppl 1):26. Οι συντιμίσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντιμίσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων, παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός εκδόσεως, ο εκδότης, η πόλη εκδόσεως, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. BHTA, Αθήνα, 1983:67 - 113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγράματος που έχει γραφτεί από άλλον συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA ed (h eds ;h Συντ.) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987: 457-472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και "προσωπικές επικοινωνίες" δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη "υπό δημοσίευση".

Αγγλική περίληψη. Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Aim, Material, Methods, Results, Conclusions. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού (Key words). Η ποιότητα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοπο-

ητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοιατρικών περιοδικών (Index Medicus).

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα. Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1,2,3 κλπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2 ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες. Διακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική και υπότομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική και σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες. Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη, και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλεύεται το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους. Για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λ.π.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλεύονται το Λεξιλόγιο Βιοιατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Εκδοση IATROTEK, Αθήνα, 1991.

Μετρήσεις. Μετρήσεις μήκους, ύψους, βάρους και όγκου πρέπει να αναφέρονται σε μετρικές μονάδες (μέτρο, χλ., λίτρο) ή στις υποδιαιρέσεις τους. Οι θερμοκρασίες πρέπει να δίνονται σε βαθμούς Κελσίου. Οι αρτηριακές πιέσεις πρέπει να δίνονται σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών. Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα. Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμάτων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εταιρεία MEDLINE. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών που δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Υποβολή χειρογράφου: Τα χειρόγραφα αποστέλλονται στη διεύθυνση: Δ.Α. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΝΗΡ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ-ΠΓΝ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ" Πλ. Ε. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 2 -115 21 ΑΘΗΝΑ

Η εργασία ταχυδρομείται σε φάκελο από χοντρό χαρτί, εσωκλείοντας τις φωτογραφίες και τη δισκέτα (εφ' όσον υπάρχει) μέσα σε σκληρό χαρτόνι. Εάν η αποστολή γίνεται μέσω των Ελληνικών Ταχυδρομείων να μην ακολουθείται συστημένη διαδικασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

6 Σημείωμα σύνταξης

7 Αφιέρωμα: Ο Γηράσκων 'Άνδρας

7-10Εισαγωγικό σχόλιο

11-16Η γοναδική λειτουργία στον άνδρα
μετά την 5^η δεκαετία της ζωής του

17-20Η γονιμότητα στον άνδρα μετά την 5^η δεκαετία της ζωής του

21-26"Σωματοπενία" ή "Σωματόπαυση" στο γηράσκοντα άνδρα

27-33Μεταβολές της θυρεοειδικής και επινεφριδιακής λειτουργίας στο
γηράσκοντα άνδρα

34-39Μεταβολισμός υδατανθράκων και λιπιδίων στο γηράσκοντα άνδρα

40-52Καρδιαγγειακό σύστημα στο γηράσκοντα άνδρα

53-57Η εξέλιξη της διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής
στη στυτική δυσλειτουργία

58-60Ο άνδρας μετά την 5^η δεκαετία - Ουρολογική θεώρηση -
Παθήσεις του προστάτου - Πρόληψη

61-65Γηράσκουσα ουροδόχος κύστη -
Δομικές αλλοιώσεις και λειτουργικές επιπτώσεις

52 Κριτική βιβλίου

6° ΤΕΥΧΟΣ ΑΦΙΕΡΩΜΑ:
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΔΡΑΣ

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σεπτέμβριος 1999

Το παρόν τεύχος του περιοδικού μας αποτελεί αφιέρωμα στο αναδυόμενο γρήγορα πεδίο μελέτης του γηράσκοντα άνδρα και περιλαμβάνει τις σημαντικότερες εισηγήσεις της ημερίδας που απετέλεσε τον κύριο θεματικό κορμό του 3ου Ανδρολογικού Συνεδρίου.

Το ενδιαφέρον για τη μελέτη των προβλημάτων του άνδρα μετά την 5η δεκαετία της ζωής του, και ιδιαίτερα αυτών που σχετίζονται με την βαθμαία έκπτωση της γοναδικής λειτουργίας, μετά τις περιορισμένες σχετικά προσπάθειες από ορισμένα ερευνητικά κέντρα, αποκτά επίσημο και θεσμοθετημένο χαρακτήρα με την ίδρυση της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης του Γηράσκοντα Άνδρα, την οργάνωση του Διεθνούς Συνεδρίου για τον Γηράσκοντα Άνδρα (Γενεύη, 1998) και την Διακήρυξη της Γενεύης (έχει δημοσιευθεί στο 1ο τεύχος του περιοδικού μας), που αναγνωρίζει και οριοθετεί το πρόβλημα και παράλληλα παροτρύνει την επιστημονική κοινότητα αλλά και τους κοινωνικούς φορείς να ασχοληθούν με το θέμα. Τέλος, για την ευχερή και γρήγορη διάχυση των γνώσεων και επικοινωνία των ενδιαφερομένων δημιουργήθηκε η τριμηνιαία έκδοση "The Aging Male". Το μέγεθος και τη σημασία του προβλήματος υπογραμμίζει η εμπλοκή της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, η οποία έθεσε υπό την προστασία της και περιέλαβε στους στόχους της τη μελέτη των συνεπειών της έκπτωσης της γοναδικής λειτουργίας στις σωματικές, ψυχολογικές και πνευματικές λειτουργίες του γηράσκοντα άνδρα.

Στον ελληνικό χώρο, η εκδήλωση ενδιαφέροντος υπήρξε γρήγορη, άμεση και ουσιαστική και περιέλαβε παρέμβαση σε θέματα ορολογίας με την πρόταση του όρου ανδροπενία στον γηράσκοντα άνδρα (ίδε τεύχος 3) και με ερευνητικές προσπάθειες σχετικά με την συμπτωματολογία, τις γνώσεις και τις απόψεις Αθηναίων μετά την 5η δεκαετία της ζωής τους σχετικά με τις επιπτώσεις της ανδροπενίας στην υγεία τους και τις δυνατότητες φαρμακευτικής υποστήριξης των "χρείαν εχόντων". Παράλληλα, βρίσκεται σε ολοκλήρωση μελέτη καταγραφής εκδηλώσεων ανδροπενίας σε ειδική και ευπαθή ομάδα ανδρών, όπως αυτή των ασχολούμενων με τη διακονεία του Ιπποκράτη.

Το ενδιαφέρον και η προσπάθεια στο χώρο κορυφώνονται το Φεβρουάριο του 2000 με την οργάνωση του 2ου Διεθνούς Συνεδρίου για τον Γηράσκοντα Άνδρα στη Γενεύη (ίδε πρόσκληση στο τέλος του τεύχους). Στο Συνέδριο αυτό η Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία θα εκπροσωπηθεί ενεργά και επάξια αναλαμβάνοντας την οργάνωση στρογγύλης τράπεζας με θέμα: "Prostatic disease in the coming millenium" και συντονιστή και ομιλητές εκλεκτά μέλη της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας.

Όπως θα έγινε αντιληπτό ο χώρος σφύζει από ερευνητική και εκδοτική δραστηριότητα και το ανά χείρας τεύχος την εκφράζει πιστά. Τη φορά αυτή η εκδοτική προσπάθεια γίνεται από την εκλεκτή συνάδελφο, συνεργάτιδα και υπεύθυνο ύλης του περιοδικού μας, την Ενδοκρινολόγο κ. Σταματίνα Νικοπούλου, προσκεκλημένη εκδότρια, στην οποία ανήκει και ο έπαινος της πραγματοποίησης της έκδοσης του τεύχους αυτού.

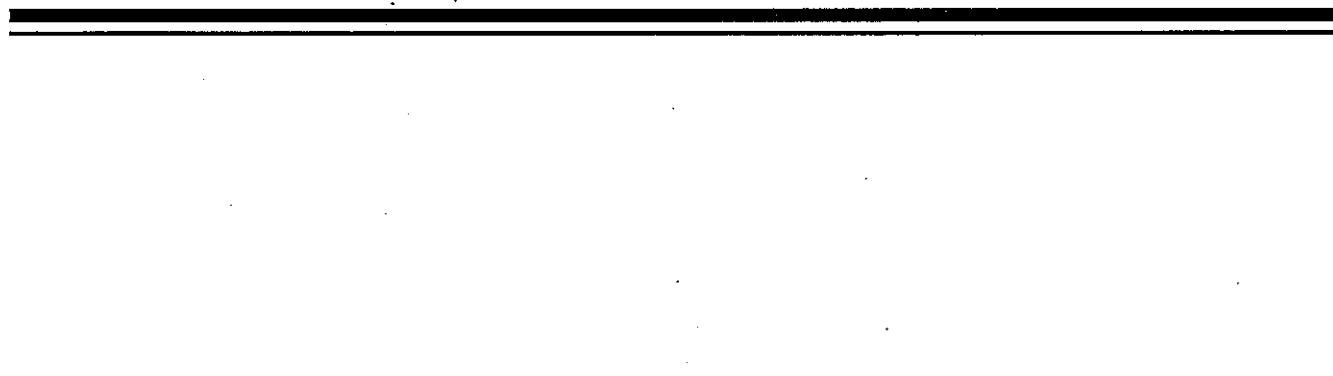
Δ.Α. Αδαμόπουλος

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Ο ΓΗΡΑΣΚΩΝ ΑΝΔΡΑΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΧΡ. ΝΙΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"



Το τέλος του αιώνα μας αλλά και της 2ης, μετά Χριστό, χιλιετίας, βρίσκει τον άνθρωπο έντονα προβληματισμένο πάνω στις συνέπειες των επιτευγμάτων του. Γιατί, κύριο χαρακτηριστικό του αιώνα μας ήταν η **ταχύτητα**, μια ταχύτητα που δημιουργεί νέα προβλήματα, πριν καλά-καλά' αισθανθούμε την ανακούφιση από τις λύσεις που προσφέρει.

Έτσι, στην αρχή της νέας χιλιετίας, ένα από τα κύρια και ίσως το κυριότερο πρόβλημα που θα αντιμετωπίσει ο πλανήτης μας είναι η αλματώδης αύξηση του πληθυσμού του, ο οποίος το έτος 2050 αναμένεται να αγγίξει τα 10 δισεκατομμύρια, που είναι και όριο αντοχής του και φυσικά σύντομα θα το ξεπεράσει.

Το πρόβλημα όμως δεν είναι μόνο αυτή η ραγδαία αύξηση του πληθυσμού αλλά, η αναλογικά πολύ μεγαλύτερη αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων και υπερηλικών, μια αναλογία που ολοένα αλλάζει σε βάρος των νεότερων ηλικιών. Σήμερα, στην εκπνοή του αιώνα μας, περισσότερες από 50 χώρες παγκοσμίως έχουν ρυθμούς γεννητικότητας μικρότερους από τα επίπεδα αντικατα-

στασης του πληθυσμού. Είναι περιττό να αναφερθεί ότι ο αριθμός των χωρών αυτών συνεχώς αυξάνει.

Θα έλεγε, λοιπόν, κανείς, ότι το μεγαλύτερο δώρο του αιώνα που φεύγει, στον άνθρωπο, είναι η **επιβίωση**. Ένα δώρο με ποικίλη και αμφίβολη, πολλές φορές αξία, όταν οι συνθήκες της, δεν εξασφαλίζουν μια ζωή στα πλαίσια της αξιοπρέπειας. Ο βασικότερος ίσως συντελεστής γι' αυτό, σε κάθε ηλικία, αλλά κυρίως στους ηλικιωμένους, είναι η καλή υγεία. Αυτή θα τους δώσει τη δυνατότητα, όχι μόνο να μην είναι εξαρτώμενοι, αλλά να αποτελέσουν σημαντικούς συντελεστές στην κοινωνική και οικονομική διάρθρωση μιας κοινωνίας που έχει κάθε χρόνο και λιγότερα νέα χέρια να τη στηρίζουν.

Επομένως, αν ο αιώνας που φεύγει έδωσε στην ανθρώπινη ζωή **ποσότητα**, είναι επιτακτική ανάγκη, στον αιώνα που έρχεται να βελτιώσει και την **ποιότητά** της, βελτιώνοντας κυρίως την υγεία της, με τη μελέτη, την κατανόηση και την παρέμβαση στα προβλήματα που σχετίζονται με τη γήρανση.

Το φαινόμενο της γήρανσης αφορά και τα δύο φύλα. Είναι ένα φαινόμενο ιδιαίτερα σύνθετο, στο οποίο οι ενδοκρινικοί άξονες διαδραματίζουν έναν από τους σημαντικότερους ρόλους. Η διαφοροποίηση της λειτουργίας τόσο των περιφερικών αδένων, όσο και του κέντρου, εκφράζονται με μειωμένη έκκριση και παρουσία των αντίστοιχων ορμονών και κυρίως της DHEA-S, της GH, του IGF-I, της μελατονίνης και των στεροειδών του φύλου στον άνδρα.

Βέβαια, είναι παλιά η παρατήρηση και η γνώση ότι τα δύο φύλα γερνούν διαφορετικά. Το προσδόκιμο επιβίωσης στις γυναίκες ήταν πάντοτε κατά 5-7 χρόνια μεγαλύτερο και αυτό σε όλες τις χώρες, αυτή δε η διαφορά δεν φαίνεται να έχει την τάση να αμβλυνθεί παρά το ότι πολλοί από τους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες έχουν αλλάξει (κοινωνικός ρόλος της γυναίκας, συμμετοχή της στους πολέμους κλπ). Από την άλλη πλευρά οι γυναίκες "υπερέχουν" στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών και αναπτηριών (οστεοπόρωση) από τους άνδρες.

Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στο εύλογο ερώτημα του ρόλου των στεροειδών του φύλου και τη σαφή τους διάκριση κατά τη γήρανση. Για τις γυναίκες η παρουσία της οιστραδιόλης σταματά τελεσδίκα και καθολικά την 5η δεκαετία της ζωής τους περίπου, αφού προηγγθεί άλλοτε άλλο διάστημα σταδιακής έκπτωσης. Όχι όμως και στον άνδρα, ο οποίος έχει μεν το προνόμιο της διατήρησης της γοναδικής του λειτουργίας, σε ποσοστό όμως και βαθμό που αρχίζει να αλλάζει μετά την ηλικία των 50 ετών. Έτσι, αν η ηλικία των 50 μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης στις γυναίκες, για τους άνδρες θεωρείται ότι αποτελεί την ηλικία έναρξης της βαθμιαίας έκπτωσης της ορχικής λειτουργίας με ρυθμό και ένταση που τοικίλει και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (κληρονομικότητα, κοινωνικοοικονομική θέση, συστηματικές νόσοι-φάρμακα, stress, κλπ).

Το βιολογικό αυτό φαινόμενο αν και έχει καταγραφεί από αρχαιοτάτων χρόνων (Π. Διαθήκη), αναγνωρίσθηκε επίσημα στις πρώτες δεκαετίες του αιώνα μας, χαρακτηρίσθηκε δε, για πρώτη φορά από τον Werner (1939), ως "ανδρική κλιμακτήριος". Έκτοτε τού δόθηκαν και άλλες ονομασίες (ανδρική εμμηνόπαυση, περιόπταιση κλπ), πάντοτε σε αναλογία με το αντίστοιχο γυναικεί φαινόμενο, γι' αυτό και αδόκιμες. Ο τελευταίος χαρακτηρισμός που για αρκετά χρόνια επικράτησε ήταν το "Ανδρόπαυση", εξ ίσου αδόκιμος, καθώς περιγράφει τη λήξη της γοναδικής λειτουργίας, κάτι που συμβαίνει μόνο σε μικρό ποσοστό των ανδρών. Έτσι ο περιγραφικός όρος "Μερική Ανεπάρκεια Ανδρογόνων στον Γηράσκοντα Άνδρα" - "Partial Androgen Deficiency of the Aging Male - PADAM", ή Partial Endocrine Deficiency of the Aging Male - PEDAM", ο οποίος προτάθηκε στο ανδρολογικό συμπόσιο στην Αυστρία το 1994 θεωρήθηκε ως ακριβέστερος και υιοθετήθηκε από όλους παρά τη

έκτασή του. Πρόσφατα προτάθηκε από τον κ. Αδαμόπουλο ο όρος "Ανδροπενία", ο οποίος εκτός της ευχρηστίας και συντομίας του αποδίδει με αρκετή ακρίβεια τη βαθμιαία μείωση της παρουσίας των ανδρογόνων.

Η βαθμιαία αυτή μείωση εκφράζεται σε κλινικό επίπεδο με πλειάδα συμπτωμάτων κατά κύριο λόγο μη ειδικών, όπως:

- Μείωση του αισθήματος ευεξίας.
- Μείωση των πνευματικών δεξιοτήτων.
- Μείωση της σεξουαλικής ικανότητας και επιθυμίας.
- Μείωση της μυϊκής μάζας και της μυϊκής ισχύος.
- Μείωση της οστικής πυκνότητας.
- Μείωση της ερυθροποίησης.
- Μείωση της ανοσολογικής ετοιμότητας.
- Αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού και κεντρογενής κατανομής του με αποτέλεσμα την αύξηση του σπλαχνικού λίπους.
- Διαταραχές του ψυχιασμού.
- Διαταραχές του ύπνου.

Η κατανόηση των διαταραχών που συνδέονται με τα επί μέρους ως άνω προβλήματα, η θέσπιση κριτηρίων ελέγχου και αξιολόγησης, αλλά κυρίως η γνώση της σχέσης τους με τη διαδικασία της γήρανσης, αναγνωρίζονται σήμερα ως επιτακτική ανάγκη προκειμένου να οδηγήσουν σε επιτυχείς και εξατομικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν γίνει και γίνονται σημαντικά βήματα όσον αφορά τις γυναίκες. Ο γηράσκων άνδρας, καμαρώνοντας το φυσικό του προνόμιο, καθυστέρησε για πολλές δεκαετίες. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόλις δύο χρόνια πριν την εκπνοή της 2ης χιλιετίας, αναγνωρίζεται επίσημα το πρόβλημά του, και γίνεται το πρώτο συνέδριο για τον Γηράσκοντα Άνδρα, ενώ συγχρόνως ιδρύεται η Διεθνής Εταιρεία για τη μελέτη του, από τον καθηγητή Bruno Lunenfeld, στη Γενεύη, τον Φεβρουάριο του 1998.

Η Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία δεν θα μπορούσε να αγνοήσει το γεγονός αυτό. Στο τελευταίο της συνέδριο, το Νοέμβριο του 1998, στην Αθήνα, αφιέρωσε μία ολόκληρη ημέρα στο νέο αυτό τομέα της Ανδρολογίας. Παρόντες οι πρωτοπόροι στο διεθνή χώρο, καθηγητές B. Lunenfeld, E. Nieschlag, J.M. Kaufman, οι οποίοι μαζί με τους Ελληνες συναδέλφους τους ξεδίπλωσαν σιγά-σιγά το θέμα, αναλύοντας όλες τις πτυχές του και παραθέτοντας δεδομένα και γνώσεις. Η ώρα της σύνθεσης δεν έχει ακόμη φθάσει.

Ορισμένες από αυτές τις ομιλίες φιλοξενεί σήμερα το 5^ο τεύχος του περιοδικού "Ανήρ", λίγους μήνες πριν την

ανατολή του 21ου αιώνα. Κύριος σκοπός του να μεταφέρει τον προβληματισμό και να ευαισθητοποιήσει στο θέμα αυτό όλους τους συναδέλφους που κινούνται στον ευρύ χώρο της Ανδρολογίας.

Άμεσος στόχος των εργαζομένων στο χώρο είναι αυτό που αναφέρει καπηγορηματικά η διακήρυξη της Βαιμάρης: "Να αποφευχθεί το προβλέψιμο και να αναβληθεί το αναπόφευκτο".

Ο πληθυσμός της γης γερνάει. Πρέπει να γερνάει όμορφα, συμμετέχοντας δημιουργικά στη ζωή του πλανήτη μας. Δεν έχει άλλωστε και άλλη επιλογή. Ας μην ξεχνάμε όμως πως, "το σούρουπο, την ώρα που χάνεται το φως του ήλιου, μπορεί να δει κανείς χιλιάδες αστέρια στον ουράνο". Αρκεί μόνο να είναι καθαρός.

*"For Age is Opportunity no less than youth itself
Though in a different dress
And, as the evening twilight fades away
The sky is filled with stars invisible by day".*

From : "Morituri Salutamus"
by H.W. Longellow

Βιβλιογραφία

1. United Nations Department for Economics and Social Information and Policy Analysis, Population Division. World Population Prospects: The 1994 Revision. Doc. ST/ESA/SER/A/145. New York: United Nations, 1994
2. Lunenfeld B. Aging Male. The Aging Male 1998; 1: 1-7
3. Diczfalusy E. An aging humankind : is our future behind us? The Aging Male 1998; 1(1): 8-19
4. Diczfalusy E. An aging humankind revisited. The Aging Male 1998; 1(2): 89-99.
5. Lachowsky M. A. Female look at the aging male: a "bird's eye" view. The Aging Male 1998; 1(2) : 100-102.
6. The Weimar Initiative: Healthy Aging for Men. The Aging Male 1998; 1(1):7.
7. Vermeule A. Some reflections on the endocrinology of the aging male. The Aging Male 1998; 1(3): 163-168.
8. Brundtland GH. Challenges and opportunities of ageing in a New World. The Aging Male 1998; 1(4): 229-233.
9. Adamopoulos DA. Andropenia: a more appropriate term for failing reproductive function in aging men. The Aging Male 1998; 1(2): 149.
10. The International Society for the Study of the Aging Male. Mission Statement. The Aging Male 1999; 2(1): 6-7.

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΟ 1° ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ

Το πρώτο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Ανδρολογίας θα λάβει χώρα στις 24-27 Μαρτίου 2000 στην πόλη L'Aquila της Ιταλίας, 93 km νοτιοδυτικά της Ρώμης.

Ακολουθούν το δελτίο συμμετοχής καθώς και το τελικό πρόγραμμα του Συνεδρίου:

1st European Congress of Andrology

AGT - Comunicazione Integrata
Corso Vittorio Emanuele II, 23
I-67100 L'Aquila (ITALIA)

L'Aquila-Italy-24/27 March 2000

1st EUROPEAN CONGRESS OF ANDROLOGY

Name Dr./Mr./Ms.: Family Name First Name Middle

Institution:

Corresponding address:

Phone: Fax: E-mail:

Please send me the second announcement by Mail or Web Site:

Do you prefer to register by regular Mail or by E-Mail:

N.B.: This card can be photocopied to register your colleagues.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Η ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ 5η ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΧΡ. ΝΙΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

SUMMARY

In contrast to the irreversible cessation of reproductive function in women; men do not experience such a decline in old age. Hence, andropause does not really exist. Nevertheless, Leydig cell function does decline with age, so that an average decrease of 1.2% for the free testosterone per year and 0.4% for the total testosterone is observed after the 5th decade of life. At the same time a rise of 1.2% in SHBG and a decrease of the serum albumin lowers even more the bioavailable T in the aging male. This androgen decline is primarily due to reduced testicular production through a decrease in the Leydig cells number and a dysfunction of the necessary enzymes whereas there is a modification in hypothalamic function attributed to a reduction of GnRH secreting cells. This decrease of bioavailable androgens in the aging male is manifested by a series of signs and symptoms and affects the whole aging process including body, spirit and intellect. Whether this deficiency should be treated by androgen substitution is a matter of intense study. Beneficial effects should be weighed against side-effects, particularly related to the pathogenesis of prostatic disease. Therefore there is much work ahead before the aging process could be well defined and treatment indications are agreed on.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αντιδιαστολή με την μόνιμη διακοπή της γοναδικής λειτουργίας στις γυναίκες κατά την εμμηνόπαιση, οι άνδρες απολαμβάνουν το προνόμιο της διατήρησής της μέχρι την προχωρημένη ηλικία. Παρ' όλα αυτά σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας των κυττάρων Leydig καταγράφεται με την πάροδο της ηλικίας που οδηγεί σε μείωση της ελεύθερης T κατά 1,2% της ολικής T κατά 0,45, ενώ η παράλληλη αύξηση της SHBG κατά 1,2% το χρόνο και η μείωση της λευκωματίνης ορού οδηγούν στην πιο πέρα μείωση της βιοδραστικής T. Η αιτία των μεταβολών αυτών βρίσκεται αφ' ενός στη μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα Leydig, λόγω μείωσης του αριθμού τους αλλά και διαταραχής της λειτουργικότητας των ενζύμων της στεροειδογένεσης, αφ' ετέρου σε διαφοροποίηση της υποθαλαμικής λειτουργίας με μείωση των κυττάρων που εκκρίνουν τη GnRH. Το αποτέλεσμα της σταδιακής μείωσης της παρουσίας ανδρογόνων εκδηλώνεται με ποικίλη συμπτωματολογία και επηρεάζει καθοριστικά την διαδικασία της γήρανσης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του προβλήματος με υποκατάσταση με ανδρογόνα αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας του παρόντος. Τα πλεονεκτήματα μιας τέτοιας αγωγής πρέπει να εκτιμηθούν σε σχέση με το ρόλο τους στην παθογένεια της υπερπλασίας του προστάτου και κυρίως του καρκίνου του που είναι ιδιαίτερα συχνός στην ηλικία αυτή. Έτσι χρειάζονται ακόμη αρκετές πληροφορίες σχετικές με τη γοναδική έκπτωση στον άνδρα ώστε να είναι δυνατή η ακριβής εκτίμησή της αλλά και η σωστή θεραπευτική επιλογή.

Εισαγωγή

Η διατήρηση της γονιμότητας στον άνδρα της προχωρημένης ηλικίας θεωρήθηκε για πολλά χρόνια όχι μόνο ένα σημαντικό του προνόμιο έναντι της γυναικείας αλλά και ένα δείγμα παραφένουσας ζωτικότητάς του. Παρ' όλα αυτά ο μέσος όρος επιβίωσης του, κατά μια 7ετία περίπου μικρότερος αυτής των γυναικών, αποτελούσε μια αντίφαση, η οποία δεν αμβλύνθηκε με την πάροδο των ετών και τη βελτίωση των συνθηκών της ζωής.

Παρά βέβαια τη διατήρηση του δυναμισμού του, ο άνδρας δεν παρέλειψε να καταγράψει τη βαθμιαία του υποχώρηση. Ήδη σε κείμενα της Παλαιάς Διαθήκης γίνονται σχετικές αναφορές. Όμως, το πρόβλημα προβλήθηκε επίσημα στον επιστημονικό χώρο από τον Γάλλο φυσιοδίφη Brown Sequaret, το 1889, ο οποίος προσπάθησε να αντιμετωπίσει τις συνέπειες του γήρατος ενίοντας στον εξωτερικό του εκχύλισμα όρχεων σκύλου και αναφέροντας ικανοποιητικά αποτελέσματα(1). Μπορεί, βέβαια σήμερα να αφισθήτείται η περιεκτικότητα σε ανδρογόνα των εκχυλισμάτων αυτών, όμως το εγχείρημα του Γάλλου φυσιοδίφη αποτελεί αφ' ενός μεν την πρώτη απότειρα θεραπείας υποκατάστασης με εκχύλισμα του αντίστοιχου οργάνου, αφ' ετέρου την πρώτη απότειρα αντιμετώπισης της συμπτωματολογίας της γήρανσης με γοναδικά στερεοειδή. Η αγωγή αυτή βρίσκει, ως γνωστόν, ευρύτατη εφαρμογή σήμερα στις γυναικείες με τη χορήγηση οιστρογόνων.

Στις πρώτες δεκαετίες του αιώνα μας, στη Βιέννη, ο Ευγένιος Steinach προγραμματοποιεί πάνω από 100 απολινώσεις του σπερματικού πάρου σε επιφανείς συγχρόνους του καθηγητές στο πανεπιστήμιο, μεταξύ των οποίων και ο S. Freund, μετά την παρατήρηση ότι η εγχείρηση αυτή οδηγούσε σε υπερτροφία των κυττάρων του Leydig (2). Είναι αξιοσημείωτο ότι τόσο στην περίπτωση του καθ. Sequaret, όσο και στις περιπτώσεις των καθηγητών της Βιέννης, το ζητούμενο κατά κύριο λόγο ήταν η αντιμετώπιση της έκπτωσης των πνευματικών δραστηριοτήτων τους και όχι η έκπτωση της σεξουαλικής τους δραστηριότητας η οποία ακόμη και σήμερα πιστεύεται ότι εκφράζει την επίπτωση της ηλικίας στον άνδρα.

Λίγα χρόνια αργότερα, το 1939 και το 1946, ο A. Werner, δημοσιεύει στο περιοδικό JAMA περιγραφή του φαινομένου της γήρανσης στον άνδρα με τον τίτλο "Ανδρική Κλιμακτήριος - The Male Climacteric" (3,4), επιχειρώντας για πρώτη φορά τη συσχέτιση με το αντίστοιχο γυναικείο φαινόμενο, μια συσχέτιση που θα συνεχιστεί ως τις μέρες μας με διάφορες ορολογίες που θα προταθούν (Ανδρική Εμμηνόπαυση, Ανδρόπαυση). Κάτω από το φως των ευρημάτων της τελευταίας δεκαπεντετίας, η Αυστριακή Ουρολογική Εταιρεία στο Ανδρολογικό σεμινάριο της το 1994 πρότεινε στη Διεθνή κοινότητα το όρο

"Μερική έλλειψη ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρα- Partial Androgen Deficiency of Ageing Male - PADAM". Ο όρος αυτός αν και ακριβής αποδείχθηκε αρκετά δύσχρηστος. Αντίθετα, ο όρος "Ανδροπενία" φαίνεται να αποτελεί μια πρόσφατη εναλλακτική πρόταση (4).

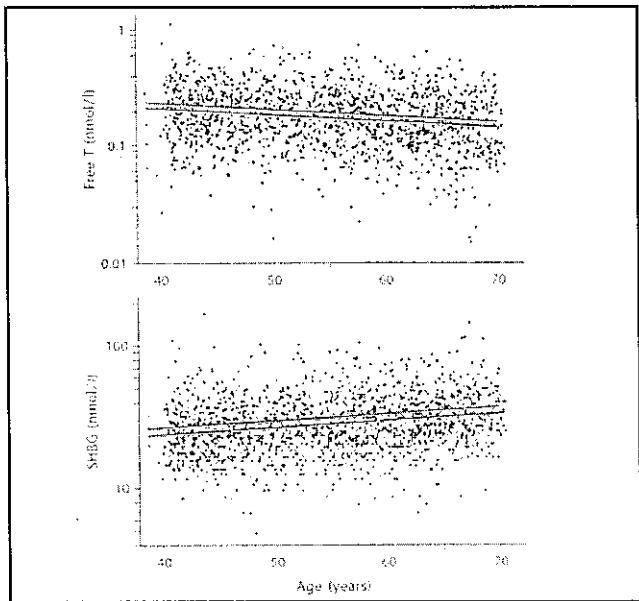
Ανδρογόνα στον γηράσκοντα άνδρα

Η δυσκολία στον χαρακτηρισμό του φαινομένου αντανακλά εν μέρει τις δυσκολίες στην πλήρη καταγραφή του. Οι πρώτες μετρήσεις των επιπέδων των ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρα έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα που αποδόθηκαν αργότερα σε αδυναμίες της χρησιμοποιηθείσας μεθοδολογίας (5). Παρ' όλα αυτά, καλά τεκμηριωμένες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, σε μεγάλο αριθμό ανδρών έδειξαν ότι παρατηρείται μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων στον άνδρα με την πάροδο της ηλικίας (6,7,8,9).

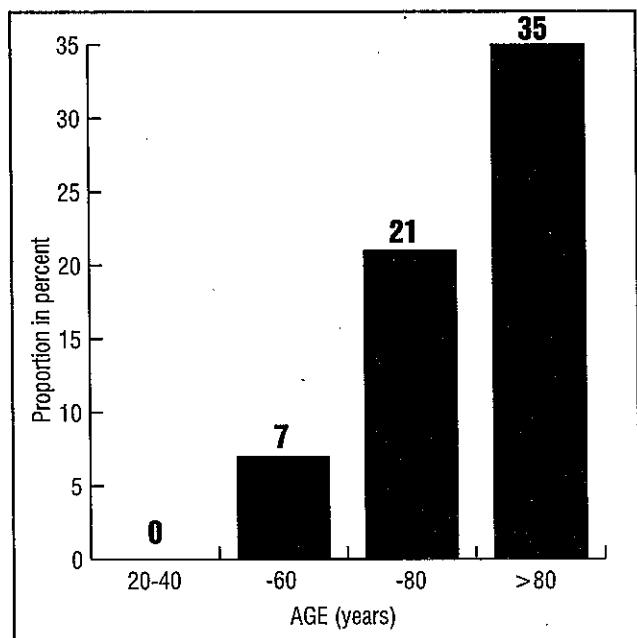
Η μείωση αυτή των ανδρογόνων που επιβεβαιώθηκε από πολλά κέντρα και φαίνεται ότι εκφράζεται περισσότερο στη βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων και πολύ λιγότερο στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης (T) στο αιμά. Είναι δε πολλαπλής αιτιολογίας.

Η πρώτη αλλαγή που καταγράφεται στον γηράσκοντα άνδρα είναι η αύξηση της φυλοσυνδετικής σφαιρίνης (SHBG) στον ορό. Η αύξηση αυτή, που πιθανότατα σχετίζεται με τη μειωμένη έκκριση τόσο της αυξητικής ορμόνης (GH), όσο και του ινσουλινόμορφου παράγοντα I (IGF-I), με την πάροδο της ηλικίας, παρατηρείται σε όλα τα άτομα και αρχίζει ήδη από την ηλικία των 40 ετών, με αποτέλεσμα την αντίστοιχη μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης (FT). Πράγματι, στη μελέτη της Masachoussetts, που αποτελεί πια κλασική μελέτη αναφοράς, η μείωση της FT βρέθηκε στο επίπεδο του 1.2% ανά χρόνο, παράλληλα με την αντίστοιχη αύξηση της SHBG στο ίδιο ποσοστό του 1.2%, την ίδια στιγμή που το ποσοστό μείωσης της ολικής τεστοστερόνης ήταν μόλις 0.4% το χρόνο. (8), (Σχήμα 1,2).

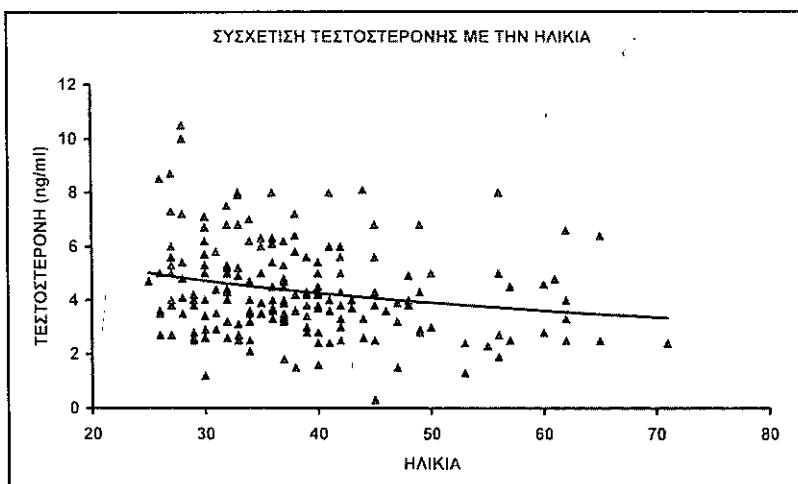
Τα ποσοστά αυτά επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια και από όλα κέντρα με διαφορετικός πληθυσμούς και άλλους αριθμούς (10). Κοινό ήταν επίσης το εύρημα της ευρείας διασποράς των τιμών των ανδρογόνων για την κάθε ομάδα ηλικίας που μελετάτο. Η βαθμιαία αυτή μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων οδηγεί σταδιακά σε υπογοναδικά επίπεδα ένα ποσοστό των ανδρών, ποσοστό που, ενώ για την ηλικία των 40 ετών είναι σχεδόν 0%, για την ηλικία των 60 ετών ανεβαίνει στο 7% και στην ηλικία των 80 ετών αγγίζει το 35% (11) (Σχήμα 3).



ΣΧΗΜΑ 1: Μεταβολές της ελευθερης τεστοστερόνης (FT) και της φυλοσυνδετικής σφαιρίνης (SHBG) του ορού σε σχέση με την πάροδο της ηλικίας σε υγιείς (η άνω γραμμή) και ασθενείς (κάτω γραμμή) άνδρες. *Gray και συν. 1991*



ΣΧΗΜΑ 3: Ποσοστό ανδρών με υπογοναδικές τιμές τεστοστερόνης ορού, από 300 υγιείς άνδρες διαφόρων ηλικιών *Vermeulen & Kauftman 1995*



ΣΧΗΜΑ 2: Συσχέτιση της τεστοστερόνης ορού με την ηλικία σε υγιείς Ελληνες άνδρες *Γρηγορίου και συν. 1998*

Μηχανισμοί έκπτωσης της γοναδικής λειτουργίας

Το αίτιο της παρατήρουμενης αυτής έκπτωσης φαίνεται να είναι όπως ήδη αναφέρθηκε, σύνθετο. Η παράλληλη μέτρηση των γοναδοτροπινών, όπως στις γυναίκες, δεν έδωσε σαφή εξήγηση. Αυτό γιατί, παρά το ότι στις περισσότερες φαίνεται να καταγράφεται μια αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών, τόσον της LH όσο και της FSH, τα επίπεδά τους δεν είναι τα αναμενόμενα για

την αντίστοιχη μείωση των περιφερικών ανδρογόνων (12). Από την άλλη πλευρά, η δοκιμασία με χοριονική γοναδοτροπήν (HCG test), έδειξε μειωμένη απάντηση των διαφέσων κυττάρων στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 60 ετών) από ότι στα νεότερα άτομα. Η καταγραφείσα όμως μειωμένη απάντηση στη δοκιμασία HCG δεν ήταν το αποτέλεσμα μειωμένου δυναμισμού των κυττάρων του Leydig, αλλά αποτέλεσμα του μειωμένου αριθμού τους, της μειωμένης αιμάτωσης και της πάχυνσης του περισωληναριακού ιστού, που παρατηρούνται στον γηράσκοντα όρχι. Όταν η απάντηση στη δοκιμασία έλαβε υπ' όψιν την κατ' εκτίμηση μάζα των κυττάρων του Leydig, τότε η απάντηση των τελευταίων ήταν αντίστοιχη με αυτήν των νεότερων ηλικιών (13). Εκτός όμως αυτού φαίνεται ότι στον γηράσκοντα όρχι τροποποιείται και η ίδια η βιοσύνθεση των ανδρογόνων καθώς παρατηρείται απόκλιση της προς τη σύνθεση των Δ4 στεροειδών με παράλληλη μείωση της σύνθεσης των Δ5(14).

Η μελέτη του άξονα υποθάλαμος υπόφυση, από την άλλη πλευρά, έδειξε ότι παρατηρείται ένας αριθμός λειτουργικών διαφοροποιήσεων. Η κατάργηση του νυχθημερινού ρυθμού της LH(15), η μείωση του εύρους των ώσεων της (16) και η μείωση του ποσοστού της βιοδραστικής LH

με τροποποίηση της γλυκοζυλίωσης του μορίου της και την αύξηση των οξύφιλων μορφών της (17), αντανακλούν κυρίως τροποποίηση της υποθαλαμικής λειτουργίας. Πράγματι η στάγδην έγχυση του παράγοντα GnRH σε μικρές δόσεις κατ' απομίμηση της φυσιολογικής διέγερσης του γοναδοτρόπου κυττάρου, έδωσε παρόμοια αποτελέσματα, τόσο ως προς την ανοσομετρούμενη LH, όσο και ως προς το βιοδραστικό της κλάσμα, σε όλες τις ηλικίες που μελετήθηκαν, ανεξάρτητα των επιπέδων των ανδρογόνων στο περιφερικό αίμα (18). Ως πιθανότερο αίτιο επομένως, των ως άνω διαφοροποίησεων, πιθανολογήθηκε η μείωση της μάζας των κυττάρων που εκκρίνουν τον υποθαλαμικό παράγοντα GnRH και όχι διαταραχή στη λειτουργία των γοναδοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης (9).

Εκτός όμως από τη μείωση της παραγωγής των ανδρογόνων και κυρίως της T, με τους τρόπους που αναφέρθηκε, η μειωμένη βιολογική τους παρουσία οφείλεται πιθανότητα και σε άλλους παράγοντες. Η σταδιακή μείωση των επιπέδων της λευκωματίνης του πλάσματος που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας (19), συμβάλλει με τον τρόπο της στη μείωση των ανδρογόνων στο περιφερικό αίμα καθώς η πρωτείνη αυτή συνδέει το 54% περίπου του ολικού ποσού της κυκλοφορούσας T. Η μείωση αυτή της λευκωματίνης με την εξέλιξη της ηλικίας μπορεί να φθάσει ως το 25% των νεοτέρων ηλικιών. Εξ άλλου η σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους στον γηράσκοντα άνδρα, οδηγεί και αυτή με τη σειρά της σε μειωμένη παραγωγή των ανδρογόνων και περαιτέρω αύξηση της φιλοσυνδετικής σφαιρίνης, μειώνοντας ακόμη περισσότερο την ανδρογονική βιοδιαθεσιμότητα.

Το μεγάλο όμως ερώτημα, που παραμένει αναπάντητο επί του παρόντος, είναι η διαφοροποίηση της ιστικής ευαισθησίας των οργάνων στόχων στη δράση των ανδρογόνων. Παρά το γεγονός ότι παρόμοιες αλλογές στην λειτουργία των υποδοχέων των ανδρογόνων δεν έχουν ακόμη μελετηθεί, υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης συγκέντρωσης της T και της διυδροτεστοστερόνης (DHT) σε διάφορους ανδρογονεξαρτώμενους ιστούς εκτός του όσχεου (20). Η απόδειξη μιας τέτοιας διαφοροποίησης αποκτά τεράστιο ενδιαφέρον όπως είναι φυσικό, καθώς αναμένεται να επιτείνει την ήδη υπάρχουσα ανδρογονική ανεπάρκεια. Τέλος από τους παράγοντες που επηρεάζουν τα μετρούμενα επίπεδα των ανδρογόνων και κυρίως της T στον ορό είναι (α) το βάρος του σώματος, επηρεάζοντας την παραγωγή της GH, IGF-I, SHBG αλλά και την ίδια την απάντηση του γοναδοτρόφου κυττάρου της υπόφυσης (9,17) και (β) το κάπνισμα το οποίο συνδέεται με αύξηση των ανδρογόνων στον ορό (19).

Η παρουσία και διακύμανση των λοιπών ανδρογόνων έχει επίσης μελετηθεί. Για το βασικό παράγωγο της T, την DHT, τα αποτελέσματα στην αρχή ήταν αντιφατικά, φαί-

νεται όμως ότι όλες οι ενδείξεις σήμερα συγκλίνουν στο ότι δεν υπάρχουν αξιόλογες διαφορές στα επίπεδα της στον ορό στις διάφορες ηλικίες. Η ανδροστενενδιόνη ορού παρουσιάζει επίσης ελάττωση των επιπέδων της αντιστοιχη αυτής της T και κυμαίνεται στο 1.3% ανά έτος. Τέλος τα επίπεδα των οιστρογόνων του ορού και κυρίως της οιστραδιόλης, δεν διαφοροποιούνται με την πάροδο της ηλικίας στον άνδρα (8). Το γεγονός αυτό μαζί με την μη διαφοροποίηση των επιπέδων της DHT, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν στο μελλοντικό καθορισμό της θεραπευτικής με ανδρογόνα και την συσχέτισή τους με τον καρκίνο του προστάτη.

Θεραπευτικές προοπτικές

Το φαινόμενο της γήρανσης είναι ένα καθολικό φαινόμενο και αφορά εξ ίσου και τα δύο φύλα. Ο ρόλος των γονάδων είναι σημαντικός όπως έδειξε η εμπειρία στις γυναίκες. Παρ' όλα αυτά τα δύο φύλα γερνούν, αρρωσταίνουν και απέρχονται διαφορετικά. Είναι εδώ, ο ρόλος της διαφορετικής εξέλιξης των γονάδων με τη γήρανση σημαντικός; Αυτό αποτελεί το πρώτο ερωτηματικό. Από την άλλη πλευρά και στα δύο φύλα παρατηρούνται σημαντικές αλλογές στη λειτουργία και των άλλων ενδοκρινών αδένων, οι οποίες περιγράφονται στις άλλες εισηγήσεις στο τεύχος αυτό. Η σχέση τους με τη γοναδική έκπτωση είναι ίσως το μεγαλύτερο ερωτηματικό και η πιο ενδιαφέρουσα πρόκληση για τους ασχολούμενους ερευνητικά με το θέμα καθώς ανοίγει το δρόμο για τη θεραπευτική παρέμβαση με τις θεραπείες υποκατάστασης. Και αυτό έχει ήδη γίνει στη γυναίκα χωρίς να έχει δώσει όλες τις απαντήσεις. Για τον άνδρα ο δρόμος τώρα αρχίζει.

Η μεγάλη καθυστέρηση αναγνώρισης του προβλήματος της γοναδικής έκπτωσης στον άνδρα, είχε ως αποτέλεσμα και την καθυστέρηση στις θεραπευτικές προτάσεις. Η θεραπεία με ανδρογόνα προϋποθέτει τη γνώση των απαντήσεων στα αικόλουθα ερωτηματικά:

- Ποια άτομα θα πρέπει να θεραπευτούν και με ποια κριτήρια θα γίνει η επιλογή τους. Υπενθυμίζεται ότι στο θέμα αυτό η απάντηση είναι ιδιαίτερα δύσκολη λαμβανομένου υπ' όψιν των παραγόντων που ελέγχουν τη βιοδραστικότητα των ανδρογόνων, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω.
- Ποιο είναι το κατάλληλο σκεύασμα ανδρογόνου για την κάθε περίπτωση. Η μέχρι σήμερα σχετική εμπειρία είναι ιδιαίτερα περιορισμένη και αφορά τις περιπτώσεις υποκατάστασης πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπογοναδισμού. Από αυτή έστω την εμπειρία είναι γνωστή η μη ύπαρξη ιδανικού σκευάσματος που να μιμείται με προσέγγιση τη φυσιολογική παραγωγή ανδρογόνων και να είναι αποδεκτό και πρακτικό στην καθημερινή του εφαρμογή.

•Ποια η δράση των εξωγενών χορηγούμενων ανδρογόνων και των μεταβολικών τους παραγώγων, στο καρδιογειακό σύστημα, στο λιπιδιαυτικό προφίλ, στα οστά και φυσικά στο τεράστιο ερώτημα της δράσης τους στον προστάτη. Αυτό αφορά ιδιαίτερα την σχέση της Τ προς την παθογένεια των δύο συχνότερων προβλημάτων του της μεγάλης ηλικίας. Της υπερτροφίας και κυρίως του καρκίνου του προστάτου.

Συμπερασματικά

Έχει σαφώς σήμερα διαπιστωθεί η βαθμαία έκπτωση της γοναδικής λειτουργίας και στον άνδρα. Η έκπτωση αυτή παρά τις έντονες ατομικές διακυμάνσεις φαίνεται να αφορά όλους τους άνδρες και να κατογράφεται από τους περισσότερους (21) αποτελεί δε αποτέλεσμα της **μειωμένης ανδρογονικής βιοδραστικότητας** για την οποία ευθύνονται: (1) η μειωμένη παραγωγή στον όρχι λόγω της μείωσης της μάζας των κυττάρων του Leydig, η διαταραχή στην αιμάτωση και η σκλήρυνση του περισωληναριακού χώρου, (2) η μεταβολή της λειτουργίας του υποθαλάμου βασικά λόγω μείωσης της μάζας των κυττάρων GnRH, αλλά και λειτουργίας των ανώτερων κέντρων, (3) η αύξηση της SHBG και σε μικρότερο βαθμό η μείωση της λευκωματίνης στον ορό και (4) η πιθανή μείωση των υποδοχέων των ανδρογόνων στα όργανα στόχους.

Το φαινόμενο της γοναδικής έκπτωσης στον άνδρα, η σχέση του με την όλη διαδικασία της γήρανσης και οι προ-οπτικές της θεραπευτικής παρέμβασης αποτελούν ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον και σημαντικό τομέα έρευνας στο κατώφλι της νέας χιλιετίας.

Βιβλιογραφία

1. Borell M. Brown-Sequard's organotherapy and its appearance in America at the end of the nineteenth century. *Bull Hist Med* 1976 ; 50:309-320.
2. Benjamin H. Eugen Steinach, 1861-1944: a life of research. *Sci Monthly* 1945;61: 4227-442.
3. Werner AA. The male climacteric. *JAMA* 1939;112:1441-1443.
4. Werner AA. The male climacteric. Report of two hundred and seventy-three cases. *JAMA* 1946;132:188-194.
5. Adamopoulos DA. Andropenia: a more appropriate term for failing reproductive function in aging men. *The Aging Male* 1998;1:149. (ANHP 1999;1:)
6. Vermeulen A. Androgens in the Aging Male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:221-224.
7. Gooren LJJ. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant. *Brit J Urology* 1996;78:763-768.
8. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, Disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of

the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-1025.

9. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the Hypothalamo-Pituitary - Testicular Axis in Men. *Horm Res* 1995;43:25-28
10. Γρήγορου Α, Παπά Α, Νικοπούλου ΣΧ, Καραμερτζάνη Μ, Αδαμόπουλος ΔΑ. Μεταβολές της ορχικής λειτουργίας με την εξέλιξη της ηλικίας. Ανακοίνωση στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο. Αθήνα, Νοέμβριος 1998. (ANHP, 1998 : 1(2).
11. Rolf C, Nieschlag E. Senescence. In, Nieschlag E, Behre HM Eds. *Andrology*., Springer-Verlag, Berlin, 1997, 397-407.
12. Deslypere JP, Vermeulen A. Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrin Metab* 1981;53:430-434.
13. Rubens RR, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrin Metab* 1984; 39: 40-45.
14. Vermeulen A, Deslypere JP. Intratesticular conjugated steroids in elderly men. *J Steroid Biochem* 1986;24:1079-1083.
15. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrin Metab* 1983;56:1278-1281.
16. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, Johnson ML, Iranmanesh A. Attenuation of Luteinizing Hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrin Metab* 1992; 75:52-58.
17. Mitchell R, Holls S, Rothwell C, Robertson WR. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrin (Oxf)* 1995;42:501-507.
18. Kaufman JM, Giri M, Deslypere JP, Thomas G, Vermeulen A. Influence of age on the responsiveness of the gonadotrophs to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in males. *J Clin Endocrin Metab* 1991;72:221-224.
19. Vermeulen A, Kaufman JM, Giafulli VA. Influence of some biological indexes on Sex Hormone-Binding Globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrin Metab* 1996;81:1821-1826.
20. Deslypere JP, Vermeulen A. Influence of age on steroid concentrations in skin and striated muscle in women and lung tissue in men. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 60:648-653.
21. Adamopoulos DA, Nicopoulou SC, Pangalos G, Xenoudakis N. Attitudes of aging Athenians to andropenia and its consequences, and to potential hormone substitution therapy. *The Aging Male* 1999;2(1):44-52.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Η ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ 5η ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ

Δρ. ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΑΝΑΡΕΟΥ - ΑΞΑΡΗ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

SUMMARY

As our society ages and life expectancies increase, may individuals are waiting longer to establish families.

The effect of advancing age on female fertility has been well documented. Among men, increasing age is associated with a decrease in potency as well as changes in testicular histology and a modest decline in semen quality.

Although no difference were observed in functional tests that have been positively correlated with the success of in-vitro fertilization. This indicate, that the limiting factor for a couple's fertility in the late reproductive years is the age of female partner.

However, it has to be pointed out that paternal age >45 years has been associated with an increased risk for birth of a baby with a serious defect, including ventricular septal defects, atrial septal defects, and chondrodystrophy.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνει, πολλά μέλη της κοινωνίας μας αργούν να αποκτήσουν απόγονους. Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας της γυναίκας στην γονιμότητα είναι γνωστή.

Η προχωρημένη ηλικία του άνδρα σχετίζεται με μειωμένη σεξουαλική ικανότητα αλλαγές στην ιστολογία των όρχεων και ελαφρότερη επιδείνωση στην ποιότητα του σπέρματος. Παρ' όλα αυτά δεν φαίνεται να επηρεάζεται η γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων και η πιθανότητα εγκυμοσύνης αφήνοντας σαν μοναδικό περιοριστικό παράγοντα την ηλικία της γυναίκας.

Εν τούτοις πρέπει να τονισθεί ότι η ηλικία του πατέρα μεγαλύτερη από 45 ετών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γέννησης παιδιού με σοβαρή βλάβη όπως κολπική ή κοιλιακή επικοινωνία και χονδροδυστροφία.

Εισαγωγή

Το ενδιαφέρον για την επιδραση της ηλικίας στη γονιμότητα του άνδρα έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια καθώς όλοι και περισσότεροι άνδρες ενδιαφέρονται να αποκτήσουν απογόνους σε προχωρημένη ηλικία. Τα προβλήματα που συνδέονται με μια τέτοια απόφαση είναι πάρα πολλά. Στην ηλικία αυτή τόσο η νοσηρότητα όσο και η χρήση φαρμάκων, με τις γνωστές επιδράσεις τους στη γονιμότητα, είναι αυξημένες ενώ οι συχνά παρατηρούμενες διαταραχές της στύσης επιδεινώνουν την κατάσταση. Δεν πρέπει τέλος να αγνοείται το ψυχολογικό υπόστρωμα των ατόμων αυτών, στους οποίους ο περιορισμός των ευκαιριών και των δυνατοτήτων της ζωής του καθώς και το δίγχος για την απόκτηση απογόνου έχουν επίσης αρνητική επιδραση στη γονιμότητα.

Όπως ήδη έχει αναπτυχθεί στην προηγούμενη ενότητα, με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μία προϊόντα εκπτώση της γοναδικής λειτουργίας στον άνδρα, η αιτιολογία της οποίας είναι πολυπαραγοντική. Έχουν καταγραφεί διαταραχές, τόσο σε επίπεδο υποθαλάμου όσο και σε επίπεδο όρχεων, ενώ το γοναδοτρόπο κύτταρο της υπόφυσης φαίνεται να διατηρεί τον δυναμισμό του. Παράλληλα διαταραχές στους λοιπούς ενδοκρινείς αδένες και την έκκριση ορμονών (GH, IGH-I, DHEA-S κ.α.), επιτείνουν τη διαταραχμένη έκκριση των ανδρογόνων και τη βιοδραστικότητά τους (1,2).

Η ορχική λειτουργία με την πάροδο της ηλικίας

Σε επίπεδο όρχεων οι διαταραχές αφορούν τόσο τους δύο βασικούς τους κυτταρικούς πληθυσμούς, τα κύτταρα Leydig και Sertoli όσο και τα κύτταρα της σπερματογένεσης αλλά και αυτά του διάμεσου χώρου. Η ομαλή λειτουργία αλλά και συνεργασία των δύο πληθυσμών αυτών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη, εξέλιξη και διατήρηση της σπερματογένεσης.

Όσον αφορά τα κύτταρα Leydig, με την πρόοδο της ηλικίας παρουσιάζουν (3):

- Μείωση του αριθμού τους.
- Αποδιαφοροποίηση: μείωση του όγκου των κυττάρων και της επιφανείας του λείου ενδοπλασματικού δικτύου.
- Μείωση της δραστικότητας των στεροειδογενετικών ενζύμων p450scc, 3bHSD p450 και 17a-υδροξυλάση /C17-20 λυσητη. Οι βλάβες αυτές αποδίδονται, από πρόσφατες παρατηρήσεις, σε πιθανή αρνητική επίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα ένζυμα αυτά, εισηγούνται. Δε την προστασία των κυττάρων

Leydig από την γήρανση με μακροχρόνια καταστολή της παραγωγής των ριζών αυτών (2,3).

Αποτέλεσμα των ως άνω διαταραχών είναι η μειωμένη παραγωγή των ανδρογόνων από τους όρχεις (5), μια παραγωγή που όσον αφορά τη σπερματογένεση είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οδηγεί σε μείωση της ενδορχικής τους πυκνότητας.

Στα κύτταρα Sertoli παρατηρούνται:

- Μείωση του αριθμού τους (6). Ο αριθμός των κυττάρων Sertoli αρχίζει να μειώνεται ήδη από την ηλικία των 30 ετών και έτσι ο αριθμός των 500 περίπου εκατομμυρίων της ηλικίας των 40 ετών περιορίζεται σε 300 εκατομμύρια στην ηλικία άνω των 60 ετών. Η μείωση αυτή του αριθμού των Σερτολείων κυττάρων έχει άμεσες συνέπειες στη σπερματογένεση καθώς όπως είναι γνωστό το κάθε Σερτόλειο κύτταρο στηρίζει ένα συγκεκριμένο αριθμό σπερματικών σωληναρίων.
- Άλλαγή στη μορφολογία τους καθώς και στην περιεκτικότητά τους σε λιπίδια και στο σχηματισμό κενοτοπίων (6). Οι αλλαγές αυτές είναι ενδεικτικές του ότι και στα ήδη παραμένοντα σε λειτουργία Σερτόλεια κύτταρα, η σπερματογένεση υπολείπεται σημαντικά συτής των Σερτολείων κυττάρων των νεότερων ηλικιών.

Στα κύτταρα σπερματογένεσης παρατηρούνται (6):

- Εκφύλιση κατά τη φάση της λεπτοτοινίας, της ζυγοταινίας και της παχυταινίας στα πρωτογενή σπερματούτταρα.
- Μειωμένος αριθμός τύπου A σπερματογονίων με παράλληλη αύξηση των γιγαντιαίων και ατύπων μορφών.
- Αυξημένη απόπτωση ανώριμων κυττάρων σπερματογένεσης με αύξηση του αριθμού των ανώμαλων και γιγαντιαίων μορφών.

Παράλληλα διαπιστώνεται ενδιάμεση ίνωση και σοβαρού βαθμού σικλήρυνση των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων του διαμέσου χώρου (4,6).

Τα ευρήματα από βιοψίες όρχεων δείχνουν ότι ενώ στην ηλικία των 20-30 ετών το 90% των ορχικών σωληναρίων περιέχουν σπερματίδες, το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 50% σε ηλικία 40-60 ετών και στο μόλις 10% στην ηλικία των 80 ετών και άνω (6).

Αποτέλεσμα όλων των ως άνω αλλαγών είναι η μείωση του όγκου του επιθηλίου των ορχικών σωληναρίων με μει-

ωμένη παραγωγή σπέρματος ανά γραμμάριο επιθηλίου (5). Παρ' όλα αυτά το βάρος των όρχεων παραμένει το ίδιο σε νέα και ηλικιωμένα άτομα (6). Ο λόγος είναι ότι στα ηλικιωμένα άτομα αυξάνει κατά 28% το βάρος του ινώδη χιτώνα παραλληλα με τη μείωση του βάρους του ορχικού παρεγχύματος.

Το σπερμοδιάγραμμα

Παρά τις σημαντικές αλλαγές που καταγράφονται στην ιστολογία του όρχεος, με την πάροδο της ηλικίας, τά ευρήματα από τον ελεγχό σπερμοδιάγραμμάτων δεν έδειξαν δραματικές αλλαγές στις μεγαλύτερες ηλικίες (12). Έτοι βρέθηκε μείωση κατά 30% του αριθμού των σπερματοζωαρίων ανά εκσπερμάτιση μόνο μετά την ηλικία των 70 ετών και επί πλέον μείωση κατά 20% στην ηλικία των 80 ετών.

Εκτός του αριθμού παράμετροι που φαίνεται να επηρέαζονται επίσης από την ηλικία είναι η κινητικότητα και η μορφολογία (το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών) των σπερματοζωαρίων, καθώς και η φρουκτόζη του σπερματικού πλάσματος (7,16). Οι παράμετροι αυτοί βρέθηκαν μειωμένοι όταν συγκρίθηκαν δεξιά μεταξύ από ανδρες 29 και 67 ετών αντίστοιχα. Η πτώση όμως των δύο πρώτων παραμέτρων, της κινητικότητας και της μορφολογίας, στους μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες, ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια των μετρήσεων σύμφωνα με τα κριτήρια της WHO, η σχετική δε επιδείνωση της μορφολογίας δεν είχε επιδραση στη γονιμότητα του ζεύγους η οποία φάνηκε να επηρεάζεται περισσότερο από την ηλικία της γυναίκας. Η πτώση της κινητικότητας, εν μέρει αποδίδεται στον μεγαλύτερο χρόνο σεξουαλικής αποχής στους μεγαλύτερους άνδρες αλλά και στη διαταραχμένη λειτουργία της επιδιδυμίδας η οποία αδυνατεί να απομακρύνει την αυξημένη συγκέντρωση Zn στις εξωτερικές ίνες της ουράς του σπερματοζωαρίου. Τέλος, η πτώση της φρουκτόζης του σπερματικού πλάσματος φαίνεται να συνδέεται με την παρουσία μειωμένων επιπτέδων τεστοστερόνης στους επικουρικούς αδένες.

Γονιμοποιητική ικανότητα σπερματοζωαρίων

Η γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις σημειώμενες με την ηλικία αλλαγές της ιστολογίας του όρχεος καί του σπερμοδιαγράμματος. Αυτό δείχθηκε τόσο από μελέτη σε απαλλαγμένα από τη διαφανή ζώνη ωάριο Hamster (12), όσο και σε μία πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη των Gallardo και συν. (13), όπου ελέγχθηκε η γονιμοποιητική ικανότητα ανδρών διαφόρων ηλικιών με ωάρια δοτριών ηλικίας μικρότερης των 35 ετών. Ο ελεγχός έγινε με IVF και έδειξε ότι η μεγαλύτερη ηλικία του πατέρα, μέχρι και 64 ετών, δεν επηρέα-

σε την γονιμοποίηση, την ποιότητα των εμβρύων, την εμφύτευση, την εγκυμοσύνη και τον αριθμό των αποβολών.

Σε άλλη σχετική εργασία οι Spandorfer και συν. (14) μελέτησαν περιπτώσεις μικρογονιμοπόίησης. Διαπίστωσαν ότι η ηλικία του πατέρα ευνοεί την εμφάνιση τριπροπυρηνικών ζυγωτών, ακόμη και όταν οι μητέρες είχαν ηλικία μικρότερη των 35 ετών. Δεν διευκρινίστηκε γιατί η ηλικία του πατέρα επηρεάζει την ικανότητα του ωαρίου να αποσπάσει το δεύτερο πολικό σωμάτιο. Έτσι παραμένει η αυξημένη πιθανότητα γέννησης διδύμων και σε σχέση με την προχωρημένη ηλικία του πατέρα όπως και της μητέρας. Δεν βρέθηκαν, όμως, διαφορές στη γονιμοποίηση των δύο προπυρήνων και στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Στην ίδια μελέτη κλινικές εγκυμοσύνες εμφανίστηκαν στα μισά ζευγάρια όταν η ηλικία της μητέρας ήταν μικρότερη από 35 ετών άσχετα από την ηλικία του πατέρα, αναφέρθηκαν δε γεννήσεις σε ποσοστό 90% αυτών των ζευγαριών ανεξάρτητα πάλι από την ηλικία του πατέρα.

Φαίνεται λοιπόν ότι, ενώ η ηλικία του άνδρα επηρεάζει τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων, δεν επηρεάζει την πιθανότητα εγκυμοσύνης (10). Επιβεβαιώνεται έτοι ότι, η ανδρική γονιμότητα παραμένει και σε προχωρημένη ηλικία.

Γενετικές διαταραχές στους απογόνους ανδρών προχωρημένης ηλικίας

Το γεγονός της διατήρησης της γονιμότητας στους άνδρες μεγάλης ηλικίας συνδυασμένο με την αύξηση του σχετικού ενδιαφέροντος, έθεσε το μεγάλο ερώτημα της συχνότητας των γενετικών διαταραχών στους απογόνους (9,10).

Η ηλικία του πατέρα δεν φαίνεται να σχετίζεται με ανευπλοειδίες (διαταραχές του αριθμού) των σωματικών ή των φυλετικών χρωματοσωμάτων, παρά το γεγονός ότι ο μη διαχωρισμός των τελευταίων κατά τη μειωτική διαίρεση στα κύτταρα της σπερματογένεσης είναι ένα όχι σπάνιο φαινόμενο.

Δομικές μεταλλάξεις προέρχονται από θραύση του χρωματοσώματος και ανακατασκευή του σε ανώμαλο συνδυασμό. Φυσιολογικά το γεγονός αυτό συμβαίνει σε μικρή συχνότητα, η οποία αυξάνεται από διάφορους βλαπτικούς παράγοντες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, οι λοιμώξεις από ιούς και η επιδραση χημικών παραγόντων. Από τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι υπάρχει αύξηση των δομικών χρωματοσωμιακών μεταλλάξεων από 2.8% στην ηλικία των 20-24 σε 13.6% στις ηλικίες τις μεγαλύτερες των

45 ετών. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να οφειλεται σε τοξικούς παράγοντες κατά τις επανειλημμένες διαιρέσεις της σπερματογένεσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για de novo εμφάνιση μεταλλάξεων σε απογόνους ηλικιωμένων ανδρών.

Σημειακές μεταλλάξεις προέρχονται από λάθος κατά την αναδίπλωση του DNA η οποία συνιστά μία διαδικασία ιδιαίτερης ακρίβειας. Λάθη κατά τη διαδικασία αυτή οδηγούν σε μεταλλάξεις και μάλιστα ενός γονιδίου. Οι σημειακές μεταλλάξεις δεν είναι εμφανείς, καθώς ο απόγονος είναι συνήθως ετεροζυγώτης για το συγκεκριμένο γονίδιο. Αυξάνονται όμως με την ηλικία γιατί τα αδιαφοροποίητα σπερματοζώαρια υπόκεινται σε συνεχείς διαιρέσεις.

Γενετικές μεταλλάξεις που έχουν σχετισθεί με την προχωρημένη ηλικία του πατέρα είναι η σχονδροπλασία η ανιρίδια, το σύνδρομο Apert, το αμφοτερόπλευρο ρετινοβλάστωμα, το σύνδρομο Crouzon, η προοδευτική οστεοποιός ινοδυσπλασία, το σύνδρομο Lesch Nyan, το σύνδρομο Marfan, η νευροινωμάτωση, οι πολυκυστικοί νεφροί, η πολύπτωση του εντέρου, η προγηρία, το σύνδρομο Theacher Collins, η οζώδησ σκλήρυνση, το σύνδρομο Wardenburg και τέλος κάποιες υπολειπόμενες μεταλλάξεις που σχετίζονται με το X χρωματόσωμα όπως η αιμοφρίλια και η μυοπάθεια Duchenne (70).

Φαίνεται λοιπόν ότι η προχωρημένη ηλικία του πατέρα σχετίζεται με κάποιες σπάνιες μεταλλάξεις, οι οποίες πιθανόν να ήταν περισσότερες αν δεν αυξάνονταν οι αποβολές εξ αιτίας της ανάλογης ηλικίας της μητέρας (6). Παρ' όλα αυτά όταν μελετήθηκαν παιδιά με σοβαρές ανατομικές, χρωμοσωματικές και ανωμαλίες ενός γονιδίου κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής τους αφαιρέθηκε δε η επίδραση του γυναικείου παράγοντα με την κατάλληλη στατιστική επεξεργασία, βρέθηκε ότι η αυξημένη ηλικία του πατέρα σχετίζεται με αύξηση κατά 20% της πιθανότητας γέννησης παιδιού με σοβαρού βαθμού βλάβη. Το ποσοστό αυτό διαφοροποιείται σε 20/1000 όταν η ηλικία του πατέρα είναι 20 ετών, 24/1000 στην ηλικία των 40 ετών και 26/1000 στην ηλικία των 50 ετών και άνω (15).

Επί πλέον όταν μελετήθηκε η πνευματική ικανότητα παιδιών με πατέρα μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με παιδιά με νεότερης ηλικίας πατέρα, διαπιστώθηκε ότι τα πρώτα παρουσιάσαν μειωμένη αντίληψη συγκριτικά με τα δεύτερα (7).

Τα ως άνω στοιχεία καθώς και η γνώση ότι οι καινούργιες μεταλλάξεις παρουσιάζονται με την πάροδο της ηλικίας και μάλιστα δεν μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά, οδήγησε την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας στη μείωση του ορίου ηλικίας των υποψηφίων δοτών σπέρματος στην ηλικία των 40 ετών (10).

Συμπερασματικά, ενώ η γονιμότητα στους άνδρες διατηρείται και στην προχωρημένη ηλικία, οι προαναφερθείσες διαταραχές κατά τη γέννηση σε συνδυασμό με την αυξημένη πιθανότητα να μείνουν τα παιδιά αυτά ορφανά σε μικρή ηλικία, θα πρέπει να μας κατευθύνουν σε προτροπή των ανδρών να ολοκληρώσουν την οικογένειά τους σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών.

Βιβλιογραφία

1. Vermeulen A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 73:221-224, 1991
2. Zirkin BR, Santulli R, Standberg JD, WW, Ewing LL. Testicular steroidogenesis in the aging Brown Norway rat. J Androl 14:118-123, 1993
3. B:R Zirkin, TR Brown, H Chen, L. Luo, P.P Banegzee and Banegzee Proceedings of the VI th International Congress of Andrology Salzburg (Austria) May 25-29 1997 Reproductive Aging in the Male pp 275-284
4. Wright WW, Fiore C, Zirkin BR. The effect of aging on the seminiferous epithelium of the Brown Norway rat. J Androl 14:110-117, 1993
5. Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in Brown Norway rat. J Androl 15:551-557, 1994
6. Randall B, Meacham, MD and Michael J. Murray, MD Urology clinics of North America Reproductive function in the aging male Vol.21 No 3 Aug 1994 PP 549-556
7. G Haidl, A. Jung and W. - B.Schill Human Reproduction vol 11 no 3 pp 558-560 1996 Ageing and sperm function
8. Dimitrios A. Adamopoulos, Athina Pappa, Stamatina Nicopoulou, Evangelia Andreou, Maria Karametzanis, John Michopoulos, Vasso Deligianni and Margaret Simou Human Reproduction vol 11 no 9 pp 1936-1941 1996 Seminal Volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977-1993
9. D. Meschede and J Horst int. journal of andrology, 20, Suppl 3: 20-30 1997 Genetic Counselling for infertile male patients
10. Brenda L. Bordson, and Victoria Sears Leonardo, MP.H Fertility and Sterility Vol 56 No 3 September 1991. The appropriate upper age limit for semen donors: a review of the genetic effects of paternal age.
11. Bishop MWH: Aging and reproduction in the male J Reprod Fertil (Suppl) 12:65-87 1970
12. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, et al: Reproductive function in young fathers and grand fathers. J Clin Endocrinol Metab 55:676, 1982
13. E. Calledo, P Guanes, C. Simon, J. Remohi, M. Levy, A. Pellicer .Effect of age sperm fertility potential: oocyte donation as a model Fertil and Steril V. 66 No 2 Aug. 1996 p.p. 260-264
14. S. Spandofer, O. Avrech, L. Colombero, G. Palermo and Rosenwaks Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by ICSI. Human Reproduction V 13 No 2 pp 334-338 1998.
15. The American Fertility Sosity: New guidelines for the use of semen donor insemination: Fertil. Steril 53(Suppl 1): 1 1990
16. Schwartz D, Mayanx MJ, Spira A, et al. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. Fertil Steril 39:530 1983

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

"ΣΩΜΑΤΟΠΕΝΙΑ" ή "ΣΩΜΑΤΟΠΑΥΣΗ" ΣΤΟΝ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΑ ΑΝΔΡΑ

Γ. Ε. ΚΡΑΣΣΑΣ και Ν. ΠΟΝΤΙΚΙΔΗΣ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ι.Κ.Α. "ΠΑΝΑΓΙΑ" ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί διεθνώς το ενδιαφέρον για την ορμονική θεραπεία των συνεπειών του γήρατος. Στην ανασκόπηση αυτήν εστιάζεται η προσοχή στην θεραπεία με rhGH, rhIGF-I και διάφορα νεότερα εκκριταγωγά τους στον γηράσκοντα άνδρα. Προκειμένου να κατανοηθεί περισσότερο η σημασία τους και να αξιολογηθεί η θεραπευτική χορήγησή τους, παρουσιάζονται ορισμένες βασικές γνώσεις αναφορικά με την φυσιολογία του σωματοτρόπου άξονα και τη λειτουργικότητά του στον γηράσκοντα άνδρα.

ABSTRACT

Nowadays there is a great interest at the prospect of hormonal treatment for the effects of ageing. This is based mainly on two observations. First, many of the somatic characteristics of otherwise healthy older adults resemble to those seen in growth - hormone - deficient younger adults and second, healthy older adults have decreased activity of the somatotrophic axis. This review describes briefly the physiology of GH-IGH-I axis and addresses two main issues: what is the activity of the somatotrophic axis in the ageing males and what is the role of rhGH and rhIGF-I or some pharmacological secretagogues in reversing the consequences of ageing.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone) είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών (1) ενώ στους ενήλικες ασκεί ποικίλες δράσεις στο μεταβολισμό, στη σύσταση του σώματος, αλλά και στο ανοσολογικό σύστημα (2). Η ανεπάρκεια της GH στα μεν παιδιά οδηγεί σε καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, στους δε ενήλικες σε μεταβολές στη σύσταση του σώματος με ούξηση της λιπαρούς μάζας και μείωση της οστικής πυκνότητας, σε διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, της νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας, σε μειωμένη ικανότητα και απόδοση κατά την άσκηση και τέλος, σε υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής (3,4). Οι παραπάνω μεταβολικές διαταραχές και λοιπές επιπτώσεις της ανεπάρκειας της GH, που βελτιώνονται ή και αναστρέφονται με την εξωγενή χορήγηση βιοσυνθετικής ανθρωπείου τύπου GH (recombinant human - rh) (5), οριοθετούν το σύνδρομο της ανεπάρκειας της GH στους ενήλικες.

Η έκκριση της GH σε υγιή ηλικιωμένα άτομα μειώνεται προοδευτικά (6) και σύμφωνα με ορισμένες μελέτες είναι δυνατόν να σταματήσει τελείως (7). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η γήρανση συνοδεύεται από μεταβολές στη σωματική σύσταση που προσομοιάζουν με εκείνες των ατόμων με ανεπάρκεια της GH. Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα επιμένων που παρουσιάζουν οι ενήλικες ασθενείς με οργανικής αιτιολογίας ανεπάρκεια της GH, είναι παρόμοια με αυτά υγιών κατά τεκμήριο ενηλίκων σε τέτοιο βαθμό μάλιστα, που πολοί ερευνητές αναφωτούνται αν η διαδικασία της γήρανσης οφείλεται σε ανεπάρκεια της GH(8). Αυτός είναι και ο λόγος που έχει υιοθετηθεί για το γήρας, ο δρός σωματοπενία, σωματόπταυση ή υποσωματοτροπισμός (2).

Στην ανασκόπηση αυτή παρατίθεται η φυσιολογία του σωματοτρόπου άξονα, η λειτουργικότητά του κατά τη γήρανση και τέλος τα πιθανά οφέλη και οι τυχόν κίνδυνοι από τη θεραπευτική χορήγηση rhGH ή διαφόρων εκκριταγωγών της ή άλλων αυξητικών παραγόντων.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΟΥ ΑΞΟΝΑ

Η GH είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που αποτελείται από 191 αμινοξέα και παράγεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα της αδενοϋπόφυσης, σε ποσότητες συγκριτικά μεγαλύτερες από τις υπόλοιπες ορμόνες του πρόσθιου λοβού (9). Η έκκρισή της γίνεται με σφυγμικά κύματα ή εκκριτικές αιχμές διάρκειας 1-2 ωρών, ενώ τα μεσοεκκριτικά επίπεδά της είναι πολύ χαμηλά (10). Το 60-70% της συνολικά παραγόμενης GH εκκρίνεται κατά τη νύκτα και μάλιστα στη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων (11). Η

παραγωγή της είναι μεγαλύτερη στα παιδιά και στους εφήβους και αυτό φαίνεται τόσο από το μέγεθος και εύρος των εκκριτικών κυμάτων όσο και από τη συχνότητά τους (12). Ένα ελάχιστο ποσοστό της GH αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα, ενώ το πλείστον αποδομείται κυρίως στο ήπαρ και στους νεφρούς (13). Το 50% της GH που κυκλοφορεί στο αίμα συνδέεται σταθερά με μια δεσμευτική πρωτεΐνη (BP) και ειδικότερα την GHBp1 (14) η οποία λειτουργεί και ως αποθήκη της GH, παρατείνοντας έτσι το χρόνο ημίσειας ζωής της που είναι 20-25' και τροποποιώντας τη δράση της στους ιστούς-στόχος. Η GHBp1 είναι ταυτόσημη με το εξωμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα της GH (15). Μετά από κάθε εκκριτικό κύμα της GH, τα επίπεδα της GHBp1 αυξάνονται παροδικά. Η αύξηση αυτή αντανακλά κατά βάση τη δραστηριότητα και τον αριθμό των ηπατικών υπόδοχεών της GH(16). Υπάρχει και μια δεύτερη δεσμευτική σφαιρίνη με μικρότερη δύναμη συγγένεια με την GH (17). Οι δράσεις της GH μπορεί να είναι άμεσες ή έμμεσες. Οι τελευταίες ασκούνται με τη μεσολάβηση των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων (IGFs), IGF-I και IGF-II και με την αλληλεπίδραση με άλλες ορμόνες. Η GH, ο IGF-I καθώς και οι δύο κύριες υποθολαμικές ορμόνες που ρυθμίζουν την έκκριση της GH, η εκλυτική ορμόνη της GH (GHRH), η οποία διεγείρει την έκκριση της και η σωματοστατίνη (SS) που την αναστέλλει, συναποτελούν τον σωματοτρόπο άξονα. Ο IGF-II εξαρτάται πολύ λιγότερο του IGF-I από την GH. Η GH διεγείρει την παραγωγή του IGF-I εκτός από το ήπαρ, το οποίο αποτελεί την κύρια πηγή σύνθεσής του, και από ποικίλους άλλους ιστούς όπου δρα κυρίως παρακρινικά και αυτοκρινικά (18,19). Τα επίπεδα του IGF-I στον ορό είναι σχετικά σταθερά, δεν παρουσιάζουν δηλαδή νυχθήμερο ρυθμό και αντανακλούν κατά βάση τη συνολική έκκριση της GH(20), ενώ η ρύθμιση της τοπικά παραγόμενης ποσότητας IGF-I που δρα παρακρινικά εξαρτάται από διάφορους ορμονικούς και αυξητικούς παράγοντες (21).

Οι IGFs μολονότι είναι πολυπεπτιδικές ορμόνες, κυκλοφορούν κατά το πλείστον συνδεμένοι με δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBPs) οι οποίες και ρυθμίζουν το ποσόν του ελεύθερου (δραστικού) κλάσματος των IGFs καθορίζοντας τη βιοδραστικότητα και τον χρόνο ημίσειας ζωής. Οι IGFBPs είναι έξι στον αριθμό (IGFBP1-6). Η πιο σημαντική από όλες τις δεσμευτικές πρωτεΐνες είναι η IGFBP3. Παράγεται στο ήπαρ και είναι αυτή που ανευρίσκεται κυρίως στους ενήλικες αποτελώντας το 95% περίπου των κυκλοφορούμενων IGFBPs. Τη μεγαλύτερη ικανότητα δεσμευσης του IGF-I την έχει η IGFBP3 (80-90%) (22). Η παραγωγή της IGFBP3 εξαρτάται από την GH(23). Τα επίπεδά της είναι μειωμένα στον υποφυσισμό (23), στην υποθρεψία (24) καθώς και σε σοβαρή νόσηση (25).

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΟΥ ΑΞΟΝΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η έκκριση της GH σε υγιή ηλικιωμένα άτομα είναι μειωμένη συγκρινόμενη με εκείνη νεαρών ενηλίκων (26). Η μείωση αυτή κατά πάσα πιθανότητα αρχίζει την τρίτη δεκαετία και φτάνει το μέγιστο γύρω στην 6η (16). Ο ρυθμός έκκρισης της GH βαίνει μειούμενος κατά 14% κάθε δεκαετία της ζωής μεταξύ 21 και 71 χρ. (27) και σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μελέτης πάει τελείως σε ορισμένους ενήλικες (28). Η μείωση αυτή της συνολικά εκκρινόμενης GH αποδίδεται κυρίως στην ελάττωση των εκκριτικών σφυγμικών κυμάτων της GH (10). Αρχικά φαίνεται πώς επηρεάζεται ο ρυθμός έκκρισης της GH στη διάρκεια της ημέρας (7) ενώ αργότερα, μετά την ηλικία των 50 χρ., παρατηρείται και μία επιπλέωση των εκκριτικών αιχμών στη διάρκεια του ύπνου (29). Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της GH στα ηλικιωμένα άτομα. Οι Toogood et al (6), μελετώντας την 24ωρη έκκριση της GH ως επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, σε μια ομάδα ηλικιωμένων ατόμων (61-85 χρ.) με υποφυσιακή νόσο και σε αντίστοιχη ομάδα υγιών ατόμων, διαπίστωσαν ότι η έκκριση της GH ήταν σημαντικά μειωμένη στους πρώτους, όπως σημαντικά μειωμένη ήταν και η μέση μέγιστη τιμή της GH μετά διέγερση με αργινίνη, καθώς και η μέση τιμή του IGF-I. Ένα μειονέκτημα της παραπάνω μελέτης αλλά και άλλων παρόμοιων, είναι ότι η μεθόδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της GH δεν ήταν πολύ ευαίσθητη και έτσι δεν μπορούσε να γίνει διαχωρισμός ατόμων με "λειτουργική" ή οργανική ανεπάρκεια της GH, η οποία όπως αναμένεται είναι πιο αυξημένη στους ενήλικες (30). Χρησιμοποιώντας όμως πιο ευαίσθητες μεθόδους προσδιορισμού, αυτή ήταν ανιχνεύσιμη σε όλα τα δείγματα των ασθενών και των μαρτύρων που μελετήθηκαν (31) και επιπλέον, ο ρυθμός έκκρισης της GH πάρεμεινε σφυγμικός (32). Η ρυθμικότητα των εκκριτικών αιχμών παρέμεινε αναλλοίωτη, ωστόσο, η απόλυτη τιμή της GH στην εκκριτική αιχμή ήταν μειωμένη σε μεγαλύτερο βαθμό από την αντίστοιχη κατώτερη τιμή. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρχε αλληλοεπικάλυψη στις τιμές της GH μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Η αλληλοεπικάλυψη όμως αυτή έπαινε να υπάρχει όπως αναφέρεται στην εργασία του Toogood et al (33), όταν συγκρίθηκαν οι τιμές της GH ασθενών με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια με εκείνες των υγιών μαρτύρων.

Όσον αφορά τα επίπεδα της GHBP, αυτά ανευρίσκονται μειωμένα στον άνδρα άνω των 60 χρ. Η μείωση αυτή μπορεί να αποδοθεί είτε στο μειωμένο ρυθμό έκκρισης της GH, είτε σε ελάττωση του αριθμού των μεμβρανικών υποδοχών της GH, κυρίως στο ήπαρ (16). Μειωμένα ανευρίσκονται επίσης και τα επίπεδα του IGF-I στους ενήλικες άνδρες (34). Η μείωση αυτή όπως συμβαίνει και με την GH,

παρατηρείται ήδη από την 3η δεκαετία και φθάνει στο 50% των επιπέδων των νεαρών ενηλίκων στους ηλικιωμένους (35,36). Ωστόσο, τα επίπεδα του IGF-I, σε αντίθεση με τα επίπεδα της GH, παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ηλικιωμένων ανδρών με ή χωρίς υποφυσιακή νόσο (6,37). Παρόμοια μείωση με την πρόοδο της ηλικίας παρατηρείται και στα επίπεδα της IGFBP3 (38, 39) αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι τα επίπεδα του IGF-I και της GH(40). Η μείωση των επιπέδων των IGF-I και IGFBP3 αντανακλά περισσότερο μειωμένη διέγερση παραγωγής από παράλληλη μείωση των επιπέδων της GH, παρά ελαττωμένη ευαισθησία ή ικανότητα ανταπόκρισης του ήπατος στη δράση της GH (42). Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η εξωγενής χορήγηση GH στους ηλικιωμένους άνδρες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των παραπάνω ορμονών στο αίμα, σε επίπεδα ανάλογα εκείνων που ανευρίσκονται σε νεαρούς ενήλικες. Η αιτία της μειωμένης υποφυσιακής έκκρισης της GH στους ηλικιωμένους δεν είναι επακριβώς γνωστή. Σύμφωνα όμως με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, φαίνεται πώς οφείλεται σε διαταραχή της υποθαλαμικής ρύθμισης της έκκρισης της από το ζευγάρι των ορμονών GHRH-SS, παρά σε μειωμένη δυνατότητα εκκριτικής ανταπόκρισης της υπόφυσης. Η ανταπόκριση της GH σε όλα σχεδόν τα κεντρικώς δρώντα υποθαλαμικά ερεθίσματα, είτε φυσιολογικά, όπως ο ύπνος είτε φαρμακολογικά όπως η ντοπαμίνη και η κλονιδίνη, είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους άνδρες (43). Η μειωμένη αυτή απαντητικότητα μπορεί να αποδοθεί είτε σε ελαττωμένη εκκριτική ικανότητα per se είτε σε αυξημένη έκκριση SS, η οποία με τη σειρά της ελαττώνει την έκκριση της GHRH (2).

Η απαντητικότητά της GH στον άνδρα στην εξωγενή χορήγηση GHRH είναι αμφιλεγόμενη. Άλλοι αναφέρουν ότι είναι μειωμένη και άλλοι, ότι είναι ανάλογη με την παρατηρούμενη σε νεαρούς ενήλικες (44). Οι διαφορές αυτές οφείλονται κατά πάσα πιθανότητα σε άλλους παράγοντες, όπως η πτυχυαρκία, η ηλικία, η φυσική δραστηριότητα, τα διαφορετικά επίπεδα των ορμονών του φύλου, που όπως είναι γνωστό επηρεάζουν σημαντικά τον σωματοτρόπο άξονα και την απαντητικότητά του σε διάφορες καταστάσεις (2, 28). Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις για την ύπαρξη αυξημένου σωματοστατινεργικού τόνου ως προέδροχουσας αιτίας της μειωμένης λειτουργικότητας του σωματοτρόπου άξονα στους ηλικιωμένους. Η απαντητικότητα της GH στη χορήγηση οργινίνης (η οποία αναστέλλει την SS), διατηρείται φυσιολογική στους ηλικιωμένους άνδρες (42, 45). Όταν συγχορηγείται αργινίνη και GHRH παρατηρείται εκσεσημασμένη απελευθέρωση της GH, η οποία δεν επηρεάζεται από την ηλικία (39). Το ίδιο φυσιολογική είναι και η απαντητικότητα στη δοκιμασία υπογλυκαιμίας η οποία βασίζεται στον ίδιο μηχανισμό (46). Ο αυξημένος σωματοστατινεργικός τόνος οφείλεται πιθανόν

σε αντίστοιχη μείωση του χολινεργικού τόνου που απαντάται σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η χορήγηση για παράδειγμα πυριδοστιγμίνης, η οποία αυξάνει τον χολινεργικό τόνο, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της βασικής όσο και της μετά διέγερση με GHRH τιμής της GH. (47).

"ΣΩΜΑΤΟΠΕΝΙΑ" ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ GH ΚΑΙ ΆΛΛΟΥΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχει σήμερα τεράστιο επιστημονικό, κοινωνικό και οικονομικό ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση της γήρανσης και των συνεπειών της. Η παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης και η φροντίδα υγείας των ηλικιωμένων ατόμων που συνεπάγεται, έχει φέρει το πρόβλημα στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος όλων των ασχολούμενων με την πολιτική υγείας (48, 49). Η συσχέτιση ορισμένων κλινικών εκδηλώσεων της γήρανσης με την έκπτωση της λειτουργικότητας του σωματοτρόπου άξονα που συνοδεύει την πρόσοδο της ηλικίας, έχουν διεγείρει το επιστημονικό ενδιαφέρον των ερευνητών για την δυνατότητα χορήγησης rhGH ή και άλλων αυξητικών παραγόντων ή και εκκριταγωγών της GH στα γηράσκοντα άτομα.

Αναφορικά με τη χρησιμοποίηση της αυξητικής ορμόνης, για πρώτη φορά χορήγηθηκε GH από τους Johanson και Blizzard το 1981 (50) σε 7 άνδρες ηλικίας 54-74 χρ. για 18 ημέρες και σε δόσεις ανάλογες με αυτές που χορηγούνται σε παιδιά ή έφηβους με ανεπάρκεια GH. Οι 6 είχαν αρχικά επίπεδα IGF-I στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού για νεαρούς ενήλικες και όλοι παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων του IGF-I κάτι που ερμηνεύτηκε ως ένδειξη ανεπάρκειας της GH. Αργότερα δοκιμάστηκε η επιδραση της βραχυχρόνιας χορήγησης rhGH σε υγείες υπερήλικες με ή χωρίς ανεπάρκεια GH και διαπιστώθηκε θετικοποίηση του ισοζυγίου αζώτου και αύξηση των επιπέδων της οστεοκαλσίνης που θεωρείται δείκτης οστικής σύνθεσης (51). Το 1990 δημοσιεύτηκε η πρώτη τυχαιοποιημένη και ελεγμένη με μάρτυρες μελέτη χορήγησης rhGH σε διαλέπουσα παρ' ημέρα χορήγηση, σε 12 υγείες άνδρες 61-78 χρ. για μεγάλο σχετικά διάστημα (6 μήνες) (52). Όλοι επιλέχτηκαν με βάση τα επίπεδα IGH-I που κυμαίνονταν στο κατώτερο 1/3 των αναμενόμενων για την ηλικία τους τιμών. Τα επίπεδα του IGF-I αποκαταστάθηκαν στο "φυσιολογικό" στα άτομα που έλαβαν rhGH, τα οποία συγχρόνως παρουσίασαν αύξηση της μη λιπώδους μάζας κατά 8,8% και της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη κατά 1,6%. Από την ίδια ερευνητική ομάδα μελετήθηκε στη συνέχεια η επιδραση και η ασφάλεια της χορήγησης rhGH για μακρό χρονικό διάστημα (πάνω από 12 μήνες) σε ομάδα υπερηλικών ανδρών με παρόμοια κλινικά και ορμονολογικά χαρα-

κτηριστικά (53). Παρά τη βελτίωση στη σύσταση του σώματος που παρουσίασαν τα άτομα αυτά, η πλειονότητα (54 στους 62) διέκοψε τη θεραπεία πριν συμπληρωθούν 12 μήνες, λόγω παρενεργειών (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, γυναικομαστία, διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δοσοεξαρτώμενη. Πιο συγκεκριμένα, σε άτομα που παρουσίασαν μέτρια αύξηση του IGF-I διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αύξηση της μυϊκής μάζας και μικρότερο ποσοστό παρενεργειών, σε σύγκριση με εκείνα τα άτομα που είχαν υψηλότερα επίπεδα IGF-I. Σε πρόσφατη μελέτη από τους Papadakis et al. (54) διαπιστώθηκε επίσης αύξηση της μυϊκής και μείωση της λιπώδους μάζας σε μια ομάδα 52 υπερηλικών ανδρών ηλικίας 70-85 χρ. που έλαβαν rhGH, χωρίς ωστόσο τα άτομα αυτά να παρουσιάσουν βελτίωση των λειτουργικών τους δεξιοτήτων. Τίθεται επομένως το σημαντικό ερώτημα αν η βελτίωση της σύστασης του σώματος συμβαδίζει με ανάλογη λειτουργική βελτίωση στα άτομα που λαμβάνουν rhGH. Αξιομνησύνευτο είναι επίσης το γεγονός ότι παρά τις προσδοκίες, δεν παρατηρήθηκε αναστροφή της διαταραχμένης λειτουργικότητας των T-λεμφοκυττάρων τουλάχιστον στις γυναίκες που έλαβαν επίσης rhGH (55). Το αυξημένο ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης η αιτία να διακοπεί η λήψη rhGH σε 6 από 12 υγείες υπερήλικες άνδρες 63-76 χρ. που ελάμβαναν καθημερινά παρόμοιες με τις προαναφερθείσες δόσεις rhGH(56).

Η χορήγηση rhLGF-I προκαλεί σε μικρότερο βαθμό κατακράτηση υγρών (22) και διαταραχή του μεταβολισμού του σακχάρου (57) από την rhGH και από την πλευρά συνεκτίμησης οφέλους-κινδύνων, υπερέχει συγκριτικά με την rhGH. Η rhGH διαπιστώθηκε επίσης ότι είχε ευνοϊκά αποτελέσματα όταν χορηγήθηκε σε ομάδα ηλικιωμένων ανδρών 64-99 χρ. με υποθρεψία, στα οποία προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του IGF-I, θετικοποίηση του ισοζυγίου αζώτου και αύξηση του σωματικού βάρους (44).

Εκτός από την rhGH και τον rhIGF-I δοκιμάστηκε και η χρησιμότητα ορισμένων εκκριταγωγών της GH. Η υποδόρια χορήγηση GHRH σε ομάδα υγιών ανδρών 60-78 χρ. για 14 ημέρες προκάλεσε αύξηση της συχνότητας και του εύρους των εκκριτικών αιχμών της GH και αποκατάσταση στο "φυσιολογικό" των επιπέδων του IGF-I, χωρίς να προκαλέσει ανεπιθύμητες δράσεις. Το βραχυχρόνιο όμως της μελέτης δεν επέτρεψε να εκτιμηθούν πιθανά κλινικά οφέλη (58). Τελευταία δοκιμάστηκαν και ορισμένα εκκριταγωγά της GH (GH - releasing peptides - GHRPs) και πεπτιδικά ανάλογα όπως το MK-677 (48) σε υγείες ενήλικες και σε διάφορες καταστάσεις όπως κατάγματα ισχίου κτλ., χωρίς όμως μέχρι σήμερα να υπάρχουν οριστικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, μπορεί να λεχθεί ότι με την πρόοδο της ηλικίας υπάρχει μια έκπτωση της λειτουργικότητας του σωματοτρόπου άξονα, η οποία φθάνει το μέγιστο στην 6η δεκαετία της ζωής. Η σημασία, οι συνέπειες και η συσχέτιση της μειωμένης έκκρισης της GH με ορισμένες εκδηλώσεις που συνοδεύουν το γήρας δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη. Η θεραπευτική χορήγηση στον γηράσκοντα άνδρα rHGH ή rhIGF-I είναι ιδιαίτερα δαπανηρή και τοξική, στις δόσεις τουλάχιστον που χρησιμοποιήθηκαν. Ωστόσο φαίνεται πως προκαλεί ορισμένες ευνοϊκές δράσεις κυρίως στη σύσταση του σώματος. Η βελτίωση όμως της μυϊκής και οστικής μάζας δεν συνοδεύεται από ανάλογη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου. Παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη η δοσολογία, το δοσολογικό σχήμα, η διάρκεια χορήγησης και οι θεραπευτικές ενδείξεις. Τα διάφορα νεότερα εκκριταγωγά της GH φαίνεται πως υπερέχουν, καθόσον μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος και να προκαλέσουν διέγερση της GH που προσομοιάζει με τον φυσιολογικό τύπο έκκρισής της. Όμως, ευρίσκονται ακόμη στο στάδιο έρευνας και θα απαιτηθούν περισσότερες και πιο καλά σχεδιασμένες μελέτες στο μέλλον προτού καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

- Aschner B. Über die funktion der hypophyse. *Pflugers Archiv* 1912; 146:1
- Martin FC, Yeo A, Sonksen PH. Growth hormone secretion in the elderly: ageing and the somatopause. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(2):223-250.
- Phillips LS, Underwood L. The diagnosis and management of adult growth hormone deficiency. Introduction. *Endocrinologist* 1998; 8(6) suppl 1:15-25.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM. Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. *J Applied Physiol* 1991; 70(2): 688-700.
- Beverly M, Biller K. Efficacy of growth hormone - replacement therapy: Body composition and bone density. *Endocrinologist* 1998;8 (6) suppl 1: 155-215.
- Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: Growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:460-465.
- Finklestein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1972;36:665-670.
- Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc*, 1985;33:800-807.
- Thorner MO, Rogol AD. Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion. In Underwood LE (ed). *Human Growth Hormone - Progerss and Challenges* New York, Decker, 1988: pp 113-130.
- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:51-59.
- Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, et al. Thirty - second sampling of plasma growth hormone (GH) in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:854-861.
- Brook CGD, Hindmarsh PC. The somatotropic axis in puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(4):767-782.
- Iranmanesh A, Veldhuis JD. Clinical pathophysiology of the somatotropic (GH) axis in adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(4):783-816.
- Baumann G, Stalor MW, Amburn K, et al. A specific growth hormone binding protein in human plasma: initial characterization. *J Endocrinol Metab* 1986; 62:134-141.
- De Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor crystal structure of the complex. *Science* 1992;255:306-312.
- Corpas E, Harman SM, Blakeman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14(1) 20-39.
- Baumann G, Shaw MA. A second lower affinity growth hormone binding protein in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:680-686.
- D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Nat Acad of Sciences* 1984;81:935-939.
- Holly JMP, Wass JAH. Insulin-like growth factors: autocrine, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. *J Endocrinol* 1989;122:611-618.
- Clemons RD, Van Wyk JJ. Factors controlling blood concentration of somatomedin C. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 113-143.
- Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990;70:591-614.
- Guler H-P, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol* 1989;121:753-758.
- Baxter RC, Martin JL. Radioimmunoassay of growth hormone dependent insulin-like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* 1986;78:1504-1512.
- Young SCL, Underwood LE, Celniker A, Clemons DR. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth hormone on serum IGF-binding proteins in calorically restricted adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:603-608.
- Timmins AC, Cotterill AM, Cwyfan Hughes SC, et al. Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factors-I and II, alterations in insulin-like growth factor binding proteins and induction of an insulin-like growth factor binding protein 3 protease. *Crit Care Med* 1996;24(9):1460-1466.
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adult. *Endocr Rev* 1998; 19:203-223.
- Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative obesity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1081-1088.

28. Dudi RJ, Ensink JW, Palmer HE, Williams RH. Effect of age on growth hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:11-16.
29. Prinz PN, Weitzman ED, Cunningham GR, Karacan I. Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. *J Gerontol* 1983;38:519-524.
30. Minderhout T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:111-116.
31. Weissberger AJ, Verkikiou K, Sonksen PH. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:348.
32. Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 1991;260:E651-E661.
33. Toogood AA, Nass RM, Pezzoli SS, O'Neill PA, Thorner MO, Shalet SM. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2215-2221.
34. Erfurth EM, Hagmar L. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels and their relation to body composition in a cross-sectional study of 100 80 years old subjects. *Endocrinol Metab* 1997;4(supp A): 84.
35. Rudman D, Mattson DE. Serum insulin-like growth factor-I in healthy older men in relation to physical activity. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:71-76.
36. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagualli JA. Influence of some biological indices on sex-hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese male. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 1821-1826.
37. Toogood AA, On'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:460-465.
38. Corpas E, Blackman MR, Robertson R, et al. Oral arginine - lysine does not increase GH or IGF-in old men. *J Gerontol* 1993;48: M128-M133.
39. Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, et al. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 1996;134:352-356.
40. Donahue LR, Hunter SJ, Sherblom AP, Rosen C. Age related changes in serum insulin-like growth factor-binding proteins in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 71:575-579.
41. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Serum IGF-binding protein-3 is related to IGF-1, but not to spontaneous GH release, in healthy old men. *Horm Metab Res* 1992; 24:543-545.
42. Toogood AA, Shalet SM. Ageing and growth hormone status. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(2):281-296.
43. Ghigo E, Arvat E, Goffi S, et al. Neural control of growth hormone secretion in aged humans. In Muller EE, Cocchi D, Locatelli V (eds) *Growth Hormone and Somatomedins During Lifespan*, Berlin: Springer-Verlag 1993:pp: 276-278
44. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, et al. Continuous subcutaneous infusions of growth hormone (GH) releasing hormone 1-44 for 14 days increase GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:134-138.
45. Chug E, Goofy S, Nicholas M, et al. Growth hormone responsiveness to combined administration of orginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. *J Endocrinol Metab* 1990;71:1481-1485.
46. Kelijman M. Age related alterations of the growth hormone/insulin like growth factor I axis. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:295-307.
47. Giusti M, Martini G, Sessarego P, et al. Growth hormone secretion in aging. Effect of pyridostigmine on growth hormone responsiveness to growth hormone-releasing hormone. *Recenti Progressi in Medicina* 1991;82:665-668.
48. Sonsken P. Growth hormone and the somatopause. *Growth Horm and IGF Research* 1999;9:1-2.
49. Martin F. Frailty and the somatopause. *Growth Horm and IGF Research* 1999;9:3-10.
50. Johanson AJ, Blizzard RM. Low somatomedin C levels in older men rise in response to growth hormone administration. *John Hopkins Med J* 1981;149:115-117.
51. Marcus R, Butterfield G, Holloway L, et al. Effects of short term administration of recombinant growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:519-527.
52. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1-6.
53. Cohn I, Feller AG, Draper MW, et al. Carpal tunnel syndrome and gynaecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-I concentrations. *Clin Endocrinol* 1993;39: 417-425.
54. Papadakis MA, Gray D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Int Med* 1996;124:708-716.
55. Bonello RS, Marcus R, Bloch D, Strober S. Effect of growth hormone and estrogen on T Lymphocytes in older women. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1038-1042.
56. Yarasheski KE, Zachwieja JJ. Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth provés toxic. *J Am Med Ass* 1993;270:1694.
57. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short - term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987;317:137-140.
58. Kaiser FE, Silver AJ, Morley JE. The effect of recombinant human growth hormone on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:2353-204.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΑ ΑΝΔΡΑ

ΜΙΣΙΧΡΟΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ (επιστημονικός συνεργάτης), **ΠΙΑΔΙΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** (διευθυντής τμήματος)

ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ Π.Γ.Ν.Α. "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ"

Περίληψη

Η ενδοκρινική λειτουργία φαίνεται να υφίσταται κατά τη γήρανση σημαντικές μεταβολές που αφορούν την παραγωγή, το μεταβολισμό και τη δράση των ορμονών. Ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει λιγότερη T_4 στους ηλικιωμένους, η μετατροπή της T_4 σε T_3 είναι ελαττωμένη, ενώ ελαφρά αυξημένη βρίσκεται η rT_3 . Η μέση συγκέντρωση της TSH είναι χαμηλότερη, όπως και η απάντηση της στο TRH.

Αντίθετα τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι αυξημένα στους ηλικιωμένους χωρίς διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού, με διαφοροποίηση όμως της μεγίστης και ελαχίστης τιμής. Οι διαταραχές αυτές πιθανόν να οφείλονται σε απώλεια νευρώνων στον ιππόκαμπο εξ αιτίας της μακροχρόνιας έκθεσης στο stress. Ιδιαίτερο ρόλο πιθανόν να παίζει και η αύξηση των επιπέδων της IL-6 στη γήρανση, η οποία όπως είναι γνωστό διεγείρει μέσω ACTH την έκκριση της κορτιζόλης.

Αντίθετα με την κορτιζόλη, η έκκριση της DHEA (και DHEA-S) παρουσιάζει σημαντική ελάττωση στους ηλικιωμένους. Μελέτες με χορήγηση DHEA-S σε πειραματόζωα δείχνουν ενίσχυση της ανοσίας και προφύλαξη από την καρκινογένεση και την αθηροσκλήρυνση. Όμως τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα στα ζώα δεν έχουν επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η συσχέτιση των μεταβολών των ορμονών του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων με την πάροδο της ηλικίας, με τους μηχανισμούς της γήρανσης και τα νοσήματα που τους συνοδεύουν παραμένει ερώτημα αναπάντητο.

Abstract

Many aspects of endocrine function (production, metabolism and action) change with advanced age. The thyroid gland secretes less T_4 , while the conversion of T_4 to T_3 is significantly reduced in the periphery. Therefore, the concentrations of T_4 in serum remain unaffected and those of reverse T_3 (rT_3) increase slightly. Mean basal and TRH stimulated TSH concentrations are lower in old than in young men.

In contrast, the levels of cortisol are higher in old men, while the circadian rhythm remains unaffected, although significant changes in the characteristics of both morning acrophase and nocturnal nadir of the hormone have been observed. The age-related loss of hippocampal neurons, which is attributed to long standing stress, may be the main cause of these changes. A particular role for the age-related rise of IL-6 levels has been suggested, since this cytokine has been shown to be a powerful stimulator of ACTH.

DHEA-S secretion, in contrast to cortisol, is significantly reduced in healthy centenarians. Recent studies in animals have shown that the administration of DHEA-S has a positive effect on immune responses and a protective action against carcinogenesis and atherosclerosis. However, these encouraging results in animals have not been confirmed in similar human studies.

In conclusion, there is clear evidence of age-dependent decline in serum T_3 , TSH and DHEAS concentrations and an age-dependent increase in serum cortisol levels. However, it is not known if these hormonal changes are the consequence or part of the pathogenic mechanism of senescence. This question has to be answered in the future.

Η μακρότερη επιβίωση των ανθρώπων, γεγονός των τελευταίων δεκαετιών, έχει κινήσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για τις φυσιολογικές και παθολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στη γήρανση.

Η ενδοκρινική λειτουργία φαίνεται να υφίσταται κατά τη γήρανση σημαντικές μεταβολές, που αφορούν την παραγωγή, τον μεταβολισμό και τη δράση των ορμονών και οδηγούν σε νέες ισορροπίες.

Ο θυρεοειδής αδένας παίζει ένα σημαντικό και ειδικό ρόλο στις σχέσεις μεταξύ ενδοκρινικού συστήματος και γήρανσης. Είναι καλά γνωστό ότι οι εκδηλώσεις της γήρανσης προσομοιάζουν με αυτές του υποθυρεοειδισμού και είναι αυτός ο λόγος που ο υποθυρεοειδισμός παλαιότερα θεωρήθηκε σαν κύρια αιτία της γήρανσης. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι η γήρανση συνδυάζεται με σημαντική αύξηση της επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού (1,2) και έτσι τίθεται άμεσα το ερώτημα αν ο υποθυρεοειδισμός είναι το αποτέλεσμα ή μέρος του γενικότερου μηχανισμού που οδηγεί στη γήρανση.

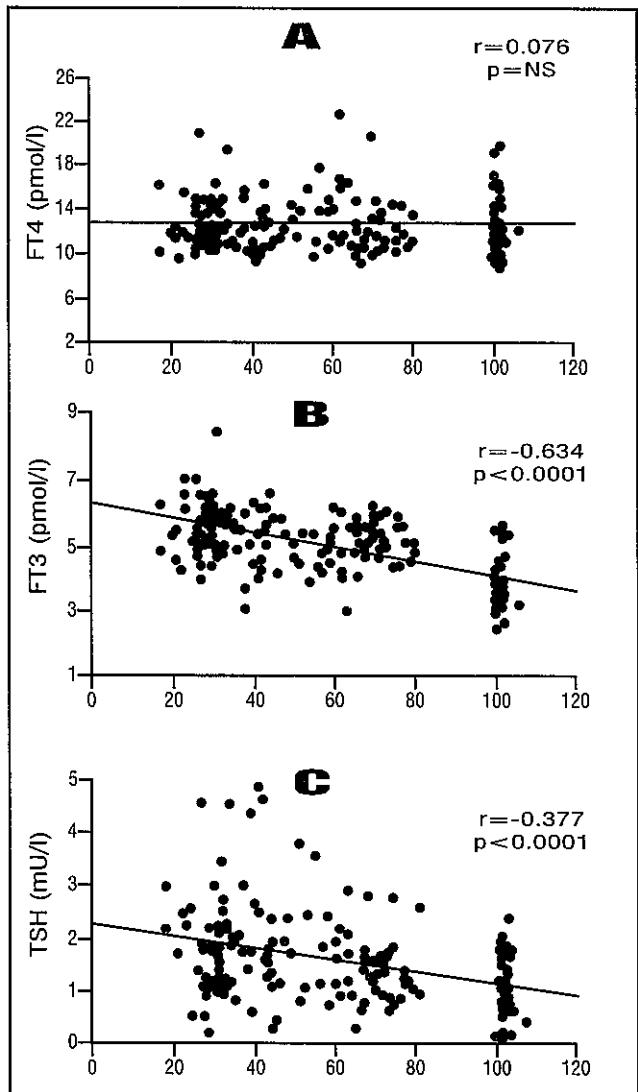
Ενώ υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες σε ζώα για τις μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη γήρανση, ανάλογες μελέτες στον άνθρωπο είναι δυσχερείς, διότι απαιτούν προσεκτική επιλογή των ασθενών και εκτίμηση των αποτελεσμάτων, δεδομένου ότι στη γήρανση υπάρχει αυξημένη επίπτωση υποκλινικών νοσημάτων του θυρεοειδούς με σημαντικές μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας (3,4).

Ένας επιπλέον παράγοντας που περιπλέκει ακόμη περισσότερο την αξιολόγηση κάθε προσπάθειας διερεύνησης του προβλήματος είναι και οι σημαντικές μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας και του μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών που επιφέρουν οι διάφορες χρόνιες συστηματικές παθήσεις και η λήψη φαρμάκων ιδιαίτερα συνήθηση στις μεγάλες ηλικίες (3).

Από τις υπάρχουσες μελέτες στον άνθρωπο, μετά από ιδιαίτερα προσεκτική επιλογή των ασθενών, φαίνεται ότι κατά τη γήρανση:

- 1)Η έκκριση της θυροξίνης από το θυρεοειδή είναι ελαττωμένη (5).
- 2)Η μετατροπή της T_4 σε T_3 είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της T_4 να παραμένουν αμετάβλητα με τη πάροδο της ηλικίας, ενώ εκείνα της T_3 να παρουσιάζουν σαφή προοδευτική μείωση (Εικ. 1) και της ανάστροφης T_3 (rT_3) μικρή αύξηση (5) (Εικ. 2).

Η ελαττωμένη μετατροπή της T_4 φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης δραστηριότητας του ενζύμου

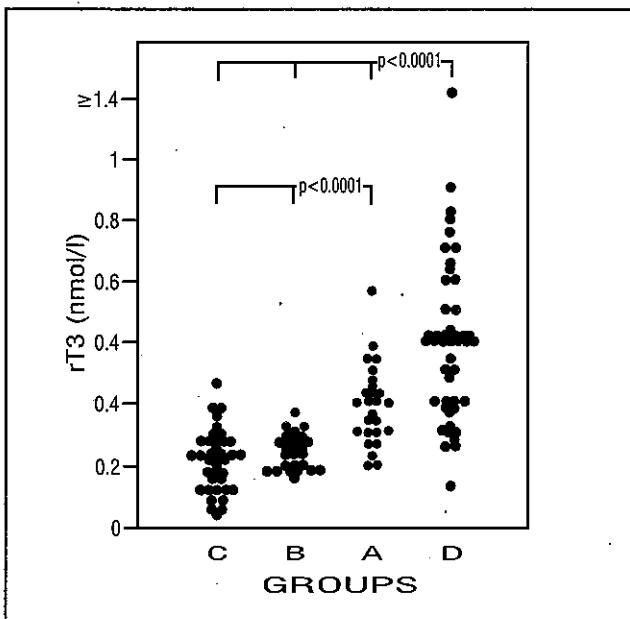


Εικόνα 1. Μεταβολές της FT_4 (Α), FT_3 (Β) και TSH (C) σε σχέση με την ηλικία (5).

μον 5' αποιωνίδαση, που είναι υπεύθυνο για την αποιωδίωση του εξωτερικού δακτυλίου της T_4 και την μετατροπή της σε T_3 (6).

Η βιολογική δράση των θυρεοειδικών ορμονών φαίνεται να είναι ελαττωμένη στη γήρανση και έχει συσχετισθεί αιτιολογικά με την ελάττωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού (BMR) που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας. Αυτό όμως μπορεί να οφείλεται είτε σε άμεση μείωση της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών είτε έμμεσα στην απευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων.

Σε υπερθυρεοειδικούς ηλικιωμένους συχνό φαινόμενο είναι η ελάττωση των σημείων ανδρενεργικής υπερδραστηριότητας, (απαθητικός υπερθυρεοειδισμός) πιθανώς έξαιτίας

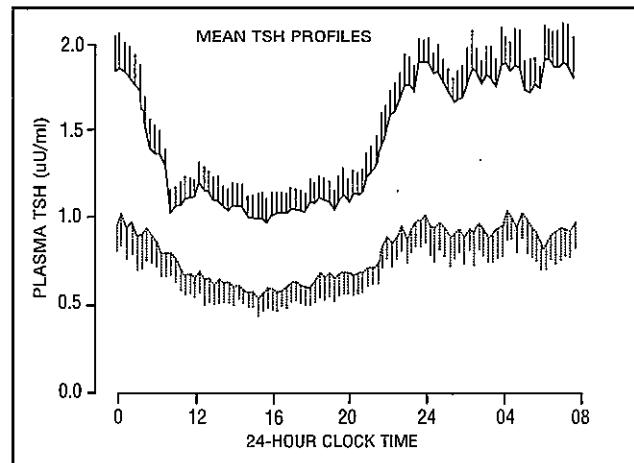


Εικόνα 2. Επίπεδα ανάστροφης T_3 (rT_3) στον ορό 41 υγιών υπερηλικών (Α, 100-110 ετών), 33 υγιών ηλικιωμένων (Β, 65-80 ετών) και 98 υγιών νέων (C, 20-64 ετών) εθελοντών και 52 ασθενών με οξεία ή χρόνια συστηματική νόσο (D, 28-82 ετών) (5).

της μη αναμενόμενης αύξησης του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών. Όμως μελέτες σε ζώα έχουν δείξει, ότι κατά τη γήρανση επέρχεται ελάττωση της απαντητικότητας στη δράση της T_3 σε σειρά κυτταρικών λειτουργιών που ρυθμίζονται με τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών, όπως και στην έκφραση ειδικών γονιδίων (S14, αριθμός A1) (7,8).

Αν και η TSH εθεωρείτο ότι γενικά ευρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια στους ηλικιωμένους, μετά από προσεκτική συλλογή των ασθενών για απουσία συνοδού παθολογίας του θυρεοειδούς, η μέση τιμή συγκέντρωσης της TSH βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη (Εικ. 1) (5) και η απάντηση της TSH στην TRH ελαττωμένη σε σχέση με πληθυσμό νέων ανδρών (9). Φυσιολογική συγκέντρωση TSH με παρουσία χαμηλών επιπέδων κυκλοφορούσης θυροξίνης, που βρίσκεται σε ορισμένους ηλικιωμένους, πιθανόν να οφείλεται σε επαναπροσδιορισμό του επιπέδου παλινδρομής ρύθμισης της έκκρισης της TSH από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Κατά πόσο αυτό οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα της 5' αποιωνίνασης στην υπόφυση κατά τη γήρανση με αποτέλεσμα την παρουσία σχετικά αυξημένων επιπέδων της δραστικής T_3 (φαινόμενο που έχει δειχθεί στα πειραματόζωα) μένει να αποδειχθεί. Η παρουσία φυσιολογικού κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης της TSH στα ηλικιωμένα άτομα σημαίνει ότι ο κεντρικός μηχανισμός ρύθμισης της έκκρισης της TSH παραμένει ανεπηρέαστος κατά

τη γήρανση (Εικ.3) (9). Εκτός της 'υπερευαισθησίας' των θυρεοτρόπων κυττάρων σε χαμηλότερα επίπεδα θυροξίνης, άλλη πιθανή εξήγηση για την ελαττωμένη έκκριση TSH στους ηλικιωμένους είναι η ελαττωμένη έκκριση της υποθαλαμικής TRH.



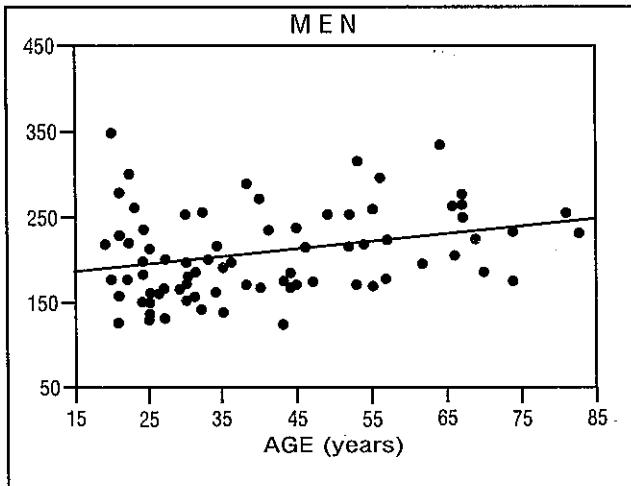
Εικόνα 3. Ημερήσιος ρυθμός έκκρισης TSH σε νέους (—) και ηλικιωμένους (---) υγιείς εθελοντές (9).

Τέλος, η αυξημένη επίπτωση θετικών θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων (μικροσωμιακών και θυρεοσφαιρινικών) σε πληθυσμούς ηλικιωμένων, καθιστά την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας δυσχερή, δεδομένου ότι η βιολογική σημασία των αυτοαντισωμάτων δεν έχει επτακριβώσας προσδιοριστεί.

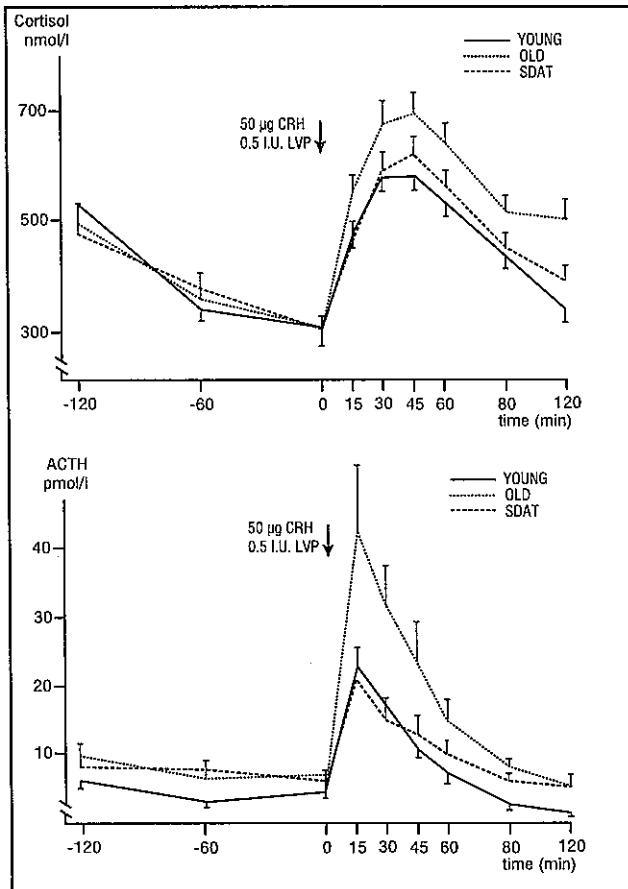
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ

Είναι γνωστό ότι η γήρανση συσχετίζεται με ελάττωση του μυικού και του οστίτη ιστού, αυξημένο λίπος σώματος και ελαττωμένη απαντητικότητα του ανοσολογικού συστήματος. Οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν στην αύξηση των γλυκοκορτικοειδών στον οργανισμό. Πρόγραμμα, παρά τις περί του αντιθέτου αντιλήψεις σε παλαιότερες μελέτες, νεότερες εργασίες δείχνουν μια ελαφρά αύξηση της μέσης τιμής της κορτιζόλης σε ηλικιωμένους εθελοντές (Εικ. 4) (10).

Η χορήγηση CRH σε υγιείς άνδρες διαφόρων ηλικιών, έχει δειχθεί ότι προκαλεί στους πιο ηλικιωμένους αυξημένη απάντηση στην έκκριση της ACTH και της κορτιζόλης (Εικ.5) (11), γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι η ευαισθησία των κορτικοφόρων κυττάρων της υπόφυσης είναι ελαττωμένη στην αρνητική παλινδρομή ρύθμιση της κορτιζόλης στη γήρανση.



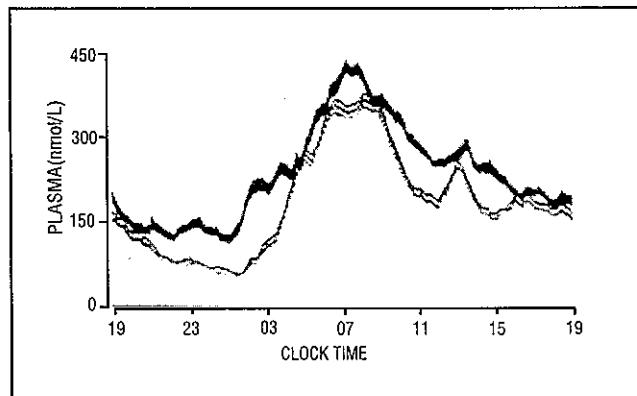
Εικόνα 4. Μεταβολές των μέσων επιπέδων 24ώρου κορτιζόλης στον ορό υγιών ανδρών σε σχέση με την ηλικία ($No=90$, ηλικία: 20-80 ετών, $P=0.002$, $r=0.50$) (10).



Εικόνα 5. Μεταβολές των επιπέδων κορτιζόλης (άνω) και ACTH (κάτω) πριν και μετά τη ταυτόχρονη χορήγηση hCRF/LVP (λυσίνης βασοπρεσίνης) σε υγιείς νέους (YOUNG —) ($No=12$, μέση ηλικία: 23), υγιείς ηλικιωμένους (OLD....) ($No=15$, μέση ηλικία: 74.1) και ηλικιωμένους με άνοια (SDAT----) ($No=12$, μέση ηλικία: 75.2) (11).

Σε πρόσφατη μεγάλη και καλοσχεδιασμένη μελέτη (10) για τις μεταβολές των επιπέδων και του κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης με την αύξηση της ηλικίας τα συμπεράσματα ήσαν τα εξής:

1. Υπάρχει μια προοδευτική αύξηση των βασικών επιπέδων της κορτιζόλης κατά 20 έως 50% μεταξύ των ηλικιών 20 και 80 ετών (Εικ. 4).
2. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά (μορφολογία) των κιρκάδιων κυμάτων δεν διαφέρουν μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ενώ διαφέρουν τα επίπεδα της κορτιζόλης (Εικ. 6).
3. Το επίπεδο της ελάχιστης τιμής (nadir) αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας (Εικ. 6).
4. Το επίπεδο της μέγιστης τιμής (acrophase) δεν αυξάνεται με την ηλικία στους άνδρες (Εικ. 6).
5. Υπάρχει προοδευτική καθυστέρηση της επέλευσης της 'ήρεμης' νυχτερινής περιόδου της κορτιζόλης με την αύξηση της ηλικίας - καθώς και ελάττωση της διάρκειάς της (Εικ. 6).

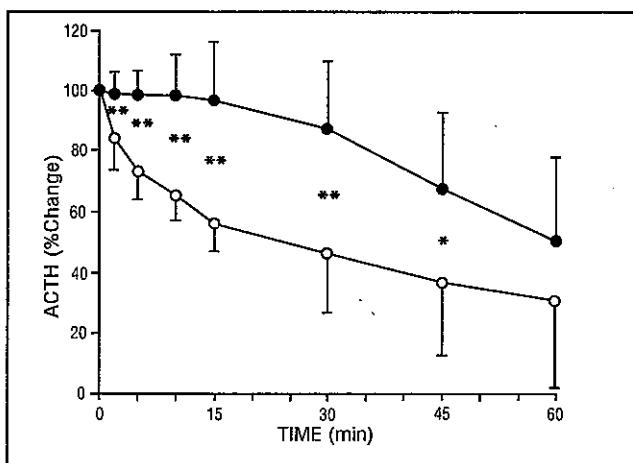


Εικόνα 6. Ημερήσιες μεταβολές των επιπέδων κορτιζόλης στον ορό υγιών νεαρών (...., $No=29$, ηλικία: 20-29 ετών) και υγιών ηλικιωμένων ανδρών (—, $No=25$, ηλικία: >50 ετών) (10).

Η προοδευτική ελάττωση της ενδογενούς αναστολής της νυχτερινής έκκρισης κορτιζόλης, κατά τη διάρκεια της γήρανσης, όπως προκύπτει από την καθυστέρηση της έναρξης της ήρεμης περιόδου και από τα υψηλότερα νυχτερινά επίπεδα κορτιζόλης, πιθανόν να οφείλεται σε απώλεια νευρώνων στην περιοχή του ιππόκαμπου εξ αιτίας της μακρόχρονης έκθεσής στο stress. Αυτό έχει δειχθεί σε πειραματόζωα και είναι εξίσου πιθανό να ισχύει και για τον άνθρωπο (12). Η συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου φυσιολογικά αναστέλλει την έκκριση γλυκοκορτικοειδών. Η απώλεια νευρώνων στον ιππόκαμπο πιθανώς να ευθύνεται για κάποιες από τις διαταραχές της μνήμης στους ηλικιωμένους καθώς και για τις διαταραχές του ύπνου που εμφανίζονται στη γήρανση.

Μεταβολές της δυρεοειδικής & επινεφριδιακής λειτουργίας στον γηράσκοντα άνδρα

Η ελάττωση της ευαισθησίας του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδιο στην παλίνδρομη καταστολή από κορτικοστεροειδή κατά τη γήρανση έχει δειχθεί και σε άλλη μελέτη (13) όπου μετρήθηκε η μεταβολή της ACTH μετά ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης σε πληθυσμό νέων και ηλικιωμένων. Με την αύξηση των επιπέδων της υδροκορτιζόνης υπήρξε μια άμεση ταχεία πτώση των τιμών της ACTH στους νέους, αλλά όχι και στους ηλικιωμένους (Εικ. 7). Στο δεύτερο τμήμα της καμπύλης (μετά 15 λεπτών), η καταστολή της ACTH ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η καθυστερημένη καταστολή της ACTH πλάσματος στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, δείχνει μια ελαττωμένη απάντηση στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση κατά τη γήρανση.



Εικόνα 7. ACTH πλάσματος μετά την IV χορήγηση υδροκορτιζόνης σε ηλικιωμένους (●) και νέους (○) εθελοντές. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μεταβολές % από τη βασική τιμή (*P<0.005, **P<0.0001) (13).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της ιντερλευκίνης-6 στη γήρανση. Πρόκειται για μια κυττοκίνη της φλεγμονής η οποία χαρακτηρίζεται από πλήθος δράσεων σε διαφορετικά συστήματα. Πλην των άλλων έχει αρκετές μεταβολικές και ενδοκρινικές δράσεις. Είναι ισχυρός διεγέρτης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδιο και ευρίσκεται υπό αρνητικό τονικό έλεγχο από τα γλυκοκορτικοειδή. Η ιντερλευκίνη-6 πιθανώς παίζει παθογενετικό ρόλο σε καταστάσεις σχετιζόμενες με το χρόνιο stress και τη φυσιολογική γήρανση.

Η γήρανση χαρακτηρίζεται από προοδευτική αύξηση της συγκέντρωσης των γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμινών και ελαττωμένη παραγωγή αυξητικής και ορμονών του φύλου, κατάσταση που προσομοιάζει με αυτή του χρόνιου stress. Τελευταίες έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται με την ηλικία (14), πιθανώς σαν αποτέλεσμα της υπερέκρισης κατεχολαμινών και χαμηλής

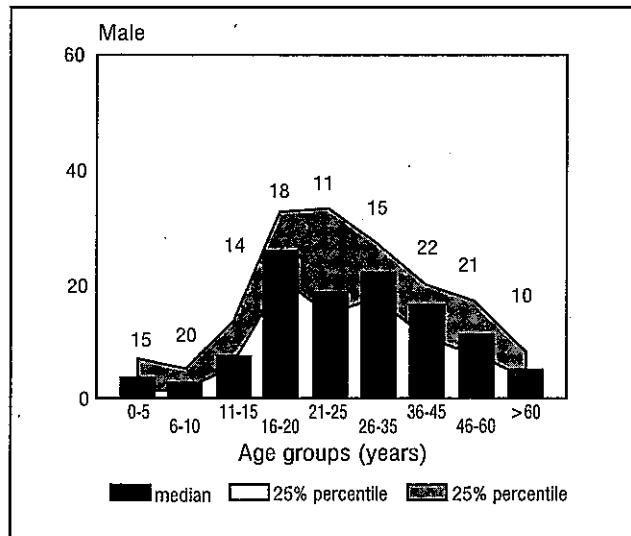
έκκρισης ορμονών του φύλου. Η ισχυρή εμπλοκή της ιντερλευκίνης-6 στην παθοφυσιολογία της γήρανσης και του χρόνιου stress αποτελεί πρόκληση για μελλοντικές μελέτες με στόχο την ανεύρεση μεθόδων καταστολής της έκκρισης ή των αποτελεσμάτων της.

DHEA-S

Ενώ η κορτιζόλη παρουσιάζει αύξηση των τιμών της με την αύξηση της ηλικίας, οι τιμές της δευδροεπιανδροστερόνης έχουν καθοδική πορεία (επίπεδα στο αίμα) μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής.

Πολλές μελέτες με χορήγηση δευδροεπιανδροστερόνης σε πειραματόζωα δείχνουν θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη, διαφόρων μορφών καρκίνου, καρδιακών νόσων, ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος και επιμήκυνση του χρόνου ζωής. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν τους ερευνητές στη σκέψη ότι κάποιες από τις νόσους και τα προβλήματα που σχετίζονται με τη γήρανση μπορεί να σχετίζονται με την ελάττωση των κυκλοφορουσών δευδροεπιανδροστερόνης και θεικής δευδροεπιανδροστερόνης.

Η DHEA παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό κατά την ηλικία των 30-35 ετών, ενώ στην ηλικία των 70 η συγκέντρωσή της βρίσκεται περίπου στα 20% της μέγιστης τιμής (Εικ. 8) (15). Λίγα είναι γνωστά για τις φυσιολογικές λειτουργίες της ορμόνης. Πιθανόν να είναι πρόδρομη ουσία για σχηματισμό τεστοστερόνης και οιστραδιόλης.



Εικόνα 8. Μεταβολές των επιπέδων της DHEA με την ηλικία σε υγιή ανδρικό πληθυσμό (15).

Με τη γήρανση παρατηρείται ελάττωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, που οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση σε φλεγμονές, καρκίνο και αυτοάνοσες νόσους.

Οι αλλαγές στην ανοσία που έχουν σχέση με τη γήρανση είναι:

1. Ελαττωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των T κυττάρων σε μιτογόνα ερεθίσματα.
2. Ελαττωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης 2 και έκφραση των υποδοχέων της.
3. Τροποποίηση της λειτουργίας των β κυττάρων: ελαττωμένη ικανότητα να παράγουν αντισώματα και ελαττωμένη αποτελεσματικότητα των εμβολίων να προσφέρουν ανοσία.

Πολλές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η DHEA έχει ανοσοενισχυτικές ιδιότητες. Σε πρόσφατη μελέτη, χορήγησης DHEA σε ηλικιωμένους άνδρες (16) βρέθηκε ότι η ορμόνη μπορεί να ενεργοποιήσει το ανοσολογικό σύστημα καθόσον προκαλεί:

1. Αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων και των B κυττάρων
2. Διέγερση της απάντησης σε μιτογόνα των T και B κυττάρων
3. Αύξηση του αριθμού των T κυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς ιντερλευκίνης 2.
4. Διέγερση της έκκρισης ιντερλευκίνης 2 και αύξηση του επιπέδου των κυκλοφορούντων υποδοχέων ιντερλευκίνης 2.

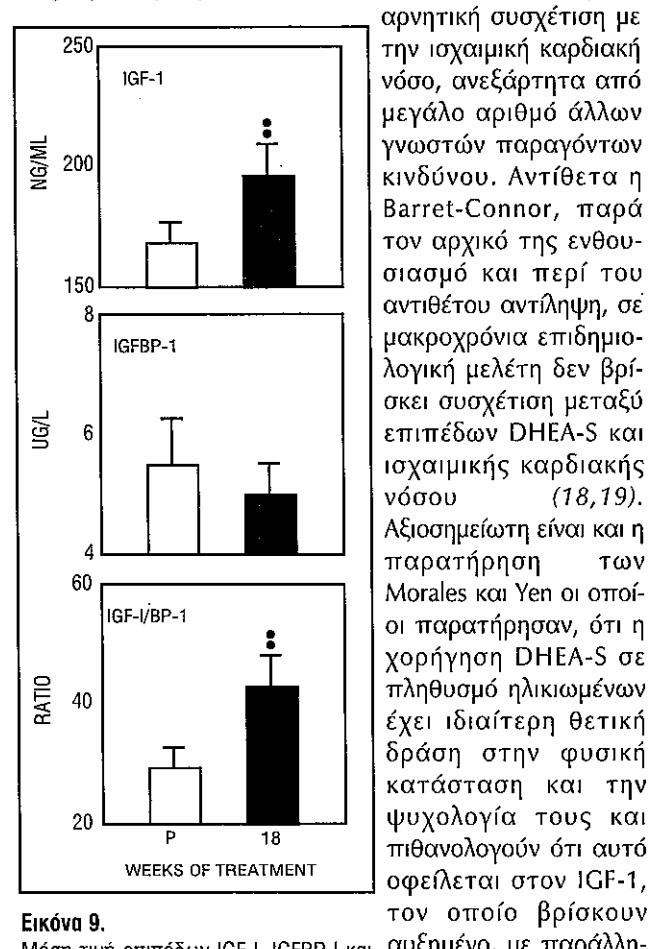
Σε μοντέλα καρκινογένεσης με καλλιέργειες κυττάρων πειραματόζωων έχει δειχθεί ότι η DHEA προφυλάσσει από την κακοήθη μετάλλαξη και την επαγωγή της κυτταροτοξικότητας που προκαλούν τα χημικά καρκινογόνα. Ο πιθανότερος μηχανισμός με τον οποίο δρα η DHEA είναι η αναστολή της σύνθεσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου μέσω αναστολής της G6PD και καταστολής της παραγωγής NADPH. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της DHEA στην ογκογένεση σε πειραματόζωα έδωσαν ερέθισμα για να γίνουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που συσχέτισαν τα επίπεδα της ορμόνης με διάφορες μορφές καρκίνου, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα.

Μεγάλος αριθμός μελετών σε πειραματόζωα έχει δείξει την αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων DHEA και στεφανιαίας ή εγκεφαλικής αθηροσκλήρυνσης.

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι δύο:

1. αναστολή της αύξησης και διαφοροποίησης των ινοβλατών και
2. αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και της σύνθεσης θρομβοξάνης B2(25).

Σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη (20) οι Feldman και Longcore συμπεραίνουν ότι τα επίπεδα DHEA-S έχουν αρνητική συσχέτιση με την ισχαιμική καρδιακή νόσο, ανεξάρτητα από μεγάλο αριθμό άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου. Αντίθετα η Barret-Connor, παρά τον αρχικό της ενθουσιασμό και περί του αντιθέτου αντιληφθη, σε μακροχρόνια επιδημιολογική μελέτη δεν βρίσκει συσχέτιση μεταξύ επιπέδων DHEA-S και ισχαιμικής καρδιακής νόσου (18,19).



Εικόνα 9.

Μέση τιμή επιπέδων IGF-I, IGFBP-1 και IGF-I/IGFBP-1 στον ορό 9 ηλικιωμένων ανδρών μετά την χορήγηση εικονικού φαρμάκου (P) και μετά τη χορήγηση DHEA για 18 εβδομάδες (16).

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι τα πειραματόζωα που μελετώνται δεν παράγουν ή έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα DHEA. Έτσι τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης της ορμόνης σε πειραματόζωα δεν μπορούν να εικάζονται για τον άνθρωπο. Περισσότερο ασφαλή είναι τα συμπεράσματα που εξάγονται από μελέτες με χορήγηση DHEA σε ανθρώπους και τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα είναι μάλλον ενθαρρυντικά (21,22,23).

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την μεγάλη διάσταση στην έκκριση της κορτιζόλης και DHEA στους ηλικιωμένους είναι άγνωστοι, υπάρχουν τρεις πιθανές εξηγήσεις (24):

- 1) Με τη γήρανση ελαττώνται κάποια ορμόνη, ανεξάρτητη της ACTH, η οποία ρυθμίζει την έκκριση των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Τέτοια ορμόνη μέχρι σήμερα δεν έχει αναγνωρισθεί.

- 2) Η γήρανση συσχετίζεται με μια εσωτερική μεταβολή στη σύνθεση των στεροειδών στη δικτυωτή ή και τη στηλίδωτή ζώνη, τέτοια ώστε είναι προτιμήτεα η χρησιμοποίηση της κοινής Δ5 πρεγνενολόνης (πρόδρομη ουσία για παραγωγή κορτιζόλης). Είναι πιθανό η δραστηριότητα της 17-20 δεσμολάσης να ελαττώνεται, έτσι η αδρενόπαυση μπορεί να είναι ένα φαινόμενο αντίθετο της αδρεναρχίης (κατά την οποία η δραστηριότητα 17-20 δεσμολάσης αυξάνεται).
- 3) Η γήρανση συνοδεύεται από προοδευτικά εκλεκτικό κυτταρικό θάνατο στη δικτυωτή ζώνη που είναι ο κατ' εξοχήν τόπος σύνθεσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να λεχθεί ότι σημαντικά ερωτήματα που αφορούν τις μεταβολές της ενδοκρινικής λειτουργίας κατά τη γήρανση μένει να απαντηθούν. "Ένα από τα σπουδαιότερα είναι το κατά πόσο οι μεταβολές των ορμονών σχετίζονται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς της γήρανσης και των νοσημάτων που την συνοδεύουν, όπως η αθηροσκλήρυνση, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, οι νευρολογικές διαταροχές, οι διάφορες νεοπλασίες κλπ. Θα απαιτηθούν ίσως μακροχρόνιες μελέτες σε μεγάλους πληθυσμούς ηλικιωμένων για ασφαλή συμπεράσματα και ανάλογα ασφαλείς θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Βιβλιογραφία

- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol*, 34:77-83.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET (1995). *Clin Endocrinol*, 43:55-68.
- Simons RJ, Simon JM, Demers LM, Santen RJ (1990). Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients: Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med*, 150:1249-53.
- Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Caturegli P, Monti D, Cossarizza A, Giacomelli T, Passeri G, Fagiolo U, Pinchera A, Franceschi C (1992). Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *The Lancet*, 339:1506-8.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A (1993). Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*, 77:1130-4.
- Donda A, Lemarchand-Beraud T (1989). Aging alters the activity of 5'-deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland and the liver of the male rat. *Endocrinology*, 124:1305-9.
- Mooradian A, Fox-Robichaud A, Meijer ME, Wong NCW (1994). Relationship between transcription factors and S14 gene expression in response to thyroid hormone and age. *P.S.E.B.M.*, 207:97-101.
- Mooradian AD, Wong NCW, Shah GN (1996). Age-related changes in the responsiveness of apolipoprotein A1 to thyroid hormone. *Am J Physiol*, 271: R1602-R1607.
- Van Coevorden A, Laurent E, Decoster C, Kerkhofs M, Neve P, Van Cauter E, Mockel J (1989). Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 69:177-85.
- Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ (1996). Effect of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol. Metab*, 81:2468-73.
- Dodt C, Duttmann J, Hruby J (1991). Different regulation of adverse corticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly, and patient with senile dementia of Alzheimer's type. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 272-6.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 12 (2): 118-134.
- Boscaro M, Paoletta A, Scarpa E, Barzon L, Fusaro P, Fallo F, Sonino N (1998). Age-related changes in glucocorticoid fast feedback inhibition of adrenocorticotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:1380-3.
- Papanicolaou DA, Wilder L, Manolagas SC, Chrousos GP (1998). The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*, 128:127-37.
- Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L (1997). Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol*, 154:57-62.
- Khorram O, Vu L, Yen SSC (1997). Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol*, 52A: MM1-M7.
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC (1994). Effect of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, 78:1360-7.
- Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS (1986). A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 315 (24):1519-24.
- Barrett-Connor E, Edelstein SL (1994). A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*, 42(4):420-3.
- Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C (1998). Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging study. *Ann Epidemiol*, 8 (4): 217-28.
- Yen SS, Morales AJ, Khorram O (1995). Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci*, 774:128-42.
- Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candias B (1997). Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3498-3505.
- Areneo B, Dowell T, Woods ML, Daynes R, Judd M, Evans T (1995). DHEAS as an effective vaccine adjuvant in elderly humans. Proof-of-principle studies. *Ann N Y Acad Sci*, 774:232-48.
- Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SSC (1990). Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: Evidence for a reduced 17, 20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:900-906.
- Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW, Beer RM, Nestler JE (1996). Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci*, 233 (5):205-10.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΟΝ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΑ ΑΝΔΡΑ

Γ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ, Ν. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΗ & ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΠΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

A. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Από τις παρατηρήσεις του Spence το 1921 είναι γνωστό ότι η σακχαραιμική καμπύλη παρουσιάζει επιδείνωση με την πάροδο της ηλικίας. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από πολλές άλλες μελέτες και σήμερα είναι γενικώς αποδεκτό ότι με την πάροδο της ηλικίας στο γενικό πληθυσμό παρατηρούνται αλλαγές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων κυρίως στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης που παρουσιάζουν αύξηση πάνω από 15mg% ανά δεκαετία ηλικίας, ενώ μικρότερες αλλαγές παρατηρούνται στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όπου η γλυκόζη αυξάνεται κατά 1-2mg% ανά δεκαετία ηλικίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η επίπτωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης και του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) να αυξάνει στο γηράσκοντα πληθυσμό.

'Ετοι όπως έχει δειξει η Rotterdam Study η επίπτωση του ΣΔ 2 στους Ευρωπαίους άνδρες > 55 ετών αυξάνει από 5.9 στο 19.8 και της διαταραχής ανοχής γλυκόζης από 8.8% στο 24.3%, εκ των οποίων οι μισοί μόνο γνωρίζουν τη νόσο τους. Στη μελέτη των επτά χωρών η επίπτωση του διαβήτη στους άνδρες ηλικίας μεταξύ 65 και 84 ετών ήταν 30% ενώ η διαταραχή ανοχής γλυκόζης διαπιστώθηκε στο 32%. Σε μερικούς πληθυσμούς όπως τους Ισπανούς της Αμερικής ή τους Αφρικανο-Αμερικάνους η επίπτωση αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη.

Ο γηράσκων πληθυσμός ανεξαρτήτως φύλου χαρακτηρίζεται αφενός από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα

β-κύτταρα του παγκρέατος και αφετέρου από αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης ιδίως σε κατάσταση νηστείας και μείωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (αύξηση αντίστασης). Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την επιδείνωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων ωστον γηράσκοντα άνδρα δεν είναι τελείως ξεκαθαρισμένοι. Βασικό ρόλο παίζουν η μείωση της φυσικής δραστηριότητας και η αλλαγή στις διαιτητικές συνήθειες που ακολουθούν τη γήρανση και συμβάλουν στην εμφάνιση ή επιδείνωση υπάρχουσας παχυσαρκίας.

Πλην της μειωμένης πρόσληψης της γλυκόζης μέσω της δράσης της ινσουλίνης (insulin - mediated glucose uptake, "IMGU") από τους περιφερικούς ιστούς (μυϊκός, λιπιώδης) στο γηράσκοντα άνδρα υπάρχει μείωση και στη μη ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης (noninsulin - mediated glucose uptake, "NIMGU") που ως γνωστό υπάρχει κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σπλαχνικούς ιστούς και ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό αποδίδεται στη μείωση της ολικής μάζας του κεντρικού νευρικού συστήματος που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας (στην ηλικία των 80 ετών η μείωση είναι 7% σε σχέση με την ηλικία των 20 ετών) καθώς και στη μείωση της NIMGU στον παραμένοντα ιστό. Η τελευταία αυτή διαταραχή παρατηρείται στους ηλικιωμένους άνδρες όταν υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου νηστείας, ενώ δεν παρουσιάζεται στην υπεργλυκαιμία.

Η άποψη που υπήρχε παλαιότερα ότι η διάγνωση του

διαβήτη στους άνδρες πάνω από 65 ετών δεν έχει ιδιαίτερη σημασία και αυτοί οι ασθενείς δεν χρειάζεται να αντιμετωπίζονται επιθετικά μια και οι συνέπειες σε αυτές τις ηλικίες είναι αρβέβαιες, έχει αρχίσει να αναθεωρείται, μετά τα αποτελέσματα των μεγάλων πολυκεντρικών μελετών.

Η μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) η οποία ήταν εστιασμένη σε νέους ασθενείς με ΣΔ 1 έδειξε ότι η μακροχρόνια υπεργλυκαιμία είχε άμεση συσχέτιση με τις διοβητικές επιπλοκές. Έκτοτε πολλές μελέτες με τελευταία τη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) έδειξαν ότι όχι μόνο τα ίδια ισχύουν και για ηλικιωμένους διαβητικούς τύπου 2 αλλά τόσο η μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια) όσο και η μακροαγγειοπάθεια εμφανίζονται πιο γρήγορα στους ηλικιωμένους ασθενείς με πτωχή ρύθμιση. Η καρδιακή νοσηρότητα και θνητιμότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους ηλικιωμένους άνδρες με ψηλή HbA1c και κακή γλυκαιμική ρύθμιση, η οποία σχετίζεται με εμφάνιση σε αυξημένη συχνότητα διαταραχών λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον σημαντικό πρόβλημα στην κατηγορία αυτή των ασθενών είναι η σεξουαλική ανικανότητα.

Έτσι σήμερα θεωρείται δεδομένο ότι η διαταραχή ανοχής υδατανθράκων, τόσο ως σακχαρώδης διαβήτης όσο και ως διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή υπερινουλιναιμία, ασχέτως ηλικίας και φύλου συμβάλλει σημαντικά στην επίπτωση των διαβητικών επιπλοκών και κυρίως στην αυξημένη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς αυτούς και σχετίζεται με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και θνητιμότητας.

Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές ότι η διάγνωση του ΣΔ2 στον γηράσκοντα άνδρα αποκτά ιδιαίτερη σημασία και η προσπάθεια για όσο το δυνατόν καλύτερη ρύθμιση γίνεται επιτακτική. Η πολύ καλή ρύθμιση όμως αυξάνει την πιθανότητα υπογλυκαιμίας, κατάσταση που είναι πιο επικίνδυνη ιδίως όταν τα ηλικιωμένα άτομα μένουν μόνα τους.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA (American Diabetes Association) κάθε ασυμπτωματικό άτομο >45 ετών θα πρέπει να ελέγχει το σάκχαρο νηστείας ανά τριετία. Με το δεδομένο δε ότι πάνω από 10% των ηλικιωμένων (>65 ετών) εμφανίζει ΣΔ 2 το σάκχαρο αίματος θα πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη για οπιονδήποτε λόγο στο εξωτερικό ιατρείο.

Συμπτωματολογία όπως πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους και σάκχαρο ορού $>200\text{mg\%}$ σε τυχαία μέτρηση θέτουν τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη. Η διάγνωση μπορεί επίσης να τεθεί από δύο τιμές σακχάρου νηστείας (FPG) $\geq 126\text{mg\%}$, ή $>200\text{mg\%}$, δύο

ώρες μετά τη χορήγηση 75gr γλυκόζης (2hPG). Τιμές σακχάρου νηστείας $\geq 110\text{mg\%}$ και $<126\text{mg\%}$ θέτουν τη διάγνωση της διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG) και σάκχαρο δύο ώρες μετά τη χορήγηση 75gr γλυκόζης ≥ 140 και $<200\text{mg\%}$ θέτουν τη διάγνωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης (IGT). Δηλαδή τα κριτήρια είναι τα ίδια με τα ισχύοντα για νεώτερες πληθυσμιακές ομάδες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβητικού γηράσκοντα άνδρα αν και εξαπομικεύεται έχει δύο στόχους: α) την πρόληψη των οξεών συμπτωμάτων όπως υπεροσμωτικού κώματος και υπογλυκαιμίας β) πρόληψη χρόνιων επιπλοκών μίκρο και μάκρι αγγειοπάθειας.

Τα πλεονεκτήματα της καλής ρύθμισης είναι: α) λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες, β) λιγότερες λοιμώξεις, γ) επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καταρράκτη, νευροπάθειας και νεφροπάθειας, δ) καλύτερη ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας που συμβάλλει σε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειοπάθειας. Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που εκτιμούν τα όρια της ρύθμισης που επιτυγχάνουν τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στους ηλικιωμένους άνδρες. Ευρέως διαδεδομένες είναι οι οδηγίες της Καναδικής Διαβητολογικής 'Ενωσης η οποία προτείνει ως ιδιαίτερη ρύθμιση ως προς την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στους ηλικιωμένους άνδρες: 1) HbA1c μέχρι 1% πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια της μεθόδου μέτρησης, 2) γλυκόζη νηστείας μέχρι 140mg\% και 3) μεταγευματική (2h) γλυκόζη $<180\text{mg\%}$. Η δίαιτα αποτελεί βασικό παράγοντα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του διαβήτη. Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες διαιτητικές οδηγίες για τους ηλικιωμένους διοβητικούς, θα πρέπει όμως να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη δίαιτα και αν είναι δυνατόν θα πρέπει να υπάρχει ειδική ομάδα αποτελούμενη από διαιτολόγο, εκπαιδεύτρια αδελφή και επισκέπτρια αδελφή, που να ασχολείται με το θέμα αυτό.

Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα ακόμη και στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς. Η άσκηση μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και HbA1c και βελτιώνει τη σακχαραιμική καμπύλη παράλληλα με τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη όπως έχουν δείξει μελέτες με μεθόδους ευγλυκαιμικής υπερινσουλινικής καθήλωσης της γλυκόζης.

Αν δεν υπάρχει αντένδειξη όπως σοβαρές μυοσκελετικές παθήσεις ή βαρεία στεφανιάτια νόσος, κάποιου βαθμού συστηματική άσκηση θα πρέπει να αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ηλικιωμένου διαβητικού.

Φαρμακευτική αγωγή που βελτιώνει την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης με στόχο την επίτευξη ευγλυκαιμίας χρησιμοποιούνται όταν αυτή δεν μπορεί να επιτευχθεί με άλλα μέσα (δίαιτα, άσκηση). Τα αντιδιαβητικά φάρμακα περιλαμβάνουν:

Σουλφονυλουρίες

Είναι από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους υπογλυκαιμικούς παράγοντες και δρουν διεγέροντας την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Στους ηλικιωμένους διαβητικούς για την μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας συνιστάται η χορήγηση σουλφονυλουριών δευτέρας γενεάς, μικρού χρόνου ημισείας ζωής, χωρίς ενεργούς μεταβολίτες και με απέκκριση από τους νεφρούς. Η χρήση των σουλφονυλουριών στα ηλικιωμένα άτομα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται έναρξη με χαμηλές δόσεις σουλφονυλουριών κατά προτίμηση όπως αναφέρθηκε μικρού χρόνου ημισείας ζωής και αυξημένη προσοχή για την πιθανότητα υπογλυκαιμιών ιδίως κατά τη διάρκεια του απογεύματος και της νύκτας.

Ρεπαγλιδίνη

Είναι υπογλυκαιμική φαρμακευτική ουσία που ανήκει στην ομάδα την μεγλιτιδινών και δρα αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης. Έχει χρόνο ημισείας ζωής μικρότερη από 1/2 ώρα και οι μεταβολίτες της δεν έχουν υπογλυκαιμική δράση. Το αποτέλεσμα της ρεπαγλιδίνης στη μεταβολική ρύθμιση είναι συγκρίσιμο με αυτό της γλινιβενκλαμίδης. Αν και η γλινιβενκλαμίδη είναι πιο αποτελεσματική στην υπεργλυκαιμία νηστείας και η ρεπαγλιδίνη στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία η HbA1c είναι όμοια και με τα δύο φάρμακα.

Συνδυασμός ρεπαγλιδίνης και μετφορμίνης παρουσιάζει συνεργική δράση. Η υπογλυκαιμία είναι λιγότερη συχνή απ' ότι με τις σουλφονυλουρίες και ως εκ τούτου τα φάρμακα αυτά έχουν ένδειξη σε ηλικιωμένους διαβητικούς με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, καθώς και όταν υπάρχει αλλεργία στις σουλφονυλουρίες. Προσοχή χρειάζεται όταν υπάρχει η πατατική δυσλειτουργία.

Αναστολείς α'-γλυκοσιδάσης

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων είναι η ακαρβόζη η οποία επιβραδύνει την απορρόφηση των συμπλόκων υδατανθράκων και δισακχαριτών, εμποδίζοντας την απορρόφηση των μονοσακχαριτών από το έντερο μέσω αναστολής της α'-γλυκοσιδάσης. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η μεταγευματική υπογλυκαιμία που οδηγεί σε μείωση της HbA1c. Η απουσία υπογλυκαιμιών καθιστά την ακαρβόζη χρήσιμο φάρμακο, για τους ηλικιωμένους ασθενείς ιδίως αυτούς με μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Διγουανίδες

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων είναι η μετφορμίνη η οποία δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό. Σε αντίθεση με τις σουλφονυλουρίες δεν διεγέρουν την έκκριση ινσουλίνης και έτσι

δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Επί πλέον σε αντίθεση με τις σουλφονυλουρίες που προάγουν την αύξηση του βάρους η χορήγηση διγουανίδων ευνοεί τη μείωση του βάρους. Επίσης μειώνουν τον κίνδυνο ισχαιμικής νόσου μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης και αυξάνοντας τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης.

Η χορήγηση μετφορμίνης παρουσιάζει παρενέργειες οι συχνότερες των οποίων είναι γαστρική δυσφορία, ανορεξία, διάρροια ενώ η γαλακτική οξέωση που είναι η πιο επικίνδυνη επιπλοκή παρατηρείται σπάνια. Λόγω της γαλακτικής οξέωσης η μετφορμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε καταστάσεις που προάγουν τη γαλακτική οξέωση όπως νεφρική ανεπάρκεια, η πατοπάθειας, αλκοολισμό, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αποφρακτική πνευμονιπάθεια και σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια.

Όπως έχουν δεῖξει πολλές μελέτες η χορήγηση μετφορμίνης έχει σαφή ένδειξη στους ηλικιωμένους άνδρες. Λόγω όμως του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης θα πρέπει αφενός να διδεται σε μειωμένη δόση (2 δισκία ημερησίως) και αφετέρου να αποφεύγεται η χορήγηση της σε ηλικιωμένους με καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια. Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται σε ηλικιωμένους διαβητικούς άνδρες όταν διαπιστώνεται κρεατινίνη $>1,5 \text{ mg\%}$.

Τρογλιταζόνη

Οι θειαζολιδίνες στις οποίες ανήκει η τρογλιταζόνη, είναι φαρμακευτικές ουσίες που βελτιώνουν τη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς (μυϊκός, λιπώδης). Αποτέλεσμα της δράσης τους αυτής είναι η εκτός της βελτίωσης της υπεργλυκαιμίας, η μείωση της υπέρτασης, της κεντρικής παχυσαρκίας, των επιπέδων τριγλυκεριδίων και η αύξηση των επιπέδων της HDL-χολ.

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αναφέρονται στη χρήση της τρογλιταζόνης σε άνδρες >65 ετών, πάντως δεν φοίνεται να αισάνουν οι παρενέργειες.

Μερικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση της τρογλιταζόνης προκαλεί σοβαρή ηπατοπάθεια και αυτός ήταν ο λόγος που διεκόπη η χρήση της τρογλιταζόνης στην Ευρώπη αν και στις ΗΠΑ συνεχίζεται η χορήγηση της με συχνό έλεγχο των ηπατικών ενζύμων.

Ινσουλίνη

Η χορήγηση ινσουλίνης αποφασίζεται όταν οι θεραπευτικοί στόχοι δεν επιτυγχάνονται με δίαιτα - άσκηση - αντιδιαβητικά δισκία.

Δεν υπάρχουν ειδικά θεραπευτικά σχήματα ινσουλίνης για τους ηλικιωμένους διαβητικούς. Αν η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας είναι για όλους τους διαβητικούς μια δύσκολη στιγμή για τους ηλικιωμένους αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα.

Τα προβλήματα που δημιουργούνται προέρχονται από τη μειωμένη όραση, τη δυσκολία λήψης και έγχυσης της σωστής δόσης ινσουλίνης, τη μειωμένη ευαισθησία και τη δυσκολία στον προσδιορισμό γλυκόζης ορού. Τα προβλήματα αυτά προδιαθέτουν τα ηλικιωμένα άτομα σε λάθη κατά την χορήγηση της ινσουλίνης.

Εάν η γλυκόζη νηστείας είναι $<140 \text{ mg\%}$ ($\text{HbA1c}<8\%$) θα πρέπει να προτιμηθούν φαρμακευτικοί υπογλυκαιμικοί παράγοντες που δεν προκαλούν υπογλυκαιμία όπως μετφορμίνη, ακαρβόζη ή τρογλιταζόνη. Η μετφορμίνη πρέπει να προτιμηθεί σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία κυρίως νηστείας, ενώ η ακαρβόζη όταν διαπιστωθεί μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη θα πρέπει να προτιμηθεί η τρογλιταζόνη.

Ασθενείς με γλυκόζη νηστείας μεταξύ 140 και 200 mg% ($\text{HbA1c}:8\text{-}10\%$) αντιμετωπίζονται με χαμηλές δόσεις σουλφουνυλουριών ή ρεπαγλιδίνης. Η μετφορμίνη χορηγείται όταν υπάρχει παχυσαρκία.

Ασθενείς με γλυκόζη πλάσματος $>200 \text{ mg\%}$ ($\text{HbA1c}:10\%$) αντιμετωπίζονται με υψηλές δόσεις σουλφουνυλουριών ή ρεπαγλιδίνης. Η μετφορμίνη χορηγείται όταν υπάρχει παχυσαρκία.

Εάν με τη μονοθεραπεία δεν επιτευχθεί ο αντικειμενικός στόχος ($\text{HbA1c}<7\%$) πρέπει να εξετάζεται ο συνδυασμός αντιδιαβητικών διοικών, ή αντιδιαβητικών διοικών και μιας δόσης ινσουλίνης συνήθως το βράδυ. Εάν οι συνδυασμοί αυτοί δεν δώσουν τα επιθυμητά αποτελέσματα ως προς τη ρύθμιση της νόσου καθίσταται αναγκαία η χορήγηση μόνο ινσουλίνης σε δύο ή περισσότερες δόσεις ημερησίως. Στους ηλικιωμένους άνδρες ισχύουν οι ίδιοι αλγόριθμοι με τις νεώτερες ομάδες διαβητικών για τον τύπο, το χρόνο και τις μονάδες της χορηγούμενης ινσουλίνης.

B. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Οι αλλαγές που εμφανίζονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων στον γηράσκοντα άνδρα δεν έχουν τελείως διασφαγηστεί.

Η ολική χοληστερόλη πλάσματος, όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες αυξάνει βαθμιαίως από 150 mg% κατά μέσο όρο που είναι στην ηλικία των 20 χρόνων σε 200 mg% κατά μέσο όρο στην ηλικία των 50 χρόνων και παραμένουν σταθερά μέχρι της ηλικίας των 70 χρόνων. Μια ελαφρά μείωση παρατηρείται στη συνέχεια που γίνεται μεγαλύτερη μετά την ηλικία των 80 ετών. Υπάρχουν όμως και αρκετές επιδημιολογικές και προοπτικές μελέτες που διαπιστώνουν προοδευτική μείωση τόσο της ολικής χοληστερό-

λης όσο και της LDL-χολ. μετά την ηλικία των 65 ετών που φθάνει μέχρι το 8% κατά μέσο όρο.

Αλλαγές παρατηρούνται επίσης στο μεταβολισμό της LDL-χολ. Σε αρκετές μελέτες έχει δειχθεί ότι ο αριθμός των υποδοχέων LDL στο ήπαρ μειώνεται καθώς και ο ρυθμός καταβολισμού της LDL με αποτέλεσμα την αύξηση της LDL-χολ στην κυκλοφορία. Μια πιθανή εξήγηση για την μείωση του αριθμού των υποδοχέων της LDL-χολ είναι η διαπίστωση ότι με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει η απορρόφηση χοληστερόλης από το έντερο με ταυτόχρονη μείωση της απέκκρισης χοληστερόλης στη χολή. Έτσι η ενδοηπατική δεξαμενή χοληστερόλης διευρύνεται και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των LDL υποδοχέων (φαινόμενο down regulation) με επακόλουθο το μειωμένο ρυθμό καταβολισμού της LDL.

Ως προς τις μεταβολές των επιπέδων της HDL-χολ. στον γηράσκοντα άνδρα οι απόψεις είναι αντικρουόμενες. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αύξηση περί τα 5 mg% μετά την ηλικία των 50 ετών που αποδίδεται στη μείωση του ηπατικού καταβολισμού της HDL, ενώ όλλες δείχνουν μείωση που φθάνει μέχρι 8% κατά μέσο όρο, ενώ όλλες δεν διαπιστώνουν διαφορά στα επίπεδα της HDL-χολ.. Η ενδογενής σύνθεση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει, αυξάνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η αύξηση που παρουσιάζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων φθάνει έως και 18 mg% ανά δεκαετία ζωής μέχρι την ηλικία των 80 ετών και στη συνέχεια μειώνονται.

Η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και η υπερισουλνασμία σε συνδυασμό με την αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας (ιδίως της κεντρικής), ευθύνονται στο γηράσκοντα άνδρα για την επιτάχυνση της λιπόλισης και αύξηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, τα οποία μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια στο ήπαρ αυξάνοντας επί πλέον τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος.

Η στεφανιαία νόσος είναι το κυριότερο αίτιο νοσηρότητας και θνητιμότητας στον γηράσκοντα άνδρα και γενικά η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου είναι μεγαλύτερη στους άνδρες >65 ετών απ' ότι σε νεώτερους. Το κάπνισμα, η υπέρταση, και ο σακχαρώδης διαβήτης παραμένουν ως βασικότεροι παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο στην ομάδα αυτή του πληθυσμού.

Βασικής σημασίας είναι το ερώτημα αν τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης συνεχίζουν να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στους ηλικιωμένους άνδρες. Τα αποτελέσματα λίγων προοπτικών μελετών έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης δεν αποτελούν τόσο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

όσο στους μέσης ηλικίας άνδρες. Ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο από αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης μειώνονται σημαντικά στους άνδρες >75 - 80 ετών.

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι επίπεδα χοληστερόλης >265 mg% σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατά 5.5 φορές για καρδιαγγειακή νόσο σε άνδρες <45 ετών και μόνο 1.7 για άνδρες >55 ετών.

Στη μελέτη 4S (Simvastatin Survival Study) διαπιστώθηκε ότι >60 χρόνων ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγματος του μυοκαρδίου ή σιωπηλή ισχαιμία, ήταν μειωμένος κατά 29%, σε σχέση με νεώτερες ηλικίες. Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν καταλήξει και άλλες επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο που οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης μειώνεται με την ηλικία.

Το ATP II (Second Adult Treatment Panel) της NCEP (National Cholesterol Education Program) συνιστά για άνδρες 65-75 ετών έλεγχο λιπιδίων για πρωτοπαθή πρόληψη όταν υπάρχουν ≥2 παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, HDL-χολ.). Για τους άνδρες >75 χρόνων δεν συνιστάται να γίνεται έλεγχος για πρωτοπαθή πρόληψη αφού πάνω από την ηλικία αυτή όπως αναφέρθηκε η χοληστερόλη δεν θεωρείται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Για τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν όχι μόνο τα επίπεδα της LDL-χολ και η παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο αλλά επιπλέον στους ηλικιωμένους άνδρες πρέπει να γίνεται έλεγχος για ενδείξεις προχωρημένης αθηρωματικής νόσου όπως αυξημένος δείκτης συστολικών πιέσεων, ΗΚΤραφικές ενδείξεις υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, υπερηχογραφικές ενδείξεις δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας.

Η θεραπευτική προσέγγιση σύμφωνα με τις οδηγίες της NCEP για πρωτοπαθή πρόσληψη θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακών επεισοδίων, στους ηλικιωμένους άνδρες φαίνεται στον πίνακα.

Πίνακας: Θεραπευτικές οδηγίες για πρωτοπαθή πρόληψη σε ηλικιωμένους άνδρες

LDL-χολ. (mg%) Παράγοντες κινδύνου	Θεραπευτική προσέγγιση
130-159	0-1 οδηγίες για αλλαγές τρόπου ζωής
	≥2 οδηγίες για σημαντικές αλλαγές τρόπου ζωής, σε ειδικές συνθήκες χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής
160-189	0-1 οδηγίες για σημαντικές αλλαγές τρόπου ζωής
	≥2 προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής
>190 με ή χωρίς	φαρμακευτική αγωγή & οδηγίες για σημαντικές αλλαγές τρόπου ζωής

Για επίπεδα LDL-χολ 130-159 mg% με 0-1 παράγοντες κινδύνου (Π.Κ.) για καρδιαγγειακή νόσο δίδονται οδηγίες για μικρής έκτασης αλλαγών στον τρόπο διαβίωσης ενώ οι οδηγίες για αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης είναι πολύ πιο πολλές και αυστηρότερες όταν υπάρχουν ≥2 Π.Κ. ή υποκλινικές ενδείξεις αθηρωματικής νόσου με στόχο τα επίπεδα LDL-χολ να είναι <130 mg%. Φαρμακευτική αγωγή γενικά δεν συνιστάται εκτός αν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις αθηρωματικής νόσου. Εξαίρεση μπορεί να γίνει σε ηλικιωμένους άνδρες με Σ.Δ 2 όπου επιδιωκόμενος στόχος για επίπεδα LDL-χολ είναι <100 mg%.

Για επίπεδα LDL-χολ 160-189 mg% φαρμακευτική αγωγή συνιστάται όταν υπάρχουν 2 ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή ενδείξεις (υποκλινικές ή κλινικές) αθηρωματικής νόσου.

Για επίπεδα LDL-χολ ≥190 mg% φαρμακευτική αγωγή συνιστάται ταυτόχρονα με οδηγίες για σημαντικές αλλαγές τρόπου ζωής, ανεξάρτητα της ύπαρξης Π.Κ. ή ενδείξεων αθηρωματικής νόσου.

Ως προς τη δευτεροπαθή πρόληψη (εμφάνιση νέων θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών επεισοδίων επί υπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου) οι τρεις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες 4S, CARE, και LIPID (Long - Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών (σιμβαστατίνης, πραβαστατίνης) σε ηλικιωμένους άνδρες (>65 ετών) για δευτεροπαθή πρόληψη είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του αριθμού των νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς και τους θανάτους από αυτά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μείωση που επιτεύχθηκε στην ομάδα αυτή των ανδρών ήταν του ίδιου περίπου βαθμού με τη μείωση που επιτεύχθηκε στα επίπεδα χοληστερίνης σε άνδρες <65 ετών.

Βάσει των αποτελεσμάτων των παραπάνω μελετών φαίνεται ότι για τους ηλικιωμένους άνδρες 65-75 ετών ισχύουν οι ίδιοι θεραπευτικοί στόχοι όπως και για τους άνδρες <65 ετών δηλαδή η επίτευξη, με φαρμακευτική αγωγή ταυτόχρονα με οδηγίες για σημαντικές αλλαγές τρόπου ζωής επιπτέδων, επιπέδων LDL-χολ <100 mg%. Για

τους άνδρες >75 ετών ελλείψει κλινικών μελετών ως προς την χρησιμότητα των αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής για δευτεροπάθη πρόβλημη, η απόφαση για την χορήγηση ή όχι αγωγής πρέπει να λαμβάνεται μετά από εκτίμηση της γενικότερης κατάστασης υγείας του κάθε ασθενούς.

Εάν υπάρχει σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος που μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης η φαρμακευτική αγωγή δεν χρειάζεται. Επίσης δεν πρέπει να επιδιώκεται η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων με εντατικοποιημένη αντιλιπιδαιμική αγωγή όταν υπάρχει και άλλη σοβαρή ασθένεια που μειώνει σημαντικά την διάρκεια και την ποιότητα της ζωής.

Όπως προαναφέρθηκε για επίπεδα LDL-χολ 130 - 159 mg% φαρμακευτική αγωγή γενικά δεν συνιστάται. Όταν υπάρχει στεφανιαία νόσος συνιστάται η χορήγηση μικρών δόσεων δεσμευτικών ρητινών.

Για επίπεδα της LDL- χολ 160 - 189 mg% συνιστάται η χορήγηση μικρών δόσεων δεσμευτικών ρητινών, με την χορήγηση των οποίων τα επίπεδα της LDL-χολ. συνήθως υποχωρούν σε επιθυμητά επίπεδα.

Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν μικρές δόσεις στατινών καθώς και νικοτινικού οξέως ή γεμφιμπροζίλης ιδίως όταν συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειωμένα HDL-χολ.

Για επίπεδα LDL-χολ 190 - 219 mg% συνιστάται η χορήγηση μικρών δόσεων στατινών σε συνδυασμό με μικρές δόσεις δεσμευτικών ρητινών, ενώ εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις στατινών.

Τέλος για επίπεδα LDL-χολ > -220 mg% συνιστάται η χορήγηση μεγάλων δόσεων στατινών μόνο ή σε συνδυασμό με μεγάλες δόσεις δεσμευτικών ρητινών, ενώ εναλλακτικά συνιστάται η χορήγηση μεγάλων δόσεων δεσμευτικών ρητινών, σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ.

Το στενό εύρος μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών δόσεων που παρατηρείται στα ηλικιωμένα άτομα απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να επιτυχάνονται μόνο τα ευεργετικά αποτελέσματα από την χορήγηση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα άτομα αυτά.

Βιβλιογραφία

1. Butler RN, et al: Type 2 diabetes: cause, complication and new Screening recommendation. Geriatrics 1998, 53(3):47-54
2. Butler RN, et al: Type 2 diabetes: Treatment goals and pharmaceutical therapies. Geriatrics 1998, 53(4): 42-58
3. Ferrara A, et al :Total, LDL, and HDL Cholesterol Decrease with Age in Older Men and Women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994 Circulation 1997, 96:37-43
4. Garcia GV, et al: Glucose metabolism in older adults: a study including Subjects more than 80 years of age J. Am. Geriatr. Soc 1997, 45:813-817
5. Grunenberg F et al: Longitudinal changes in serum lipids of elderly Europeans. SENECA investigators. Eur. J. Clin Nutr. 1996, 50 suppl 2: S 25-31
6. Grundy SM et al: Cholesterol Lowering in the Elderly Population. Arch. Intern. Med. 1999, 159:1670-1678
7. Luepker RV: Dyslipoproteinemia in the elderly. Special considerations. Endocrinol, Metab, Clin North Am. 1990, 19:451-62
8. Margo A, et al: Hypercholesterolemia in Elderly Persons: Resolving Treatment Dilemma. Annals of Int. Med. 1990, 112:780-792
9. Menilly GS, Tessier D: Diabetes in the elderly. Diabet. Med. 1995, 12:946-960
10. Mooradian AD: Drug therapy of non - insulin - dependent diabetes Mellitus in the elderly. Drug. 1996, 51:931-941

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΙΣ ΤΟΝ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΑ ΑΝΔΡΑ

Δρ Α.Κ. ΠΙΣΤΕΥΟΣ¹, Δρ Α.Ε. ΚΟΜΝΟΥ²

¹ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ, Π.Γ. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ “ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ”

²ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ, Π.Γ. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ “ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ”

Περίληψις

Οι καρδιοαγγειακές μεταβολές της γηράνσεως είναι δύσκολον να αποδοθούν μόνον εις την γήρανσιν λόγω της σχετικής με την ηλικίαν αύξησιν της εμφανούς και αφανούς καρδιοαγγειακής νόσου και της καθεοτηκυίας ζωής. Η γήρανσις οδηγεί εις απώλειας μυοκυττάρων και αντιδραστικής μυοκυτταρικής υπερτροφίαν (αριστερά κοιλιακή και διαφραγματική υπερτροφία) κυρίως εις τους άρρενες. Με την αύξησιν της ηλικίας επέρχεται, ελάττωσις της αδρενεργικής αποκρίσεως εις τας κατεχολαμίνας (ελάττωσις ινοτρόπου και χρονοτρόπου ανταποκρίσεως) αύξησις της αρτηριακής σκληρίας και σκλήρυνσις του καρδιακού ιστού με ελάττωσην της ταχύτητος και της διαρκείας της αριστεράς διαστολικής κοιλιακής πληρώσεως, που περιορίζει την καρδιακή λειτουργία, ιδίως κατά την αύξησιν της καρδιακής συχνότητος. Τούτο σε αύξησιν και των περιφερικών αντιστάσεων, είναι δυνατόν να επηρεάσει σημαντικώς την αριστεράν κοιλιακή λειτουργία, ιδίως επί οξείας επιβαρύνσεως και λαμβάνει την μορφή βαρείας κοπώσεως ή νόσου, ιδίως ισχαμίας, ταχυαρρυθμίας ή υπερτάσεως. Εις τας περιπτώσεις αυτάς, είναι δυνατόν να επηρεασθεί σημαντικώς η διαστολική χάλασις και η συστολική εκκένωσις, που πιθανώς συσχετίζεται με τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι μεταβολές αυτές επίσης επηρεάζονται υπό της διαρκώς

μειούμενης φυσικής δραστηριότητας των ηλικιωμένων. Οι μεταβολές αυτές που συνοδεύουν την ηλικίαν επίσης επηρεάζουν τον τρόπον εκδηλώσεως της καρδιοαγγειακής νόσου εις τους ηλικιωμένους και την ανταπόκρισιν των εις την θεραπείαν. Φαίνεται ότι δια της βελτιώσεως διαφόρων εξαγενών παραγόντων (π.χ. τρόπος ζωής, συνθήκες διαβιώσεως, τακτικές ασκήσεις, πρόσβασις εις επαρκή ιατρική φροντίδα) επιτυγχάνεται η επιβράδυνσις της γηράνσεως καλύτερον από τα φάρμακα, που παρεμβαίνουν εις την φυσιολογικήν γήρανσιν της καρδίας. Η ελάττωσις των περιφερικών αντιστάσεων ημπορεί εμμέσως να βελτιώσει την καρδιακή λειτουργία. Ουδέν φάρμακο έχει δείξει βελτίωσην της μυοκαρδικής συστολής ή ελάττωσην της ιστικής σκληρίας δι' αμέσου επιδράσεως επί της καρδίας. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου είναι δυνατόν να βελτιώσουν την διαστολικήν πλήρωσιν και οι αναστολέις του μετατεπτικού ενζύμου πιθανόν να συμμετέχουν εις την μεταβολήν της δομής της καρδίας, όχι μόνον εις την υπέρτασιν, αλλά επίσης και εις ασθενείς με συνδυασμόν ηπίας υπερτάσεως και υπερτροφίας σχετικής με την ηλικίαν. Η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου πρέπει να τροποποιηθεί προς τον τρόπον ζωής εκάστου ασθενούς, χωρίς να αποκλείεται το όφελος της αγγειοπλαστικής ή της στεφανιαίας παρακάμψεως απλώς λόγω της ηλικίας των ασθενών.

Summary

The cardiovascular changes of aging is difficult to be attributed to aging alone because of the age-related increasing prevalence of cardiovascular disease and sedentary life style. Aging leads to myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy (left ventricular and septal hypertrophy) and left atrial widening, mainly in males. During aging the following changes occur: 1) reduction in the adrenergic responsiveness to catecholamines (reduced intotropic and chronotropic response), 2) increased arterial stiffness and 3) cardiac tissue stiffness with decline of the speed and extent of diastolic filling. The latter is a limiting functional factor, particularly during increases in heart rate and with the increased peripheral resistance, is possible to influence significantly the left ventricular function particularly during acute stress and appear as extreme fatigue or disease especially ischaemia, tachyarrhythmia or hypertension. It is possible that the diastolic relaxation and the systolic emptying to be influenced significantly. The latter is possibly related to α-adrenergic receptors. These changes likely are influenced by the increasing sedentary life style in the elderly. These age-associated changes also influence the manifestation of cardiovascular disease in the elderly and the response to therapy. It appears that improving exogenous factors (i.e. lifestyle, living circumstances, regular exercises and access to adequate medical care) offers greater opportunities for postponing cardiac aging than drugs, that directly interfere with physiological aging of the heart. Lowering peripheral resistance, might indirectly improve heart function. No drug has been shown to improve myocardial strength or lower tissue stiffness via a direct effect on the heart. The calcium antagonists might improve diastolic filling and the ACE inhibitors might contribute to the restructuring of the heart, not only in hypertension, but also in patients with combination of slight elevated blood pressure and aging-related hypertrophy. The therapy of coronary artery disease should be modified according to each patient's life style, without excluding the benefit of angioplasty and bypass surgery simply because of the age of the patients.

νόσοι), που αλληλοεπιδρούν μεταξύ των και σημαντικώς επηρεάζουν τον τρόπον με τον οποίον γηράσκομε. Επομένως και οι μεταβολές της καρδιαγγειακής λειτουργίας εις τους ηλικιωμένους είναι δυνατόν να επηρεάζωνται από παθήσεις, από τον τρόπον ζωής ή απλώς από την ηλικία. Η ηλικία είναι ο ασθενέστερος παράγων και ο πλέον δύσκολος να προσδιορισθεί. Οι μεταβολές που προκαλούνται υπό της ηλικίας εις την καρδιακήν ανατομίαν, λειτουργίαν, και στις νευροχημικές ανταποκρίσεις, είναι κλινικώς σπουδαιότεροι όταν επιπροστίθενται εις σημαντικήν πάθησιν ή άλλες καρδιαγγειακές επιβαρύνσεις. Οι επιδράσεις της ηλικίας στην καρδιαγγειακή λειτουργία πρέπει να εξετασθούν σε άτομα, που είναι ελεύθερα καρδιαγγειακής νόσου και έχουν σχετικώς ομοιόμορφο επίπεδο φυσικής καταστάσεως. Είναι σχετικώς εύκολος ο αποκλεισμός ατόμων, που έχουν συμπτωματική νόσο, αλλά η αναγνώρισης της αθηροσκληρώσεως είναι λίγα δυσχερής σε πολλά άτομα λόγω της υψηλής επιπτώσεως της και διότι αυτή είναι συχνά συμπτωματική.

Καρδιαγγειακές μεταβολές κατά την γήρανσιν

Υπάρχουν πολλές προκλήσεις κατά την μελέτην των μεταβολών που συσχετίζονται με την φυσιολογικήν γήρανσιν, και συμβαίνουν εις το καρδιαγγειακό σύστημα, το πλέον σημαντικόν είναι το γεγονός ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι πολύ συχνή εις τους ηλικιωμένους. Μετά την νεογνικήν περίοδον ο αριθμός των μυοκαρδιακών κυττάρων της καρδίας δεν αυξάνεται. Με την αύξησην της ηλικίας συμβαίνουν οι εξής μεταβολές 1) επιδεινώσις της αριστεράς διαστολικής κοιλιακής πλήρωσεως, 2) ελάττωσης εις την αριστερήν ανταπόκρισιν των κατεχολαμινών και 3) αύξησης της αρτηριακής σκληρίας. (1)

Τα χαρακτηριστικά της καρδιαγγειακής γηράνσεως είναι τα εξής:

1. Μερική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, πιθανώς λόγω ανταποκρίσεως εις την ελαττωμένη διατασμότητα και απώλειαν μυοκυττάρων. Οι Olivetti και συν. (1995) ανεκοίνωσαν ότι απώλεια μυοκυττάρων συμβαίνει κυρίως εις την ανδρικήν καρδίαν. Υπάρχει απώλεια μυοκαρδίου περίπου 1 γραμμάριο/έτος εις την ανδρικήν καρδίαν και εις το φαινόμενον αυτό ευθύνεται δια την απώλειαν περίπου 65 εκατομμυρίων κυττάρων. Εις τα υπόλοιπα κύτταρα, ο όγκος των μυοκυττάρων αυξάνεται κατά 158 μικρά 1/έτος εις την αριστεράν και 167 μικρά 1/έτος εις την δεξιάν κοιλίαν. Η γήρανσις στις γυναίκες δεν οδηγεί εις απώλειαν μυοκυττάρων και κυτταρικήν αντιδραστικήν υπερτροφίαν, που δεικνύει ότι οι διαφορές του φύλου ημπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο εις τα επιζήμια αποτελέσματα της διαδικασίας γηράνσεως επί της καρδίας. (2).

Εισαγωγή

Οι βασικοί μηχανισμοί, που προκαλούν την γήρανσιν δεν είναι ακόμη καλώς καταληπτοί. Η γήρανσις είναι πολύπλοκος διαδικασία εις την οποία συμμετέχουν πολλές παράμετροι (γενετικοί, παράγοντες τρόπου ζωής, χρόνιες

- 2. Μυοκαρδιακή υπερτροφία δυσανάλογος προς την αύξησην του τριχοειδικού και αγγειακού δικτύου.**
- 3. Διατήρησης της ικανότητος του μυοκαρδίου να δημιουργεί τάσιν ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης διαρκείας της συστολής και της μεγαλυτέρας σκληρίας, παρά την μετρίαν ελάττωσην της ταχύτητος βραχύνσεως του καρδιακού μυός.**
- 4. Επιλεκτική ελάττωσης της μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων ινοτρόπου, χρονοτρόπου και αγγειοδιασταλτικής ανταποκρίσεως με την ηλικίαν.**
- 5. Αύξησης της περικαρδιακής και μυοκαρδιακής σκληρίας και καθυστέρησης της χαλάσσεως, που ημπορούν να περιορίζουν την πρώιμον κοιλιακήν πλήρωσιν κατά την οξείαν επιβάρυνσιν (stress), μολονότι ο τελοδιαστολικός όγκος δεν επηρεάζεται εις υγιή άτομα.**

Γενικές Θεωρίες Γηράνσεως

Η βιολογική γήρανσις είναι δυνατόν να συμβαίνει ως αποτέλεσμα μεταβολών εις τα μόρια, που αποθηκεύουν πληροφορίες εις το γενετικό ή το επιγενετικό επίπεδο. Διάφορες θεωρίες (γονιδιακές, φυσιολογικές και οργανικές) προσπαθούν να εξηγήσουν την διαδικασίαν της γηράνσεως. (10) Κατά την υπόθεσιν μεμβράνης δια την γήρανσιν (Zs-Nary 1997) αναπόφευκτες μεταβολές της πλασματικής μεμβράνης καταλήγουν εις συσσώρευσιν ξηράς μάζης ενδοκυτταρίως, μία διαδικασία η οποία είναι απαραίτητος δια την ανάπτυξιν και ωρίμανσιν του οργανισμού και η οποία αυτοπεριορίζεται υπεράνω μιάς κάποιας φυσικής πτυκνότητος των κολλοειδών των κυττάρων. Η γήρανσις πιθανόν να οφείλεται εις την συνάθροισιν μη επιδεχομένων διόρθωσιν σωματικών ατελειών και είναι δυνατόν πολλαπλοί μηχανισμοί γηράνσεως να λειτουργούν παραλλήλως. (3) Οι Kirkwood & Kowald το 1997 ανέπτυξαν την θεωρίαν δικτύου δια την γήρανσιν, η οποία ενοποιεί την συμμετοχήν ελαττωματικών μιτοχονδρίων, ανωμάλων πρωτεινών και ελευθέρων ριζών εις την διαδικασίαν της γηράνσεως.(4)

Κατά την θεωρίαν γηράνσεως του NO(McCann και συν. 1998), υποτροπιάζουσες λοιμώξεις κατά την διάρκειαν της ζωής ημπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο δια την πρόκλησιν μεταβολών της γηράνσεως εις όλα τα συστήματα μέσω απελευθερώσεως τοξικών ποσοτήτων NO. (5)

Μυοκαρδιακή λειτουργία κατά την γήρανσιν

Οι περισσότερες πληροφορίες σχετικώς με την ηλικίαν του μυοκαρδίου προέρχονται από μελέτες επί πειραματών. Η ισομετρική παραγωγή δυνάμεως, τουλάχιστον σε χαμηλές συχνότητες διεγέρσεως διατηρείται. Δεν υπάρχει

καθαρά ένδειξις ότι η παθητική σκληρία αυξάνεται. Μολονότι η συγγένεια των μυοϊνιδίων με το Ca++ διατηρείται εις τον γηρασμένο μυν, οι ινότροποι ανταποκρίσεις στις καρδιακές γλυκοσίδες και η β-αδρενεργική διέγερσης ελαττώνται. Το τελευταίο ημπτορεί εν μέρει να εξηγήσει τις αιμοδυναμικές μεταβολές (π.χ. μεγαλύτερα χρησιμοποιήσις του μηχανισμού Frank-Starling) κατά την έντονον άσκησην ηλικιωμένων. Εις την μεγάλην ηλικίαν, η συστολή παρατείνεται εν μέρει διότι το ++Ca, που ελευθερώνεται εις το μυόπλασμα κατά την συστολήν απαμακρύνεται πολύ βραδύτερον απ' ότι εις την νεαράν καρδίαν. Η κυρία αιτία τούτου φαίνεται να είναι ο μειωμένος ρυθμός προσλήψεως ++Ca υπό του σαρκοπλασματικού δικτύου. Μολονότι η διάρκεια του δυναμικού ενεργείας είναι επίσης περισσότερον παρατεταμένη εις το μεγάλης ηλικίας μυοκάρδιον εν συγκρίσει προς το νέας ηλικίας μυοκάρδιον, ο ρόλος του εις την παρατεταμένην συστολήν δεν είναι απολύτως σαφής. Οι μεταβολές του δυναμικού ενεργείας είναι δυνατόν να εκφράζουν μεταβολές σχετικές με την ηλικίαν εις την αγωγήν ιόντων του σαρκολείμματος ή δυνατόν να είναι αποτέλεσμα της παρατεταμένης μεταβολής του μυόπλασματικού +Ca. Εις την καρδίαν των μεγάλης ηλικίας επιμύων, τα ισοένζυμα της μυοσίνης αλλάζουν σε βραδύτερες μορφές και ελαττώνται η δραστηριότης της ATPασης. Οι μεταβολές αυτές φαίνεται να τονίζουν την παρατηρουμένην πτώσιν της ταχύτητος βραχύνσεως του γηρασμένου μυός κατά την ισοτονικήν συστολήν. Οι αλληλοσχετιζόμενες μεταβολές εις τους μηχανισμούς διεγέρσεως-συστολής και της μυοινδιακής βιοχημείας, που συμβαίνουν εις την γήρανσιν είναι προσαρμοστικές. Οι ίδιες μεταβολές παρατηρούνται εις το μυοκάρδιον των νέων επιμύων με μυοκαρδιακή υπερτροφία λόγω χρονίας υπερτάσεως ή αρρτικής περιδέσεως. Μερικές από αυτές τις μεταβολές (π.χ. η παράτασης της συστολής και η μείωσης της ικανότητος αντλήσεως του σαρκοπλασματικού δικτύου) δύναται να αποκατασταθούν διά της χρονίας αισκήσεως των ηλικιωμένων πειραματοζώων. (7). Οι Leblanc και συν. (1998) διεπιστώσαν εις επίμυες σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο, εις την σύζευξην διεγέρσεως - συστολής μετά την εφηβείαν, πιθανώς οφειλόμενες σε διαφορές της ικανότητος χειρισμού του ++Ca εις το επίπεδον του σαρκοπλασματικού δικτύου. (8) Κατά τους Forman και συν. (1997) οι μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές, που έχουν σχέσην με το φύλο είναι σημαντικές και πρέπει να λαμβάνωνται υπ' όψιν κατά την καρδιοαγγειακήν εκτίμησιν. Διεπιστώθη ότι οι καρδίες των αρρένων επιμύων ήσαν μεγαλύτερες, λεπτότερες και περισσότερον ινώδεις με δείκτες μειωμένης λειτουργικότητος. Η μεγάλη συχνότης ανετάρκειας της μιτροειδούς εις τους άρρενες επίμυες είναι δυνατόν να παίζει αποφασιστικό ρόλο δια τις παρατηρηθείσες διαφορές του φύλου (9). Οι Boucher και συν. (1998) διεπιστώσαν κατά την διάρκειαν της γηράνσεως προοδευτικήν αύξησην της ισχαιμικής συστολής των σαρκομεριδίων. Εν αντιθέσει

Καρδιαγγειακό σύστημα εις τον γηράσκοντα άνδρα

η βαρύτης του·συνδρόμου επαναιματώσεως ηυξύθη προδευτικώς μετοξύ 4 και 16 μήνών και μετά ήλαττωθη μέχρι ης ηλικίας των 24 μηνών. Κατά τους συγγραφείς η κορυφαία ευαισθησία του μυοκαρδίου εις την επαναιμάτωσιν, η οποία παρετηρήθη κατά την μετρίαν γήρανσιν είναι δυνατόν να συσχετίζεται με την ηλαττωμένην ικανότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων να διασπούν υπεροξείδιο του υδρογόνου, και υπέρ τούτου συνηγορεί και η παρατηρηθείσα ελάττωσις της δραστηριότητος της καταλάσης. Τελικώς η καλυτέρα αντίστασις εις το σύνδρομον επαναιματώσεως, που εδείχθη υπό των γηρασμένων επιμύων συγκριτικώς προς τους ενήλικες επίμευς ημπορεί να οφείλεται εις την φυσικήν επιλογήν του υποπληθυσμού των επιμύων, που είναι ιδιαιτέρως ανθεκτικοί εις την οξειδωτικήν οξείαν επιβάρυνσιν (10)

Καρδιακή λειτουργία σε φυσιολογικά ενήλικα άτομα

Η φυσιολογική γήρανσις άνευ παθήσεως οδηγεί εις ηλαττωμένην χρονότροπον και ινότροπον ανταπόκρισιν κατά την κατεχολαμινικήν διέγερσιν, που έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένην καρδιακήν λειτουργικότητα κατά την οξείαν επιβάρυνσιν. Φαίνεται δε ότι τούτο οφείλεται εις μεταβολήν των σημάτων μετά την αδρενεργικήν σύναψιν. Η επιδρασίς της ηλικίας επί της καρδιακής λειτουργίας των ανθρώπων είναι δυνατόν να προσδιοριθεί μόνον εντός του πλαισίου του υπό μελέτην πληθυσμού και των παραμέτρων, που χρησιμοποιούνται δια την εκτίμησιν και μέτρησιν της καρδιακής λειτουργίας. Ένα εκ των πλέον σταθερών ευρημάτων στις διάφορες μελέτες δια την επιρροήν της γηράνσεως, είναι η μεγάλη ποικιλία εις τον μεγάλης ηλικίας πληθυσμόν δια κάθε σχεδόν καρδιοαγγειακήν παράμετρον. Αυτή η ποικιλία πρέπει να συσχετίζεται με διαφορές σε παράγοντες άλλους εκτός της ηλικίας, που επηρεάζουν την καρδιοαγγειακή λειτουργικότητα. Οι πλέον σπουδαίοι εξ' αυτών είναι η παρουσία καρδιοαγγειακών νόσων, πρωτοπαθούς υπερτάσεως και στεφανιαίας αθηροσκληρώσεως ως και της φυσικής καταστάσεως. Επομένως, τα αποτελέσματα των μελετών επί ανθρώπων πρέπει να συσχετίζονται με την βεβαιότητα της ελευθερίας από επιδράσεις επιπροσθέτου νόσου και την φυσικήν κατάστασιν των ατόμων. Τούτο είναι ιδιαιτέρως αληθές όταν προσοτικοποιείται η επιδρασίς της ηλικίας επί της μετρηθείσης αριστεράς κοιλιακής λειτουργικότητος.

Φυσική δραστηριότης και γήρανσις

Η συμμετοχή εις φυσικήν δραστηριότητα (ασκήσεις αερόβιοι και ασκήσεις δυνάμεως) έχει ποικίλα ευνοϊκά αποτελέσματα δια την καλή υγεία κατά την γήρανσιν.

Τελευταίως πολλά έχουν γίνει γνωστά δια την προσαρμοστικότητα των διαφόρων βιολογικών συστημάτων και του τρόπου της επιρροής των δια των τακτικών ασκήσεων. Η συμμετοχή εις ένα πρόγραμμα τακτικών ασκήσεων, είναι μία αποτελεσματική παρέμβασις και τρόπος ελαττώσεως/προλήψεως αριθμού λειτουργικών αδυναμιών, που συνοδεύουν την γήρανσιν. Ασκήσεις αντοχής είναι δυνατόν να βοηθήσουν δια την διατήρησιν και βελτίωσιν των διαφόρων στοιχείων της καρδιοαγγειακής λειτουργίας (ως μετρώνται υπό της μεγίστης καταναλώσεως οξυγόνου). (11) Οι Spina και συν. (1998) διαπίστωσαν ότι ένας εκ των υποκειμένων μηχανισμών, υπευθύνων δια την προσαρμοστικήν αύξησην της συστολικής λειτουργικότητος της αριστεράς κοιλίας εις ανταπόκρισιν προς την εκγύμνασιν, είναι η ηυξημένη ινότροπος ευαισθησία εις τας κατεχολαμίνιας. Επιπλέον η ηυξημένη ινότροπος ανταπόκρισις συνοδεύεται με αύξησην της διαστολικής πληρώσεως (12). Οι Roth και συν. (1998) ανεκούνωσαν ότι με την ηλικίαν σχετιζόμενες ελαττώσεις εις την βήτα - αδρενεργικήν ανταπόκρισιν αντιστοιχούν με μεταβολές εις την μετά τους υποδοχείς σήματων παρά εις ελάττωσιν του αριθμού των υποδοχέων. Χρονία δυναμική άσκησις εν μέρει μετριάζει αυτές τις ελαττώσεις μέσω μεταβολών των μετά τους υποδοχείς στοιχείων της μετατροπής της καρδιακής σημάνσεως. (13) Οι Levy και συν. (1998) εύρουν ότι η φυσική άσκησης αυδάνει το παρασυμπαθητικόν τόνον εν ηρεμίᾳ σε υγιείς άνδρες τόσον σε ηλικιωμένους όσον και σε νέους, και τούτο είναι δυνατόν να συμβάλλει εις την ελάττωσιν της θνησιμότητος η οποία συσχετίζεται με την τακτικήν άσκησιν. (14)

Εκτίμησις της λειτουργικότητος

Η μεγίστη κατανάλωσις οξυγόνου θεωρείται ως ο καλύτερος δείκτης της καρδιοαγγειακής λειτουργικότητος, η οποία άμως είναι δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω της επιδράσεως της ηλικίας. Η κατανάλωσις οξυγόνου ενός απόμονου κατά την κόπωσιν πρέπει να είναι η μεγίστη, αλλά τούτο δεν επιτυγχάνεται εις τους ηλικιωμένους λόγω μυοσκελετικών ή και άλλων μη καρδιολογικών παραμέτρων, που περιορίζουν την κόπωσιν προ της επιτεύξεως της αληθώς μεγίστης κατανάλωσεως οξυγόνου. Επίσης εάν επιπευχθεί ένα επίπεδο, οι διαφορές ηλικίας εις την μυϊκή μάζα ή εις την ικανότητα των μυών να προσλάβουν και να χρησιμοποιήσουν οξυγόνον ημπορούν να είναι ο περιορισμός παράγων παρά η καρδιοαγγειακή λειτουργία αυτή καθ' αυτή. Εις το παρελθόν υπήρχε μεγαλύτερα δυσκολία αποκλεισμού ασθενών άνευ εκδήλου στεφανιαίας νόσου και ανικανότης μετρήσεως κεντρικών παραμέτρων καρδιοαγγειακής λειτουργίας λόγω αποφυγής εκτελέσεως αιμοδυναμικών εξετάσεων σε άτομα, που υποτίθεται ότι είναι ελεύθερα καρδιοαγγειακής νόσου. Σήμερον με την εισαγωγήν της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας και της πυρηνι-

κής καρδιολογίας παρέχονται σημαντικές επιπλέον πληροφορίες σχετικώς με την επιδρασην της φυσιολογικής γηράνσεως επί της καρδιακής λειτουργίας κατά την ηρεμίαν και την κόπωσιν.

Αιμοδυναμική κατάστασης εν ηρεμίᾳ: Πολλές μελέτες με την χρησιμοποίησην αναιμάκτων μεθόδων δεν έχουν δείξει ελάττωσιν της καρδιακής παροχής, της καρδιακής συχνότητος, του όγκου παλμού ή του κλάσματος εξαθήσεως κατά την ηρεμίαν. Οι Wandt και συν. (1998) εμελέτησαν υπερηχοκαρδιογραφικώς 40 υγιή άτομα 18-70 ετών και διεπίστωσαν ελάττωσην κατά 20% της διαμέτρου κατά τον επιμήκη άξονα και αύξησην κατά 18% της διαμέτρου κατά τον βραχύ άξονα. Δεν εύρουν σημαντικήν συσχέτισην μεταξύ μεταβολών της διαμέτρου κατά τις ισοογκωτικές φάσεις και της ηλικίας. (15). Μία εκ των πλέον σημαντικών μεταβολών εις τας καρδιακάς παραμέτρους κατά την ηρεμίαν, που συσχετίζεται με την ηλικίαν είναι η αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσεως. Τούτο προφανώς οφείλεται εις την αρτηριακήν σκληρίαν λόγω ηλικίας, διότι η αύξησης της αρτηριακής πίεσεως ποικίλει αναλόγως της αγγειακής σκληρίας των διαφόρων πληθυσμών. (16). Η αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσεως ευθύνεται προφανώς εν μέρει, δια την μικρού βαθμού αριστεράν κοιλιακήν υπερτροφίαν της γηράνσεως. Εκτός της αυξήσεως της συστολικής αρτηριακής πίεσεως, η πλέον έντονος και σταθερά μεταβολή εκ των δεικτών ηρεμίας είναι μία βραδεία, καθυστερημένη και ανομοιογενής πρώιμος διαστολική πλήρωσης. Τούτο προφανώς οφείλεται εις την παρατεταμένη χάλασιν του καρδιακού μυός και είναι χαρακτηριστικόν της γηράνσεως. Η ηυξημένη σκληρία της μιτροειδούς βαλβίδος πιθανόν να παιζει κάποιον ρόλον. Η λειτουργική σημασία αυτής της μεταβολής υπό φυσιολογικάς συνθήκας δεν είναι μεγάλη, εφ' όσον ο τελοδιαστολικός όγκος είτε δεν έχει σχέσιν με την ηλικίαν ή ελαφρώς αυξάνεται με την ηλικίαν κατά την ηρεμίαν και κατά την κόπωσιν. Εν τούτοις καθιστά τα ηλικιωμένα άτομα πλέον επιρρεπή και αιμοδυναμικώς εκτεθειμένα κατά την παρουσίαν αρρυθμιολογικής ταχυκαρδιακής επιβαρύνσεως ή κατά την παρουσίαν ισχαιμικής υπερτασικής νόσου, που και ανεξαρτήτως βλάπτουν την διαστολικήν χάλασιν. (17,18). Οι Slotwiner και συν. (1998) είσι την μελέτην των με 464 υγιή άτομα ηλικίας 16-88 ετών, διεπίστωσαν ότι η λειτουργικότητης της αριστεράς κοιλίας κατά την ηρεμία μετρηθείσα υπό του καρδιακού δείκτου ήτο ελαφρώς μικροτέρα εις τα ηλικιωμένα άτομα από ότι είσι τα νεώτερα. Η ενδοκαρδιακή κλασματική βράχυνσις ήτο ελαφρώς μεγαλυτέρα εις τους ηλικιωμένους, αλλά οι φυσιολογικώς πλέον κατάλληλες μεσοτοιχωματικές μετρήσεις της μυοκαρδιακής λειτουργίας ήσαν ελαφρώς μειωμένες. Οι παρατηρηθείσες μεταβολές της λειτουργικότητος της αριστεράς κοιλίας απεδόθησαν εις το μικρότερο μέγεθος της αριστεράς κοιλίας και την αύξησιν των ολικών περιφερικών αντιστάσεων εις

τους ηλικιωμένους. (19) Οι Gardin και συν. (1998) διεπίστωσαν ελάττωσην της πρωίμου διαστολικής πληρώσεως της αριστεράς κοιλίας και αύξησην της τελικής διαστολικής (κολπικής) ταχύτητος, με την ηλικίαν. Η πρώιμος και καθυστερημένη ταχύτητα πληρώσεως ήσαν και οι δύο σημαντικώς υψηλότερες εις τις γυναίκες από ότι είσι τους άνδρες. (20)

Αιμοδυναμική κατάστασης κατά την κόπωσιν: Κατά την γήρανσιν υπάρχουν σημαντικές μεταβολές των αιμοδυναμικών δεικτών κατά την κόπωσιν. Έχει διαπιστωθεί υπό των περισσοτέρων ερευνητών ότι κατά την γήρανσιν συμβαίνει ελάττωσης της μεγίστης καταναλώσεως οξυγόνου και της καρδιακής συχνότητος. Το κλάσμα εξωθήσεως εις τους περισσοτέρους ηλικιωμένους άνευ νόσου, κατά την κόπωσιν επαρουσίαζε μικράν μόνον αύξησην. Κατά την κόπωσιν η καρδιακή συχνότητης αυξάνει ολιγάτερον εις τους ηλικιωμένους, προφανώς εν μέρει λόγω της ηλαττωμένης ιντρόπου και αγγειοδιασταλτικής ανταποκρίσεως εις τα κατεχολαμίνας. Το ευνοϊκόν αποτέλεσμα του μηχανισμού Frank-Starling δεν αλλάζει με την ηλικίαν και χρησιμοποιείται αποτελσματικώς κατά την κόπωσιν δια την διατήρησην της παροχής μέσω υψηλοτέρου όγκου παλμού με μεγαλύτερον τελο-διαστολικόν όγκον. Η ελάττωσης των μέσω κατεχολαμινών επιδράσεων κατά την κόπωσιν, δεν προκαλείται πιθανώς από ηλαττωμένον μηχανισμόν κατεχολαμινών, εφ' όσον τα επίπεδα του πλάσματος είναι υψηλότερα και όχι χαμηλότερα κατά την κόπωσιν. (21,22). Οι Turner και συν. (1999) ανεκούνωσαν ότι η ηλικία μπορεί σημαντικώς να επηρεάσει τας καρδιοαγγειακάς ανταποκρίσεις εις την αλφα-αδρενεργικήν διέγερσιν και ότι η φενυλεφερίνη δια της οξείας αυξήσεως του μεταφορτου, είναι αποτελεσματική δια να αποκαλύψῃ την επιδείνωσην της αριστεράς κοιλιακής συστολικής λειτουργίας, που έχει σχέσιν με την ηλικίαν. Φαίνεται επίσης ότι η αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσεως εις ανταπόκρισιν της διεγέρσεως υπό του αλφα-αδρενεργικού παράγοντος, σημαντικώς επηρεάζεται όχι μόνον υπό της ηλικίας αλλά και υπό του φύλου (είναι σπανία εις τους άνδρες και αφορά περισσότερον τους νέους και τις γυναίκες). (23)

Επίδρασης της ηλικίας εις το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχοκαρδιογράφημα

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Ο φλεβόκομβος και ο κολποκοιλιακός κόμβος με την πάροδον της ηλικίας ελαττούνται σε μέγεθος λόγω απωλείων κυττάρων. Επίσης εμφανίζουν διήθησιν με κολλαγόνον, ελαστίνην και λιπώδη ιστόν. Παρόμοιες, αλλά ολιγώτε-

ρον έντονες μεταβολές συμβαίνουν εις το δεμάπιον του His και τους κλάδους του. Κατάληξις των μεταβολών αυτών ημπορεί να είναι η νόσος του φλεβοκόμβου, που είναι συχνή μετά το 60όν έτος της ηλικίας. Τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του φλεβοκόμβου κολποκοιλιακού κόμβου, του δεματίου His, των ινών Purkinje και των μυικών κυττάρων των κόλπων και κοιλιών αλλάζουν με την ηλικία. Η καρδιακή συχνότης ελαττούται ως και η συχνότης των ρυθμών διαφυγής. Η κολποκοιλιακή αγωγή παρατείνεται ($PQ > 160-175$ ms) μετά το 65ο έτος. Η διάρκεια των επαρμάτων P του ηλεκτροκαρδιογραφήματος αυξάνεται λόγω διατάσεως του αριστερού κόλπου, ενώ ο ηλεκτρικός άξων του QRS μετακινείται προς τα αριστερά μέχρι και -30ο εις το 20% των περιπτώσεων (πρόσθιος αριστερός ημιαποκλεισμός). Αποκλεισμοί σκελών του δεματίου His είναι επίσης συχνότεροι με την αύξησην της ηλικίας, κυρίως του δεξιού σκελούς. Δυσμενεστέρα σημασία έχει όμως ο αποκλεισμός αριστερού σκελούς, που υποκρύπτει συχνά οργανική καρδιοπάθεια. Επάρματα Q, δηλωτικά σωτηρού εμφράγματος μυοκαρδίου, αυξάνονται με την ηλικία στους άνδρες σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι στις γυναίκες. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και κυρίως έκτακτες κοιλιακές και υπερκοιλιακές συστολές παρατηρούνται συχνά κατά την γεροντικήν ηλικίαν. Οι Nomura και συν. (1998) σε 150 φυσιολογικά άτομα ηλικίας 25-74 ετών, εύρουν ότι το δυναμικόν SV1+RV5 ήτο μικρότερον εις τους άνδρες ηλικίας 45-74 συγκριτικώς προς τους άνδρες 25-44 ετών. (24). Οι Extramiana και συν. (1999) εύρουν ότι η εξάρτησης του QT ρυθμού ήτο μεγαλυτέρα κατά την διάρκειαν της ημέρας και εις τα δύο φύλα. Η 24ωρος ρύθμισης ήλαττούτο με την ηλικίαν. Επίσης η εξάρτησης του ρυθμού ηυξάνετο καθώς ήλαττούτο η μέση συχνότης RR και ηλαττούτο καθώς οι παράμετροι HRV ηυξάνοντο. (25)

Υπερηχοκαρδιογράφημα:

Τούτο έχει ευρείαν κλινικήν χρήσιν μεταξύ των υπερηλίκων επειδή είναι αναίμακτος και προστή σε κόστος εξετασις. Οι πληροφορίες, που παρέχει αφορούν τόσο την ανατομική όσο και την λειτουργικήν κατάστασιν των καρδιακών κοιλοτήτων και βαλβίδων. Η ηλικία συσχετίζεται:

- με αύξησην της μάζης και του πάχους των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας και ελλάτωσιν της διαμέτρου της, όπως αυτά είναι δυνατόν να μετρηθούν εις το υπερηχοκαρδιογράφημα (Shub και συν. 1994). Οι μεταβολές αυτές όμως είναι προοδευτικές και σχετικώς ελαφρές και επηρεάζουν πεισσότερον τις γυναίκες. Η αύξησης του πάχους των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ημπορεί να αφορά μόνο το βασικόν τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (σιγμοειδής διαμόρφωσις μεσοκοιλιακού δια-

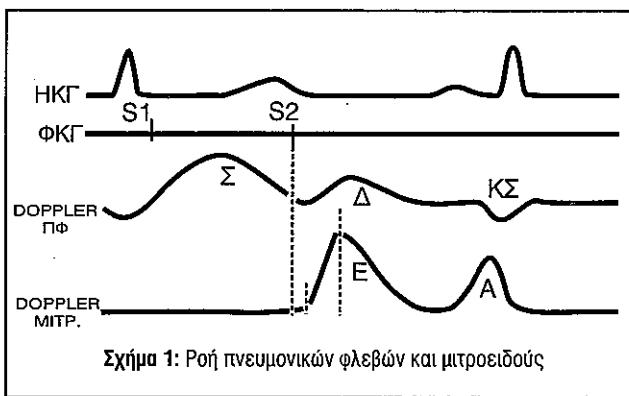
φράγματος), και το παραγόμενο φύσημα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από αυτό της στενώσεως της αορτής. (26)

- με αύξησην του μεγέθους του αριστερού κόλπου λόγω ελαττώσεως της λειτουργικότητός του, και
- με αύξησην της διαμέτρου της αορτικής ρίζης, στον ανδρικό πληθυσμό, που είναι η πλέον συχνή αιτία ανεπαρκείας αορτής. Οι γυναίκες έχουν μικροτέρα αορτική ρίχα κατά 2.4 χιλιοστά συγκριτικώς προς τους άνδρες ίδιας ηλικίας και μεγέθους. (16,27)

Οι καρδιακές βαλβίδες εμφανίζουν ασβέστωσιν, που επηρεάζει κυρίως τον δακτύλιον της μιτροειδούς και τις πτυχές της αορτικής βαλβίδος. Οι αλλοιώσεις ημπορούν να καταλήξουν εις σοβαράν στένωσιν της αορτής, ή ανεπάρκειαν της μιτροειδούς.

Οι παράμετροι της συστολικής λειτουργίας εις το ηχοκαρδιογράφημα ελάχιστα μεταβάλλονται με την ηλικίαν. Το κλάσμα εξωθήσεως παραμένει σχεδόν αμετάβλητον ή αυξάνεται ελαφρώς. Η μέθοδος Teicholtz υπερεκτιμά το κλάσμα εξωθήσεως εις τους ηλικιωμένους και ο υπολογισμός του κλάσματος εξωθήσεως από την κίνησιν του μιτροειδικού δακτυλίου υπερεκτιμάται εις τους νέους. (15)

Αντιθέτως, η ηλικία προκαλεί διαταραχήν εις την διαστολική λειτουργίαν της αριστεράς κοιλίας. Με την πάροδον των ετών η διαστολική πλήρωσις της αριστεράς κοιλίας βασίζεται κυρίως στην κολπική συστολή, ενώ η φάσης της ταχείας πληρώσεως στην αρχή της διαστολής επιμηκύνεται και η συνεισφορά της μειώνεται.



Η υπερηχογραφία Doppler της ροής των πνευμονικών φλεβών και της διαμιτροειδικής ροής παρέχει αξιόλογες πληροφορίες δια την διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (Σχ.1). Το ηλαττωμένον συστολικόν κύμα της ροής των πνευμονικών φλεβών, (Σ), είναι ένδειξις ηυξημένης πιέσεως του αριστερού κόλπου, ενώ η αύξησης του κύματος αναστρόφου ροής κατά την κολπική συστολήν ($\kappa\Sigma$)

άνω των 35 cm/sec είναι ένδειξης μειωμένης διαστολικής ικανότητος της αριστεράς κοιλίας. Εις τα ηλικιωμένα άτομα το ύψος των κυμάτων ΚΣ και Σ αυξάνονται. Η ελάττωσης της διαστασιμότητος της αριστεράς κοιλίας με την πάροδον της ηλικίας απεικονίζεται εις το υπερχοργάρφημα με μείωσην του κύματος Ε και αύξησην του κύματος Α της διαμιτροειδικής ροής (28)

Οι Lindstrom και συν.(1999) εις την εργασίαν των συνεπέρανον ότι η μέτρησης της κινήσεως του μιτροειδικού δακτυλίου δια του pulsed tissue Doppler, δίδει ευκόλως πληροφορίες δια την διαστολική λειτουργίαν και επιπλέον υπάρχει σημαντική μεταβολή της μορφολογίας της ταχύτητος με την αύξησην της ηλικίας. (29) Κατά τους Sakata και συν.(1997) η σχετική με την ηλικίαν διαμιτροειδική ροή εις το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είναι δυνατόν να ανογνωρίσει ασθενείς με αριστερά κοιλιακή δυσλειτουργία, που δεικνύει δυσμενή πρόγνωσιν.(30)

Καρδιακή νόσος και καρδιακή λειτουργικότης κατά την γήρανσιν

Στεφανιαία Νόσος

Η γήρανσης συνοδεύεται με αύξησην της μυοκαρδιακής ευαισθησίας διά ισχαιμίαν και ελάττωσην της μετά την ισχαιμίαν αποκαταστάσεως της λειτουργίας. Η συχνότης και η βαρύτης της στεφανιαίας αθηροσκληρώσεως αυξάνει τόσον δραματικώς με την ηλικίαν ώστε περισσότεροι από το ήμισυ των θανάτων σε άτομα άνω των 65 ετών οφείλονται εις την στεφανιαίαν νόσον και περίπου τρία-τέταρτα δύλων των θανάτων από στεφανιαίαν νόσον συμβαίνουν εις τους ηλικιωμένους. Η αύξησης είναι πλέον απότομος στις γυναίκες. Η στεφανιαία νόσος είναι συχνοτέρα εις τους άνδρες παρά εις τις γυναίκες. Η συχνότης της στεφανιαίας νόσου εις τους άνδρες συγκριτικώς με τις γυναίκες είναι 3 φορές μεγαλυτέρα και η θνητότης 5 φορές μεγαλυτέρα. (31)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η επιδρασης της ηλικίας, επί των διαφόρων παραγόντων κινδύνου διά την στεφανιαίαν νόσον. Οι Benafante και συν. (1992) εμελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου δια την επίπτωσην της στεφανιαίας νόσου σε 3440 άνδρες μέσης ηλικίας (51-59 ετών) και 1419 ανδρών ηλικιωμένων (65-74 ετών). Συνεπέραν ότι το επίπεδον της χοληστερόλης, το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και πιθανώς η κατανάλωσης αλκοόλης συνεχίζουν να είναι σπουδαίοι προβλεπτικοί παράγοντες δια στεφανιαίαν νόσου, όταν μετρώνται μετά την ηλικίαν των 65 και ότι η βαρύτης των παραγόντων εις την δημοσίαν υγείαν όσον αφορά τον υπερβολικόν κίνδυνον, ημπορεί να είναι σπουδαιότεροι εις τους ηλικιωμένους. (32)

Τα ευρήματα αυτά διαφέρουν από εκείνα των Tate και συν. (1998) Οι ερευνητές αυτοί σε μία ομάδα 3983 καναδών ανδρών (40-70 ετών), εύρον ότι ο σχετικός κίνδυνος δια στεφανιαίαν νόσου δια την συστολική αρτηριακήν πίεσιν, την διαστολικήν αρτηριακήν πίεσιν και το κάπνισμα ήσαν σημαντικώς ($p=0,001$) μικρότερος με την πρόσοδον της ηλικίας. Ο σχετικός κίνδυνος του δείκτου μάζης του σώματος και της παρουσίας σακχαρώδους διαβήτου δια την στεφανιαίαν νόσου δεν επηρεάζετο από την ηλικίαν ($p=0,05$). Μετά την ηλικίαν των 65 ετών, οι παράγοντες αυτοί ήσαν μικράς σημασίας δια την πρόβλεψην της στεφανιαίας νόσου. Συμπεραίνουν Δε ότι ο σχετικός κίνδυνος και η στατιστική σημασία της αρτηριακής πίεσεως και του καπνίσματος, ως παραγόντων κινδύνων δια στεφανιαίαν νόσου ελαττώνται με την πρόσοδον της ηλικίας. (33) Οι περισσότεροι των παραγόντων κινδύνου (Joisilahti και συν. 1999) είναι πλέον ευνοϊκοί εις τις γυναίκες, αλλά οι διαφορές του φύλου δια τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου ελαττώνται με την αύξησην της ηλικίας. Οι διαφορές εις τους παράγοντες κινδύνου μεταξύ των φύλων, ιδιαιτέρως εις την HDL- χοληστερόλην και το κάπνισμα εξηγούν σχεδόν το ήμισυ των διαφορών του κινδύνου δια την στεφανιαίαν νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών. Διαφορές εις την ολικήν χοληστερόλην του ορού, αρτηριακήν πίεσιν, δείκτην σωματικής μάζης, και την επίπτωσιν του σακχαρώδους διαβήτου εξηγούν περίπου το ένα-τρίτο της σχετικής με την ηλικίαν αυξήσεως του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου εις τους άνδρες και 50% έως 60% εις τις γυναίκες. (34) Οι Sakkinen και συν. (1999) επί 800 ηλικιωμένων άνευ εμφανούς καρδιοαγγειακής νόσου, διεπίστωσαν ότι η ηλαττωμένη ινωδόλυσης με την παρουσίαν υποκλινικής νοσου σε άτομα με υπερινσουλιναιμία, ή δυσανεξία γλυκόζης είναι συμβατή με την προυπόθεσιν ότι η καταστολή αναπαραγωγής πλασμίνης είναι δυνατόν να αυξήσει την πρόσοδον της αθηροσκληρώσεως εις τὰ άτομα αυτά. (35). Η ιδία ομάδα ερευνητών κατά την παρακολούθησην 5201 ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών (>65 ετών), οι 146 ενεφάνισαν έμφραγμα μυοκαρδίου εντός 2,4 ετών. Διεπίστωσαν ότι δεν υπήρξαν διαφορές δια κίνδυνον λόγω φύλου ή παρουσίας υποκλινικής μορφής νόσου. Το D-dimer και το συμπλήρωμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης, αλλά όχι ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου-1, ήσαν εις θέσιν να προβλέψουν την έλευσιν εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άνδρες και γυναικές άνω των 65 ετών.(36)

Η διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου ημπορεί να είναι πλέον δύσκολος εις τους ηλικιωμένους, διότι η συχνότης της διαγνωσμένης νόσου αφορά μόνον 1/3 έως 1/2 της επίπτωσης της δια βιοψίας αποδεδειγμένης σημαντικής αθηροσκληρώσεως. Η έλλειψης της κλασσικής συμπτωματολογίας ημπορεί να συσχετίζεται με την μειωμένη φυσική δραστηριότητα των ηλικιωμένων μέχρι του σημείου ώστε τα ισχαιμικά συμπτώματα να απουσιάζουν. Επιπλέον η

Καρδιαγγειακό σύστημα εις τον γηράσκοντα άνδρα

δύσπνοια παρά ο πόνος δύναται να είναι πλέον εμφανές χαρακτηριστικόν της κλινικής εικόνος της στηθόγχης και του εμφράγματος, πιθανώς λόγω των μεταβολών, που συσχετίζονται με την ηλικίαν εις την συμπεριφοράν του μυοκαρδίου και περικαρδίου και της διαστολικής χαλάσσως. Η φυσική εξέτασης είναι περιορισμένης χρησιμότητος δια την διάγνωσιν της στεφανιαίας νόσου. Πρέπει εν τούτοις να τονισθεί ότι τα παροδικά χαρακτηριστικά που συνοδεύουν την οξεία ισχαιμίαν (π.χ. S4, ανάστροφος διχασμός S2, συστολικό φύσημα λόγω μιτροειδικής ανεπαρκείας) συχνάκις είναι παρόντα εις τους ηλικιωμένους, ακόμη και εν απουσίᾳ ισχαιμίας. Λόγω των απύπων εκδηλώσεων και της ποικιλίας των συμπτωμάτων, χρειάζεται υψηλός δείκτης υποψίας δια την παρουσίαν οξείς εμφράγματος μυοκαρδίου εις τους ηλικιωμένους, που έχουν ανεξήγητον οξείαν μεταβολήν της φυσικής καταστάσεως των. Η δοκιμασία κοπώσεως και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου είναι χρήσιμα δια την διάγνωσιν της στεφανιαίας νόσου εις ηλικιωμένους. Οι Sesso και συν. (1998) εύρον ότι μετοξύ ηλικιωμένων η συμπτωματική πτώσις, η οποία εμετρήθη με τρεις βαθμίδες πτώσεως ημπορεί να συσχετίσθει με κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. (37) Οι δε Buero και συν (1998) διεπίστωσαν ότι σε ασθενείς με οξύ κατώτερο έμφρογμα μυοκαρδίου, η συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας ηδύνανε τον κίνδυνο θνητότητος εις τους ηλικιωμένους, ενώ δεν έχει σημαντικήν επίδρασιν εις τα νέα άτομα. (38)

Αρρυθμίες

Εις την μεγάλην ηλικίαν λόγω της υψηλής επιπτώσεως της υπερτάσεως και της στεφανιαίας νόσου, οι αρρυθμίες είναι συχνότερες και συνοδεύονται συχνότερον με αιμοδυναμικήν επιβάρυνσιν. Οι αρρυθμίες είναι σοβαρότερες εάν υπάρχει νόσος. Ακόμη και επί απουσίας καρδιακής νόσου, η βραδεία και καθυστερημένη πρωτοδιαστολική κλίσις και πλήρωσις, που οφελεται εις την ηλικίαν αυτήν καθ' εαυτήν, ημπορεί να καταλήξει εις μεγαλυτέραν ελάττωσιν της καρδιακής παροχής εις τα ηλικιωμένα άτομα με ταχυαρρυθμία. Οποιαδήποτε ελάττωσις της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πιέσεως ημπορεί να συνοδεύεται με πλέον κριτικές ελαττώσεις της εγκεφαλικής ροής εις τους ηλικιωμένους, λόγω των μειωμένων ανταποκρίσεων των καρδιοαγγειακών αντανακλαστικών εις την υπότασιν, της ηυξημένης πιθανότητος προυπαρχούσης εγκεφαλικής νόσου και της ηυξημένης αγγειακής σκληρίας. (39) Οι Raybaud και συν. (1995) είσι 202 ενδονοσοκομειακούς ασθενείς ($> \bar{\eta} = 70$ ετών) διεπίστωσαν 84.2% υπερκοιλιακές αρρυθμίες (51,4% κολπική μαρμαρυγή, 15,3% κολπικός πτερυγισμός, 12,9% εστιακή κολπική ταχυκαρδία, 4,5% κομβική ταχυκαρδία) και 15,8% κοιλιακές αρρυθμίες (12 επιμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες, 4 torsades de pointes και 1 κοιλιακή μαρμαρυγή). Οι κύριες επιπλοκές των

αρρυθμιών ήσαν καρδιακή ανεπάρκεια (52.4%) νευρολογικές επιπλοκές (37.4%) και στηθόγχη (18.6%). Η αιτιολογία των κοιλιακών αρρυθμιών ήτο κυρίως ιατρογενής (50%) και ισχαιμική (21.8%), ενώ η αιτιολογία των υπερκοιλιακών ήτον ποικιλή (14.7% ιδιοπαθής). Εις το ήμιου των ασθενών έγινε επιστροφή εις τον φλεβοκομβικό ρυθμόν. Τοποθέτησις μονίμου βηματοδότου έγινε εις ποσοστό 10,8% των περιπτώσεων. Η νοσοκομειακή θνητότης ήτο 4.9%. (40) Οι Mayuga και συν. (1996) διεπίστωσαν ότι εις υγή άτομα ηλικίας 20-90 ετών, που υπεβλήθησαν εις μεγίστην δοκιμασίαν κοπώσεως το μεγαλύτερον πάχος του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος και η ηυξημένη μάζα συναδεύοντο με εμφάνισιν κοιλιακών εκτάκτων συστολών λόγω της ασκήσεως, αλλά δεν ήσαν εις θέσιν να προβλέψουν την εμφάνισιν των, εφ' όσον ληφθή υπ' όψιν η ισχυρά επιδρασις της ηλικίας. Η συσχέτιση μεταξύ πολυεστιακών κοιλιακών εκτάκτων συστολών προκαλούμενων υπό της ασκήσεως και αριστεράς κολπικής διαστάσεως είναι δυνατόν να γίνεται μέσω υψηλοτέρας αριστεράς τελοδιαστολικής πτίσεως και όγκου κατά την άσκησιν απόμων με μεγάλου μεγέθους αριστερόν κόλπον. (41) Η ίδια ερευνητική ομάδα εις τον ίδιον πληθυσμόν που υπεβλήθησαν εις μεγίστην δοκιμασίαν κοπώσεως, διεπίστωσαν ότι οι δια της ασκήσεως προκληθείσες υπερκοιλιακές αρρυθμίες συναδεύοντο υπό μεγαλυτέρας αριστεράς κοιλιακής υπερτροφίας, λητατωμένης διαστολικής λειτουργικότητος, λητατωμένης ικανότητος προς άσκησιν και ηυξημένης αρτηριακής πτίσεως κατά την άσκησην. Εν τούτοις ουδεμία εκ των παραμέτρων αυτών είχε προβλεπτικήν ικανότητα δια την εμφάνισιν των υπερκοιλιακών αρρυθμιών κατά την κόπωσιν εκτός της ισχυράς επιδράσεως της ηλικίας. (42) Εις τους ηλικιωμένους η διάγνωσις των αρρυθμιών πρέπει να αναζητείται με υψηλόν δείκτην υποψίας εάν υπάρχουν συμπτώματα που σχετίζονται με παροδική εγκεφαλική ισχαιμία, στηθόγχη, καρδιακή ανεπάρκεια ή μεταβολές διανοητικής συμπεριφοράς. Η εξέταση Holter είναι χρήσιμος. Πρέπει να αναζητηθούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερβολική χορήγησης δακτυλίτιδος, υπερθυρεοειδισμός, αναιμία πνευμονική εμβολή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία είναι συχνότερα εις ηλικιωμένους. Η ειδική θεραπεία δια την αρρυθμίαν εξαρτάται από την βαρύτητα των συνοδών συμπτωμάτων, την παρουσίαν και τον τύπον της υποκειμένης νόσου, και την αναγνώρισην των μεταβολών της φαρμακοκινητικής των αντανακλαστικών φαρμάκων.

Βραδυαρρυθμίες

Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία είναι συχνή εις τους ηλικιωμένους με ή χωρίς καρδιακή νόσο. Είναι δυνατόν να συσχετίζεται με ιστολογικές μεταβολές της ηλικίας εις τον φλεβόκομβον, υπερευαισθησία του αντανακλαστικού του

καρωτιδικού κόλπου, ή φάρμακα (δακτυλίτις, αισβέστιον, β-αναστολείς, αντιυπερτασικά). Εάν υπάρχουν συμπτώματα θα πρέπει να προσδιορισθεί η σχέσης των με την βραδυαρρυθμίαν εφ' όσον συχνά υπάρχουν άλλα αίτια νευρολογικών συμπτωμάτων εις τους ηλικιωμένους. Μακράς διαρκείας εξέτασης Holter είναι πολύ χρήσιμος. Εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός, άμεσος θεραπεία εξαρτάται από τον βαθμόν της αιμοδυναμικής επιβαρύνσεως. Επείγουσες προσωρινές αντιμετωπίσεις συμπεριλαμβάνουν την χορήγησην ατροπίνης και ισοπροτερενόλης και την τοποθέτησην προσωρινού βηματοδότου. Είναι δυνατόν να χρειασθεί μόνιμος τοποθέτησης βηματοδότου. Φυσιολογική βηματοδότησης, που επιτρέπει την εν σειρά λειτουργία των κόλπων και των κοιλιών είναι ιδιαιτέρως χρήσιμος εις τους ηλικιωμένους λόγω της ηυξημένης εξαρτήσεως των από την τελοδιαστολικήν πλήρωσιν και την κολπική συστολήν. Οι Brady και συν. (1997) εύρουν ότι η δύο κοιλοτήτων βηματοδότησης και ιδιαιτέρως η DDD βηματοδότησης βελτιώνει την επιβίωσιν των ηλικιωμένων ασθενών άνευ προυπαρχούσης καρδιακής ανεπάρκειας. Εν αντιθέσει προς την βροχείαν αιμοδυναμικήν βελτίωσιν που παρατηρείται εις επιλεγμένους αισθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η δύο κοιλοτήτων βηματοδότησης των ηλικιωμένων με καρδιακή ανεπάρκεια, βηματοδοτηθέντων δια συνήθεις ενδείξεις, δεν συνοδεύεται από βελτίωσην της επιβίωσεως εν συγκρίσει με την κοιλιακή βηματοδότησην. (43)

Βαλβιδική καρδιακή νόσος

Η διάγνωσης της βαλβιδικής καρδιακής νόσου εις τους ηλικιωμένους συχνά αποκρύπτεται υπό αιθώνων συστολικών φυσημάτων, μεταβολών του S2 και ηυξημένης σκληρίας των κεντρικών αρτηριών, όλων σχετιζόμενων με την ηλικίαν.

Αορτική στένωσης: Εις σημαντικού βαθμού αορτικήν στένωσην η σκληρία των κεντρικών αρτηριών ημπορεί να εμποδίσει την εμφάνισην του βραδέως αναιρότου κύματος και της μικράς διαφορικής πιέσεως, που άλλως παρατηρείται. Τα άλλα ευρήματα, (παρουσία καθυστερημένης εντάσεως συστολικού φυσήματος, ηλεκτροκαρδιογραφική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, υπερηχοκαρδιογραφική διαπίστωση στενώσεως και αποτιτανώσεως της βαλβίδος) έχουν όλα την σημασίαν των. Η εξέτασης doppler ημπορεί να είναι ιδιαιτέρως χρήσιμος δια την εκτίμησην της βαρύτητος της στενώσεως. (44) Οι Ilinanainen και συν (1996) σε ένα δείγμα πληθυσμού 501 ατόμων ηλικίας 75 έως 86 ετών απεκάλυψαν δια της μεθόδου Doppler υπερηχοκαρδιογραφίας, μετρίον ή βαρείαν βαλβιδικήν αορτικήν στένωσην σε ποσοστόν 3,6% των ανδρών και 8,8% των γυναικών. Η βαρεία αορτική βαλβιδική στένωσης είχεν τετραπλασία σχετική με την ηλικία και φύλον θνητότητα εντός 4 ετών από της διαγνώσεως και η θνητότης ηύξανε

επίσης και με μετρίου βαθμού αλλοιώσεις. Η ηπία αορτική βαλβιδική στένωσης είχε καλήν έκβασην. (45) Οι Villari και συν. (1997) διεπίστωσαν ότι κατά την παρουσίαν παρομοίου βαθμού αορτικής στενώσεως ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών (μέση ηλικία=70 έτη) επαρουσίαζαν βαρυτέρων αριστεράν κοιλιακήν υπερτροφίαν παρά άτομα κάτω των 60 ετών (μέση ηλικία 46 έτη). Επομένως ηλικιωμένα άτομα έχουν μεγαλυτέρου βαθμού επιδείνωσην της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, ενώ η συστολική λειτουργία διατηρείται. Ούτως υπάρχει υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας λόγω υπερφορτίσεως πιέσεως εξαρτωμένης από την ηλικίαν, που εξηγείται υπό της παρατάσεως της υπερφορτίσεως πιέσεως ή υπό της εξαντλήσεως της προσαρμοστικής διαδικασίας εις τους ηλικιωμένους. (46)

Οι συνήθεις αιτίες της αποτιτανώσεως είναι συγγενής διγλώχιν βαλβίς και σε άτομα άνω των 75 ετών εκφυλιστική αποτιτάνωσης. Αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδος πρέπει να συσταθεί με τας συνήθεις ενδείξεις (π.χ. συγκοπτικά επεισόδια, στηθάγχη και καρδιακή ανεπάρκεια) και συνοδεύεται υπό χαμηλής θνητότητος με καλά αποτελέσματα όσον αφορά την ποιότητα ζωής. Η αορτική βαλβιδοπλαστική έχει περιορισμένα αποτελέσματα και ημπορεί να θεωρηθεί μόνον εάν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις δια χειρουργική θεραπεία. (47)

Αορτική ανεπάρκεια: Η διάγνωσης της αορτικής ανεπάρκειας δεν είναι δυσκολοτέρα εις τους ηλικιωμένους, αλλά ο χρόνος της αντικαταστάσεως της βαλβίδος ημπορεί να είναι, λόγω του ότι η πορεία της νόσου είναι συχνά καλή. Χειρουργική θεραπεία συνήθως συνιστάται μόνον δι' εκείνους τους αισθενείς, που συνεχίζουν να έχουν συμπτώματα παρά την συντηρητική θεραπείαν. (47)

Στένωσης μιτροειδούς: Αυτή οφείλεται συνήθως εις ρευματική νόσον, ενώ η ανεπάρκεια ημπορεί να οφείλεται και εις αποτιτάνωσιν του μιτροειδικού δακτυλίου, πρόπτωσιν μιτροειδούς (ενίστε με ενδοκαρδίτιδα) και ισχαιμική δυσλειτουργία θηλεοειδούς μυός. Η επιβίωσις είναι σημαντικώς βραχυτέρα επί παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα της εγχειρήσεως της μιτροειδούς βαλβίδος είναι ικανοποιητικά. Η βαλβιδοπλαστική της μιτροειδούς βαλβίδος εις τους ηλικιωμένους με βαρείαν αποτιτάνωσην των γλωχίνων, συνοδεύεται υπό ελαφρώς υψηλοτέρας νοσηρότητος και θνητότητος εν συγκρίσει με τους νεωτέρους αισθενείς με βαλβίδες άνευ αποτιτανώσεως και άνευ υποβαλβιδικής στενώσεως. (47)

Υπέρτασης

Η επίπτωση της υπέρτασης (αρτηριακή πίεσης >160/90 mmHg) είναι 30% εις τους ηλικιωμένους άνδρες,

Καρδιαγγειακό σύστημα εις τον γηράσκοντα άνδρα

ενώ ένα επιπλέον ποσοστόν 10-15% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιωμένων έχουν συστολική υπέρτασην (συστολική πίεσης >160 mmHg και διαστολική πίεσης <90 mmHg) (48). Οι Galarza και συν. (1997) εις την μελέτην των, η οποία συμπεριέλθει 10462 υπέρτασικά άτομα με μεγάλο εύρος ηλικίας, έδειξαν ότι η ταυτόχρονος επιδείνωσης των αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής-ελαστικότητος, συσχετίζονται με την γήρανση σε διαφορετικούς τύπους υπέρτασεως. Το μέγεθος των μεταβολών αυτών με αντικρουόμενες επιδράσεις επί της συστολικής αρτηριακής υπέρτασεως αλλά επιπλέον επιδράσεις επί της διαστολικής αρτηριακής πίεσεως, υπαινίσσεται ότι ο αιμοδυναμικός μηχανισμός θα ήτο δυνατόν να προσδιορίσῃ την μετάβασην της επικρατούσης διαστολικής υπέρτασεως προς τον συστολικόν τύπον υπέρτασεως με την ηλικίαν. Επίσης τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ του ότι η συστολική αρτηριακή πίεσης, και όχι η διαστολική αρτηριακή πίεσης, είναι υπεύθυνος δείκτης των υποκειμένων αιμοδυναμικών ανωμαλιών (υψηλή αντίστασης και χαμηλή αρτηριακή ελαστικότης) εις τους ηλικιωμένους. (49) Οι Kamide και συν. (1997), επί 44 ασθενών εύρον ότι η γήρανσης ελαττώνει την ευαισθησίαν εις την ινσουλίνην αικόμη και σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρτασην και ότι η αντίστασης εις την ινσουλίνην δεν επηρεάζει την πρόδον της καρδιακής υπέρτροφίας και αθηροσκληρώσεως εις τους ηλικιωμένους με ιδιοπαθή υπέρτασην. Η θεραπεία, είναι αποτελεσματική αικόμη και εάν πρόκειται περί ηπίας διαστολικής υπέρτασεως. (50) Οι Curb και συν. (1985) έδειξαν ότι δια της θεραπείας επιτυγχάνεται ελάττωσης της θνησιμότητος από 17 έως 38% και των καρδιοαγγειών επεισοδίων έως και 45%.(51) Κατά τον O'Rourke (1994) συζητείται η αποτελεσματικότης της θεραπείας δια την μεμονωμένην συστολική υπέρτασην, η οποία χαρακτηρίζεται υπό αρτηριακής σκληρίας. Αύτη αυξάνει με την ηλικίαν και αφορά κυρίως την θωρακική αορτήν και τις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες. Τα φάρμακα, τα οποία διαστέλλουν τις μικρές περιφερικές αρτηρίες και επομένως ελαττώνουν την ανακλασην των κυμάτων (νιτρώδη, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές ασβεστίου) ελαττώνουν την επαύξησην της πίεσεως της ανιούσης αορτής κατά την συστολήν, συχνάκις άνευ αναλόγου ελαττώσεως της συστολικής πίεσεως της βραχιονίου ή της κερκιδικής αρτηρίας. Τα φάρμακα αυτά είναι πλέον αποτελεσματικά δια την συστολικήν αρτηριακήν υπέρτασην από ότι οι βήτα - αναστολείς και τα διουρητικά. (52) Επειδή η συστολική αρτηριακή πίεσης είναι ο καλύτερος διακριτικός δείκτης κινδύνου δια άτομα άνω των 45 ετών και είναι δυνατόν να ελεγχθεί αποτελεσματικώς με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται θεραπεία των ηλικιωμένων με μεμονωμένην συστολικήν αρτηριακήν υπέρτασην. (53) Τα νιτρώδη ελαττώνουν την διαφορικήν πίεσιν περισσότερον από την μέσην αρτηριακήν πίεσιν και συνιστώνται δια την θεραπείαν της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής πίεσεως. Η μη

ελάττωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσεως, δυνατόν να επιτρέπει την διατήρησην της στεφανιάίας αιματώσεως. Η ελάττωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσεως με ασύμμετρον δοσολογίαν (δινιτρικός ισοσορβίτης 20 mg δις ημερησίων) ως εδόθη εις την μελέτην των Starmans-Kool και συν. (1998) δεν επέφεραν σαφή πτώσην της διαφορικής πίεσεως κατά την νύκτα. Συζητείται δε, εάν εις την μεμονωμένην συστολικήν υπέρτασην, χρειάζεται επιπλέον ελάττωσης της νυκτερινής αρτηριακής πίεσεως, εκτός της αυτομάτου ελαττώσεως.(54) Φαίνεται ότι τα νιτρώδη δρουν ειδικώς επί των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής υπέρτασεως των ηλικιωμένων. Μεταβολές εις την ανακλωμένην ταχύτητα κύματος φαίνεται να προκαλούν σημαντικήν πτώσην της συστολικής αρτηριακής πίεσεως εις τους ηλικιωμένους. (55) Οι θειαζίδες έχουν χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία εις όλες τις μελέτες, που έχουν δείξει ελάττωσην της θνησιμότητος και νοσηρότητος. Εν τούτοις υπάρχουν ανησυχίες δια την πιθανότητα αυξήσεως άλλων καρδιοαγγειακών παραγόντων κινδύνου και πιθανώς της θνησιμότητος σε ασθενείς με οριακές ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες. Οι βήτα αναστολείς είναι ολιγότερον αποτελεσματικοί εις τους ηλικιωμένους απ' ότι εις τους νέους υπέρτασικούς. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης φαίνεται να ταιριάζουν εις τους ηλικιωμένους. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου έχουν την δυνατότητα του αποτελεσματικού ελέγχου της αρτηριακής πίεσεως είτε μεμονωμένως είτε εν συνδιασμώ και επιπτοσθέτως ελαττώνουν την υπέρτροφίαν της αριστεράς κοιλίας. (56) Οι Conlin συν. (1998) εδοκίμασαν ανταγωνιστήν της αγγειοτενσίνης II μεμονωμένως ή εν συνδυασμώ με υδροχλωροθειαζίδη και διεπίστωσαν ότι η αγωγή αυτή έχει την ίδιαν αποτελεσματικότητα με την νιφεδιπίνη GITS με καλυτέραν ανοχήν και μικροτέρα συχνότητα οιδήματος κάτω άκρων. (57) Οι Lsuukinep και συν. (1999) εις την εργασίαν των εις 833 άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών, διεπίστωσαν ότι διαστολική ορθοστατική πίεσης 1 λεπτού και η συστολική ορθοστατική πίεσης 3 λεπτών μετά την ορθίαν θέσιν, προδικάζει αγγειακόν θάνατον εις τους ηλικιωμένους. Προειδοποιούν δε, όταν συνταγογραφούνται αγγειοδιασταλτικά και φάρμακα ελαττώσεως του όγκου ότι χρειάζεται προσοχή δια τους ηλικιωμένους με διαστολική υπότασην 1 λεπτού μετά την ορθίαν θέσιν. Η κατάλληλος αγωγή της υπέρτασεως ημπτορεί να είναι ο καλύτερος τρόπος αντιμετωπίσεως των διαφορετικών τύπων ορθοστατικής υπότασεως με δυσμενή αγγειακήν πρόγνωσιν. (58)

Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας

Η μάζα της αριστεράς κοιλίας αυξάνεται προοδευτικώς καθ' όλην την διάρκειαν της ζωής και φθάνει το μεγαλύτερον μέγεθος εις το γήρας. Εις τους ηλικιωμένους με

φυσιολογικήν πίεσιν η υπερτροφία της αιστεράς κοιλίας (YAK) οφείλεται κυρίως εις εκφυλιστικήν διαδικασίαν του συνδετικού ιστού. Εις τους υπερτασικούς ασθενείς, η YAK οφείλεται εις την αύξησην της μυϊκής μάζης και εις ινώδη ιστόν. (59) Η YAK υπερηχοκαρδιογραφικώς ανευρίσκεται εις προσοστόν έως 50% των ηλικιωμένων με υπέρτασιν και είναι ανεξάρτητος παράγων δια την ανάπτυξην της στεφανιαίας νόσου, έχει δε ανακοινωθεί πολλαπλασία σύξησης αναπτύξεως στεφανιαίας νόσου εις τους ηλικιωμένους υπερτασικούς με σημαντικού βαθμού YAK (60) Οι Kahn και συν. (1996) επόνισαν ότι η ηυξημένη επίπτωσις και η ηλεκτροκαρδιογραφική παρουσία YAK, ανεξαρτήτως αιτιολογίας συνοδεύεται υπό κακής προγνώσεως εις τους ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες. (61) Οι Gardin και συν (1995) διεπιστώσαν ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας ήτο σημαντικώς μεγαλυτέρα εις τους άνδρες από ότι εις τις γυναίκες και εις δύος ασθενείς είχον κλινικόν έκδηλον στεφανιαίαν νόσου συγκριτικώς με εκείνους άνευ εκδήλου στεφανιαίας νόσου και άνευ υπερτάσεως. Το κλάσμα εξωθήσεως και οι περιοχικές ανωμαλίες της κινητικότητος του τοιχώματος ήσαν συχνότερες εις τους άνδρες παρά εις τις γυναίκες. (62) Κατά τους Schulman και συν. (1990) οι ανταγωνιστές του ασβεστίου έχουν καλυτέραν δυνατότητα υποστροφής της υπερτροφίας απ' ότι οι βήτα-αναστολείς. Επί πλέον η υποστροφή συνωδεύετο με αύξησην του ρυθμού της τελικής διαστολικής πληρώσεως και δεν επηρέαζεν αρνητικώς την καρδιακήν παροχήν ή το κλάσμα εξωθήσεως κατά την ηρεμίαν ή την ηπίαν κόπωσιν. (63) Εξ όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου φαίνεται να είναι πλέον αποτελεσματικά δια την ελάττωσιν της αριστεράς κοιλιακής μάζης. Τα φάρμακα αυτά πιθανόν να συμμετέχουν εις την μεταβολήν της δομής της καρδιάς, όχι μόνον εις την υπέρτασιν, αλλά επίσης και εις ασθενείς με συνδυασμόν ηπίας υπερτάσεως και υπερτροφίας σχετικής με την ηλικίαν. Κατά τους Du Cailar και συν. (1998) η γήρανσις ημιπορεί να είναι παράγων αντιστάσεως εις την ελάττωσιν της μάζης της αριστεράς κοιλίας με θεραπεία και συνιστούν να γίνεται πρώιμος διαπίστωσις και θεραπεία της υπερτάσεως. (64)

Καρδιακή ανεπάρκεια

Μεγάλη αναλογία των ασθενών με χρονίαν καρδιακήν ανεπάρκειαν είναι ηλικιωμένοι. Εις τας ΗΠΑ περισσότεροι από 75% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι άτομα άνω των 65 ετών και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κυρία αιτία νοσοκομειακής νοσηλεύσις των ηλικιωμένων. Περίπου 50% των ηλικιωμένων με χρονία καρδιακή ανεπάρκεια είναι δυνατόν να έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία. Εις τας περισσότερας περιπτώσεις, η καρδιακή

ανεπάρκεια φαίνεται να οφείλεται εις διαστολικήν δυσλειτουργίαν, δια την οποίαν θα είναι πολύτιμοι μια απλή διαγνωστική δοκιμασία και μια καλώς εμπεριστατωμένη θεραπεία. (65) Είναι καλόν να γίνει διάκριση μεταξύ συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας δια να επιτευχθεί η αρίστη θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Εις την οξείαν φάσιν, η επιβάρυνσις όγκου απαιτεί τοχεία δράσιν, συνιστώνται δε διουρητικά και αντιμετώπισης του προκλητικού αιτιολογικού παρόγοντος. Εις χρονίας καταστάσεις η δίαιτα και ο τρόπος ζωής παιζουν σημαντικό ρόλο, και συνιστώνται ελάττωσις άλατος και τακτικές ασκήσεις. Τα φάρμακα και ιδιαιτέρως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου έχουν ευρεθεί αποτελεσματικά. Η φυσική αποκατάστασης και τα δευτεροπαθή προληπτικά μέτρα είναι οι μόνες επιβεβαιωμένες μέθοδοι βελτιώσεως της ζωής. (66)

Βιβλιογραφία

- Schulman SP:** Cardiovascular consequences of the aging process, *Cardiol Clin* 1999 Feb; (1):35-49, viii
- Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P:** Gender difference and aging: effects on the human heart, *J Am Coll Cardiol* 1995 Oct; 26(4):1068-79
- Zs-Nary I:** The membrane hypothesis of aging: its relevance to recent progress in genetic research, *J Mol Med* 1997 Oct; 75(10): 703-14
- Kirkwood TB, Kowald A:** Network theory of aging, *Exp Gerontol* 1997 Jul-Oct;32(4-5):395-9
- McCann SM, Licino J, Wong ML, Yu WH, Karanth S, Rettori V:** The nitric oxide hypothesis of aging:, *Exp Gerontol* 1998 Nov-Dec; 33(7-8):813-26
- Xu a, Narayanan N:** Effects of aging on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-cycling proteins and their phosphorylation in rat myocardium, *Am J Physiol* 1998, Dec;275(6Pt 2):H2087-94
- Maciel I M Z, Polikar, R, Poher D, et al:** Age-induced decreases in the messenger RNA coding for the sarcoplasmic reticulum Ca++-ATPase of the rat heart, *Circ Res* 67:230, 1990
- Leblanc N, Chartier D, Gosselin H, Rouleau JL:** Age and gender differences in excitation-contraction coupling of the rat ventricle, *J Physiol (London)* 1998 Sep 1;511 (Pt2):533-8
- Forman DE, Cittadini A, Azhar G, Douglas PS, Wei JY:** Cardiac morphology and function in senescent rats: gender - related differences, *J Am Coll Cardiol* 1997 Dec;30(7):1872-7
- Boucher F, Tanguy S, Besse S, Tresallet N, Favier A, de Leiris J:** Age-dependent changes in myocardial susceptibility to zero flow ischaemia and reperfusion in isolated perfused rat hearts: relation to antioxidant status, *Mech Ageing Dev* 1998 Jul 15;103(3):301-16
- American College of Sports Medicine Position Stand.** Exercise and physical activity for older adults, *Med Sci Sports Exerc* 1998 Jun;30(6):992-1008
- Spina RJ, Turner MJ, Ehsani AA:** Beta-adrenergic-mediated improvement in left ventricular function by exercise training in older men, *Am J Physiol* 1998 Feb;274(2Pt 2):H397-404(19-20)
- Roth DA, White CD, Podolin DA, Mazzeo RS:** Alterations in myocardial signal transduction due to aging and chronic dynamic exercise, *J Appl Physiol* 1998 Jan;84(1):177-84

Καρδιαγγειακό σύστημα εις τον γηράσκοντα άνδρα

14. Levy WC, Crqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR: Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men Am J Cardiol 1998 Nov 15;82(10):1236-41
15. Wandt B, Bojo L, Hatle L, Wranne B: Left ventricular contraction pattern changes with age in normal adults, J Am Jour Echocardiogr 1998, Sep;11(9):857-63
16. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NS, Lakatta EG, Weisfeldt ML: Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. Circulation, 1977;56(2):273-8
17. Avolio AP, Fa-Quan d, Wei-Qiang L et al: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban adult aging population. Circulation 71:202, 1985
18. Bonow RO, Vitale DF Bacharach SL et al: Effects of aging on asynchronous left ventricular function and global ventricular filling in normal human subjects, J Am Coll Cardiol 11:50, 1988
19. Slotwiner DJ, Devereux RB, Schwartz JE, Pichering TG, de Simone G, Ganau A, Saba PS, Roman MJ: Relation of age to left ventricular function in clinically normal adults, Am J Cardiol 1998 Sep 1;82(5):621-6
20. Gardin JM, Arnold AM, Bild DE, Smith VE, Lima JA, Klopstein HS, Kitzman DW: Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study, Am J Cardiol 1998 Aug 1;82(3):345-51
21. Hagberg JM, Allen W K, Seals D R, et al: An hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise, J Appl Physiol 58:2041, 1985
22. Fleg JL, Tzankoff SP, and Lakatta EG: Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males, J Appl Physiol 59:1033, 1985
23. Turner MJ, Mier CM, Spina RJ, Ehsani AA: Effect of age and gender on cardiovascular responses to phenylephrine, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999 Jan;54(1):M17-24
24. Nomura M, Nada T, Kondo Y, Yukinaka M, Ito S, Nakaya Y: Age-related changes of electrocardiographic wave, Rinsho Byori 1998 Aug;46(8):761-5
25. Extramiana F, Maison-Blanch P, Badilini F, Pinoteau J, Desco T, Coumel P: Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. J Electrocardiol 1999 Jan; 32(1):33-43
26. Shub C Klein AL, Zachariam PK, Bailey KR, Jajik AJ: Determination of left ventricular mass by echocardiography in a normal population: effect of age and sex in addition to body size. Mayo Clin Proc 94 Mar; 69(3):205-11)
27. Vasan RS, Larson MG, Levy D: Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart study. Circulation 95;91(3):734-40.)
28. Klein A, Adballa I, Murray RD, Lee JCh, Vandervoort P, Thomas JD, Appleton P Chr Tajik AJ: Age independence of the difference in duration of pulmonary venous atrial reversal flow and transmural A-wave flow in normal subjects. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:458-65
29. Lindstrom L, Wranne B: Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: a new window to assessment of diastolic function, Clin Physiol 1999 Jan;19(1):1-10)
30. Sakata K, Kashiro S, Hirata S, Yanagisawa A, Ishikawa K: Prognostic value of Doppler transmural flow velocity patterns in acute myocardial infarction, Am J Cardiol 1997 May;79(9):1165-9
31. World Health Organization: World Health Statistics Annual, Geneva, 1979.
32. Benfante R, Reed D, Frank J: Do coronary heart disease risk factors measured in the elderly have the same predictive roles also in the middle aged. Comparisons of relative and attributable risks. Ann Epidemiol 1992 May;2(3):273-82)
33. Tate RB, Manfreda J, Cuddy TE: The effect of age on risk factors for ischaemic heart disease: the Manitoba Follow-Up Study, 1948-1993, Ann Epidemiol 1998, Oct;8(7):414-21
34. Jousilahti P, Virtanen E, Tuomilehto J, Puska P: Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation 1999 Mar;99(9):1165-72
35. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Rodriguez B, Boineau R, Kuller LH, Tracy RP: Relationship o plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Mar, 19(3):499-504.
36. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, Tracy RP: Fibronolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Mar;19(3):493-8
37. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D: Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. Am J Cardiol 1998 Oct, 1;82(7):851-6)
38. Bueno H, Lopez-Plopy R, Perez-David E, Garcia-Garcia J, Lopez-Sendon JL, Delcan JL: Combined effect of age and right ventricular involvement on acute inferior myocardial infarction prognosis, Circulation 1998 Oct 27;98(17):1714-20
39. Fleg JL and Kennedy HL:Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: Detection by 24 hour ambulatory electrocardiography, Chest 81:302, 1982
40. Raybaud F, Camous JP, Tibi T, Baudouy M, Morand P: Severe arrhythmia in the elderly: a prospective hospital study, Arch Mal Coer Vaiss 1995 Jan;88(1):27-33
41. Mayuga R, Arrington CT, O'Connor FC, Fleg JL: Why do exercise-induced ventricular arrhythmias increase with age? Role of M-mode echocardiographic aging changes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1996 Jan;51(1):M23-8
42. O'Connor FC, Mayuga R, Arrington CT, Fleg JL: Do echocardiographic changes explain the age-associated increase in exercise-induced supraventricular arrhythmias? Aging (Milano) 1997 Feb-Apr;9(1-2):120-6
43. Brady PA, Shen WK, Neubauer SA, Hammill SC, Hodge DO, Hayes DL: Pacing mode and longterm survival in elderly patients with congestive with congestive heart failure: 1980-1985, J Intev Card electrophysiol 1997 Nov; 1(3):193-201
44. Berger N, Berdoff RL, Gallerstein PE and Goldberg E: Evaluation of aortic stenosis by continuous wave Doppler ultrasound, J Am Coll Cardiology, 3:150, 1984
45. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J, Jupari M: Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly, Am J Cardiol 1996 Jul 1;78(1):97-101
46. Villari B, Vassali G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM: Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy, J Am Coll Cardiol 1997 Jan;29(1):181-6
47. Hochberg MS, Morrow AG, Michaelis LL et al: Aortic valve replacement in the elderly. Encouraging postoperative clinical haemodynamic results, Arch Surg, 112:1475, 1977
48. Jamieson WRE, Dooner J, Munro al et al: Detection and treatment of hypertension in older individuals, A review of 320 consecutive cases, Circulation, 64(Suppl.II):177,1981

49. Galarza CR, Alfie J, Waisman gd, Mayorga LM, Camera LA, del Rio M, Vasvari F, Limansky R, Farias J, Tessler J, Camera MI: Diastolic pressure underestimates age-related hemodynamic impairment, Hypertension 1997 Oct;30(4):809-16
50. Kamide K, Rakugi H, Nagano M, Nkano N, Ohishi M, Higaji J, Ogihara T: Influence of aging on progression of cardiovascular complications associated with insulin resistance in patients with essential hypertension, Hypertens Res 1997 Jun;20(2):127-32
51. Curb JD, Borhani NO, Schnaper H et al: Detection and treatment of hypertension in older individuals, Am J Epidemiology, 121:371, 1985
52. O'Rourke M Arterial stiffening and vascular/ventricular interaction J Hum Hypertens 1994 Sep;8 Suppl 1:S9-15)
53. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al: Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): Antihypertensive efficacy of chlorothalidone, Am J Cardiol 56:913, 1985
54. Starmans-Kool MJ, Kleinjans HA, Lustermans FA, Kragten JA, Breed JG, Van Bortel LM: Treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension with isosorbide dinitrate in an asymmetric dosing schedule, J Hum Hypertens 1998 Aug;12(8):557-61
55. Van Bortel LM, Spek JJ: Influence of aging on arterial compliance, J Hum Hypertens 1998 Sep;12(9):583-6)
56. Dunn FG, Olgman W, Ventura HO et al: Enalapril improves systemic and renal haemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension, Am J Cardiol, 53:105, 1985
57. Conlin PR, Elkins M, Liss C, Vrinenak AJ, Barr E, Edelman JM: A study of losartan, alone or with hydrochlorothiazide vs nifedipine GITS in elderly patients with diastolic hypertension, J Hum Hyperens 1998 Oct;12(10):693-9
58. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SI: Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons, Arch Intern Med 1999 Feb 8;159(3):273-80
59. Grodzinski T, Messeri FH: The heart in the hypertensive elderly, J Hum Hypertens 1998, Sep;12(9):593-7
60. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort, Ann Intern Med 110:101, 1989
61. Hahn S, Frishman WH, Weissman S, Ooi WL, Aronson M: Left ventricular hypertrophy on electrocardiogram: prognostic implications from a 10-year cohort study of older subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study, J Am Geriatr 1996 May;44(5):524-9
62. Gardin JM, Siscovich K, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klophestein HS, Bommer WJ, Fried L, O'Leary D, Manolio TA: Sex, age and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study, Circulation 1995 Mar 15;91(6):1739-48
63. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC et al: The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly hypertensive patients, J Engl J Med 322:1350, 1990
64. Du Cailar G, Ribstein J, Mimran A: Aging and regression of cardiac hypertrophy in the hypertensive patient, Rev Med Interne 1998 Dec;19(12):870-7
65. Fagerberg B: National and international guidelines ignore significant cause of heart failure. Diastolic dysfunction is often the cause of heart failure in the elderly and in women, Lakartidningen 1998, Nov 18;95(47):5305-8
66. Rich MW: Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults, J Am Geriatr Soc 1997 Aug; 45(8):968-74

ΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΥ

Το πρόσφατα εκδοθέν βιβλίο του Καθηγητού Ουρολογίας στο Πανεπιστήμιο Πατρών κ. Γ. Μπαρμπαλί με τίτλο "Ανδρολογία" έρχεται να καλύψει το αντικείμενό της με τρόπο σαφή, ευκρινή και επαρκή. Στοιχεία δηλαδή που το καθιστούν εύχρηστο, κατάλληλο και πολύτιμο για τους φοιτητές και τους ειδικευόμενους, και όχι μόνο, ιατρούς.

Η έκδοση αυτή προφανώς κρίθηκε αναγκαία ώστε ο συγγραφέας να επεκταθεί περισσότερο απ' ότι ένα σύγγραμμα που αναφέρεται στην όλη Ουρολογία, δεδομένης της μεγάλης ανάπτυξης των υποειδικοτήτων της και των πολλαπλών γνώσεων που έχουν συσωρευτεί σχετικά.

Η δομή του βιβλίου διαιρείται στα δύο μεγάλα κεφάλαια της στυτικής-σεξουαλικής δυσλειτουργίας και της υπογονιμότητας. Η ανάπτυξη της ύλης είναι σφαιρική τόσον από πλευράς εμβρυολογίας, ανατομίας, φυσιολογίας και διαγνωστικής τακτικής όσον και από θεραπευτικής σκοπιάς όπου ιδιαίτερη έμφαση δίδεται σε νοσήματα που παρά τη σπουδαιότητά τους δεν έχουν την ανάλογη αναφορά γενικότερα όπως π.χ. ο πριαπισμός και η νόσος του Peyronie. Εξ άλλου στο κεφάλαιο της υπογονιμότητας που καλύπτεται διεξοδικά γίνεται ιδιαίτερη μνεία στην ανθεσθιολογία του σπέρματος, τα αντισπερμικά αντισώματα και τον ρόλο τους στην γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων ενώ αναλύονται λεπτομερώς παθολογικές καταστάσεις που η παραμονή τους έχει επίπτωση στη γονιμότητα όπως η κρυψωρχία, οι λοιμώξεις του γενητικού συστήματος, κλπ.

Εν κατακλείδι, το βιβλίο του Καθηγητή κ. Μπαρμπαλί έρχεται να προστεθεί στην σχετικά πτωχή ελληνική βιβλιογραφία στο θέμα της Ανδρολογίας και οπωσδήποτε αποτελεί σημαντικό, αξιόπιστο και επαρκές βοήθημα για τους φοιτητές, τους ειδικευόμενους ιατρούς αλλά και για κάθε ιατρό που θα ανατρέξει για τον εμπλουτισμό των γνώσεων του καθώς και για την επίλυση τυχόν προβλημάτων του στην καθ' ημέρα πράξη.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΣΤΗ ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Περίληψη

Στην παρούσα δημοσίευση επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της επιδημιολογίας, της αιτιοπαθογένειας, της διαγνωστικής προσέγγισης και των προτεινόμενων θεραπευτικών λύσεων για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας.

Λέξεις κλειδών: ανδρική γενετήσια δυσλειτουργία, επιδημιολογία, διάγνωση, θεραπεία.

Summary

The present review outlines data related to the prevalence, physiopathology, diagnostic approach and evaluation of treatment of the erectile dysfunction.

Εισαγωγή

Από το 1980 που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά η ενδοπεική χορήγηση αγγειοδραστικής ουσίας, της παπαβερίνης, από τον Virad, μέχρι σήμερα που διατίθενται από το στόμα παρόμοιες θεραπείες, σημαντικές πρόσοδοι έχουν επιτευχθεί τόσο στην κατανόηση της παθολογιοφυσιολογίας της στύσης και της διαγνωστικής των διαταραχών της όσο και στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Παρ' όλα αυτά δεν έχει επιτευχθεί η πλήρης αιτιολογική προσέγγιση του προβλήματος με αξιόπιστες και κυρίως γενικής απόδοχής εργαστηριακές μεθόδους, έτσι ώστε αρκετά συχνά η εντόπιση του αιτίου να είναι πολύ δύσκολη ή και αδύνατη.

Δημογραφική προσέγγιση

Η δημογραφική προσέγγιση της νοσηρότητας της στυτικής δυσλειτουργίας τόσο στη χώρα μας όσο και στις περισσότερες χώρες διεθνώς, είναι άγνωστη. Οι πλέον αξιόπιστες μετρήσεις προέρχονται από τις ΗΠΑ με κύρια πηγή τη μελέτη MMAS (Massachusetts Male Aging Study, 1994), στην οποία αναφέρθηκε νοσηρότητα 52% στα άτομα ηλικίας 40-70 ετών (3). Ένα χρόνο νωρίτερα, το 1993, το National Institute of Health Conference on Impotence έδωσε ακόμη μεγαλύτερους αριθμούς: 10-20 εκατομμύρια άνδρες με πλήρη ανεπάρκεια και 30 εκατομμύρια άνδρες με μερική ή περιοδική δυσκολία στη στύση.

Η κατά προσέγγιση εκτίμηση για τη χώρα μας, υπολογίζει σε περίπου 400.000 τον αριθμό των ανδρών με πρόβλημα στυτικής λειτουργίας.

Αιτιοπαθογένεια

Σε κάθε διαταραχή στη φυσιολογική οδό πρόκλησης της στύσης προκύπτει στυτική δυσλειτουργία. Συνήθως σ' αυτήν συμμετέχουν περισσότεροι του ενός παράγοντες (4,5,6). Διεθνώς έχει επικρατήσει η διάκριση των αιτίων της στυτικής δυσλειτουργίας σε **οργανικά** αίτια, σε **ψυχογενή** αίτια και σε **μικτά**.

Ως **οργανικές**, ορίζουμε τις διαταραχές που οφείλονται σε ορμονικά, αγγειακά, νευρολογικά αίτια ή αποτελούν ανεπιθύμητη δράση φαρμάκων. Τα πλέον γνωστά οργανικά αίτια της στυτικής δυσλειτουργίας είναι, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και οι περιφερικές νευροπάθειες, ενώ από τα φάρμακα ενοχοποιούνται περισσότερο τα αντιυπερτασικά και τα ηρεμιστικά. Οι ορμονικές διαταραχές σπάνια αποτελούν αίτιο στυτικής δυσλειτουργίας, με πλέον γνωστή την υπερπρολακτιναιμία. Αντίθετα η γήρανση φαίνεται ότι αποτελεί ιδιαίτερα συχνό αίτιο δυσλειτουργίας, της οποίας η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική.

Φυσιοπαθολογία

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 80 η φυσιολογία της στύσης αφορούσε στο ρόλο και στη δράση του συμπαθητικού, του παρασυμπαθητικού και των αγγείων της περιοχής (1,5,7). Στη συνέχεια αναγνωρίστηκε, εκτός του ρόλου των ως ανω συστημάτων, σημαντικός και κυρίαρχος ρόλος σε **νευροενζυμα** που ονομάστηκαν **μη αδρενεργικά, μη χολινεργικά**. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εστιάζεται, από πενταετίας, στην τοπική παραγωγή και δράση του **μονοξειδίου του αζώτου (NO)**, του οποίου ο ρόλος, αν και μη πλήρως ακόμη διευκρινισμένος, φαίνεται να ασκείται κατά την

πρώτη φάση της στύσης. Η σχετική έρευνα οδήγησε στην ανακάλυψη του τρόπου δράσης της σιλδελαφίλης και στη θεραπευτική της εφαρμογή.

Όμως, πολύ λίγα είναι ακόμη σήμερα γνωστά σχετικά με το ρόλο του ΚΝΣ αλλά και την ακριβή συμμετοχή του ορμονικού περιβάλλοντος στη στυτική διαδικασία. Σχετικές έρευνες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη.

Διάγνωση

Η προσπάθεια διαγνωστικής προσέγγισης των προβλημάτων της στύσης ξεκίνησε με τη χρήση των ενδοπεικών ενέσεων που επέτρεπε την καταγραφή της αρτηριακής ροής, της ενδοπεικής πίεσης και της λειτουργίας του φλεβοαποκλειστικού μηχανισμού κατά τη διάρκεια των προκλητών αυτών στύσεων (1,5,10). Για το σκοπό αυτό, στην αρχή χρησιμοποιήθηκαν μικρά Doppler, ενώ στη συνέχεια πιο εξελιγμένα μηχανήματα, όπως οι υπερηχογράφοι με ειδική καταγραφή. Ο Lue σταθεροποίησε κάποιες τιμές σαν φυσιολογικές, όπως την τιμή των 25 εκ./1''.

Σήμερα οι περισσότεροι δέχονται ως φυσιολογική την τιμή των 30 εκ./1'' για την αρτηριακή ροή με δείκτη αντίστασης ίσο ή μικρότερο της μονάδας.

Η μελέτη των νυκτερινών στύσεων που στο παρελθόν γινόταν με επικόλληση γραμματοσήμων, από το 1987 επικράτησε να γίνεται ηλεκτρονικά με συσκευές τύπου Rigiscan, οι οποίες καταγράφουν όλες τις νυκτερινές στύσεις. Η μέθοδος αυτή με την οποία μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την ύπαρξη φυσιολογικών στύσεων διακρίνει επίσης με αξιοπιστία την οργανική από την ψυχογενή διαταραχή στο 98% των περιπτώσεων.

Η νευρολογική μελέτη, είτε με τη μορφή των προκλητών δυναμικών είτε με τη μορφή του SPACE δεν έτυχε ποτέ ευρείας αποδοχής και ομφισβήτηθηκε για τη χρησιμότητά της.

και τον προσδιορισμό λιπιδίων ορού, για την ανίχνευση των ομάδων υψηλού κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση. Ειδική μελέτη συστήνεται μόνο αν ο ίδιος ο άνδρας ζητήσει σαφή διάγνωση του αιτίου ή στα ειδικά ερευνητικά πρωτόκολλα. Η κλινική εντύπωση πάντως, όλων των ασχολουμένων στο χώρο, είναι ότι οι άνδρες τις περισσότερες φορές ζητούν την αιτία για το πρόβλημά τους. Παρά τη σχετική της αξιοπιστία η σημερινή διαγνωστική μεθοδολογία μπορεί να διακρίνει ένα σοβαρό οργανικό πρόβλημα για το οποίο η μόνιμη θεραπεία θα είναι απαραίτητη, από ένα απλό ψυχολογικό πρόβλημα με παροδική διάρκεια. Γιατί, φυσικά είναι τελείως διαφορετικό να θεραπεύεται με βραχυχρόνια αγωγή ένα απλό όγχος αποτυχίας από τη μόνιμη σχετική αγωγή που επιβάλλει ένα οργανικό αίτιο.

Θεραπεία

Μέχρι την πρόσφατη εφαρμογή της σιλδεναφίλης, που αποτέλεσε μια δεύτερη και σημαντικά πιο φιλική θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας καθώς χορηγείται από το στόμα, για 20 χρόνια περίπου, από το 1980 την θεραπεία αποτελούσαν οι ενδοπεικές ενέσεις. Γενικά οι θεραπείες της στυτικής δυσλειτουργίας διαιρίνονται σε:

1. Θεραπείες από το στόμα,
2. Ενδοουρηθρική χρήση αλπροσταδίλης,
3. Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις και
4. Χειρουργική θεραπεία (1,5,10,11,12).

1. Θεραπείες από το στόμα

Μέχρι την ανακάλυψη και εφαρμογή της σιλδεναφίλης η μόνη θεραπεία από το στόμα ήταν η **υοχιμβίνη** και αυτή με αμφίβολα αποτελέσματα, κυρίως δε στις αμιγείς ψυχογενείς περιπτώσεις. Η χρήση ορμονικών σκευασμάτων δεν έτυχε ποτέ ευρείας εφαρμογής, τόσο για τα αμφίβολα αποτελέσματα όσο για τη γνωστή επιφύλαξη από τη σχέση της με τον καρκίνο του προστάτη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η **σιλδεναφίλη** (Viagra), είναι μία ουσία που αναστέλλει την φωσφοδιεστέραση τύπου 5 και έτσι παρεμποδίζει τη διάσπαση του κυκλικού μονονουκλεοτίδιου (GMP), το οποίο αυξάνει την αιμάτωση στα σηραγγώδη σώματα. Η δράση του φαρμάκου αρχίζει 60 περίπου λεπτά μετά τη λήψη του και διαρκεί έως και 4 ώρες. Διατίθεται σε δόσεις των 25, 50 και 100mg. Η τελευταία είναι και η δόση με τα καλύτερα όπως φαίνεται αποτελέσματα. Προϋπόθεση για τη δράση του φαρμάκου είναι η ύπαρξη σχετικής επιθυμίας, καθώς από μόνο του δεν προκαλεί στύση. Η αποτελεσματικότητά του κυμαίνεται από 40-80% ανάλογα με το

υπάρχον αίτιο. Ως παρενέργειες από τη χρήση του καταγράφηκαν κυρίως κεφαλαλγίες, ερυθρότητα του προσώπου, δυσπεψία και παροδικές διαταραχές της όρασης. Κύρια όμως, αντένδειξη λήψης του είναι η σύγχρονη θεραπεία με νιτρώδη λόγω του κινδύνου υπότασης. Οι θάνατοι σε άτομα με καρδιακές παθήσεις που σχετίσθηκαν με τη λήψη του φαρμάκου δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Πάντως η χρήση του φαρμάκου δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Πάντως η χρήση του φαρμάκου στα άτομα αυτά πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή.

Από τις άλλες θεραπείες από το στόμα, η **φαιντολαμίνη**, ένας ανταγωνιστής των α1 και α2 αδρενεργικών υποδοχέων είναι στην τελική φάση έγκρισης από τον οργανισμό φαρμάκου της Αμερικής. Τέλος, η **απομορφίνη**, ένας αγωνιστής των ντοπαμινικών υποδοχέων βρίσκεται επίσης στην φάση των κλινικών δοκιμών.

2. Ενδοουρηθρική χορήγηση της αλπροσταδίλης

Το φάρμακο αυτό, η προσταγλανδίνη E1, χορηγείτο τουλάχιστον μια δεκαετία νωρίτερα, με τη μορφή των ενδοπεικών ενέσεων. Με τη χορήγησή του διουρηθρικά ως υπόθετο, η πυκνότητα της δραστικής ουσίας στα σπογγιώδη σώματα είναι σαφώς μεγαλύτερη. Οι ποσότητες του φαρμάκου που φαίνεται να είναι δραστικές, κυμαίνονται από 500-1000mg, ενώ είναι αποτελεσματικό σε ποσοστό περίπου 43% των περιπτώσεων. Ο μη φιλικός όμως τρόπος χορήγησής του οδήγησε στα μεγάλα ποσοστά διακοπής της χρήσης του. Οι πιο συχνές επιπλοκές του είναι ο πόνος στο πέος και η ουρηθρορραγία. Αντενδείκνυται η χρήση του χωρίς προφυλακτικό όταν η σύντροφος είναι έγκυος.

3. Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις

Η χρησιμοποίηση των ενδοσηραγγωδών ενέσεων προ 20ετίας, άλλαξε δραματικά τόσο τη διαγνωστική προσέγγιση όσο και τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (10,13,15). Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η **παπαβερίνη**, στη συνέχεια μήγμα **παπαβερίνης-φαιντολαμίνης** και από το 1987 η **προσταγλανδίνη E1** μόνη της ή σε συνδυασμό με τις άλλες δύο, με την ονομασία **Trimix**. Ο συνδυασμός αυτός αν και δεν έχει πάρει μέχρι τώρα έγκριση, χρησιμοποιείται ευρύτατα από τους ειδικούς στις περιπτώσεις αποτυχίας των άλλων θεραπειών. Όταν δεν ελέγχεται επαρκώς ο ασθενής και δεν τιτλοποιείται η δόση, συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά πριαπισμού. Η πρώτη χρησιμοποιηθείσα ουσία, η παπαβερίνη, δεν έχει πάρει και αυτή ποτέ έγκρι-

ση κυκλοφορίας της σαν ειδικό φάρμακο. Συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά πριαπισμού αλλά και ίνωσης των σηραγγώδων σωμάτων. Σήμερα χρησιμοποιείται μόνο στον προαναφερθέντα συνδυασμό. Η **αλπροστανδίλη**, προσταγλανδίνη E₁ (Caverject, Viridal), έχει πάρει έγκριση και η αποτελεσματικότητά της φθάνει το 70-80%. Κύρια επιπλοκή της είναι ο πόνος στο πέρος, ενώ η ανεπιθύμητη επιπλοκή του πριαπισμού παρατηρείται μόνο σε ποσοστό 1%. Η δόση του συνιστάται είναι 10 έως 20 mg.

Άλλα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί με τη μορφή των ενδοπεικών ενέσεων είναι: η **θυμοξαμίνη** (Erocnos/ Icavex), ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των α1 αδρενεργικών υποδοχέων που δρα μόνο όταν υπάρχει σεξουαλικός ερεθισμός με μέτριας άμως σκληρότητος στύση και το **αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο** (VIP), το οποίο χρησιμοποιήθηκε σε συνδιασμό με την φαιντολαμίνη χωρίς άμως θεαματικά αποτελέσματα.

4. Χειρουργικές θεραπείες

4.1. Αγγειακές επεμβάσεις

Οι επεμβάσεις αυτές, ιδιαίτερα δημοφιλείς στη δεκαετία του 80, τόσο με απολύτως του φλεβικού δικτύου (1,5,10,15), όσο και αυτές της επαναγγείωσης, που είχαν σαν στόχο την αύξηση ροής του αρτηριακού αίματος, έχουν ήδη πρακτικά εγκαταλειφθεί με την κατανόηση της παθολογιοφυσιολογίας του στυτικού μηχανισμού, αλλά και την εισαγωγή των συντηρητικών θεραπειών. Η χρήση τους περιορίζεται σε ελάχιστες περιπτώσεις μετατραυματικών αρτηριακών βλαβών, διαπιστουμένων με εκλεκτική αγγειογραφία.

4.2. Πεϊκές προθέσεις

Αποτελούν θεραπεία επιλογής όταν τα φάρμακα έχουν αποτύχει ή όταν δεν είναι δυνατή η συνέχιση της λήψης τους (1,5,10,15). Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις **ημι-σκληρες** και τις **υδραυλικές**. Με τις πρώτες το τελικό αποτέλεσμα είναι μεν ικανοποιητικό, δεν επιτυγχάνεται άμως φράση ηρεμίας, που είναι πιο επιτυχής με τον υδραυλικό τύπο. Ο τελευταίος αυτός θεωρείται από πολλούς ως η μέθοδος επιλογής έχει άμως υψηλό κόστος, υπερτριπλάσιο του πρώτου. Τα προβλήματα που παρουσίαζαν οι παλαιότερου τύπου υδραυλικές προθέσεις, σήμερα έχουν ξεπεραστεί και οι πιθανότητες επανεπέμβασης δεν ξεπερνούν το 5%, ενώ το ποσοστό μετεγχειρητικής μόλυνσης δεν ξεπερνά το 3-5%.

Σχόλιο

Αναμφίβολα η περίοδος που διανύουμε έχει αλλάξει δραματικά τόσο τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Παρά το γεγονός ότι δεν έχει κατανοθεί ακόμη σε βάθος ο μηχανισμός της στύσης και υπάρχουν αδυναμίες στη διάκριση του Ψυχογενούς από το οργανικό αίτιο, οι σοβαρές πρόσοδοι που γίνονται σε επίπεδο βασικής έρευνας αλλά και η κλινική εμπειρία δημιουργούν αισιόδοξες προοπτικές.

Ως σημαντικές αδυναμίες μπορεί να θεωρηθούν τα ακόλουθα:

1. Στη μελέτη των νυκτερινών στύσεων διακρίνεται μεν το ψυχογενές από το οργανικό αίτιο δεν μπορεί άμως να γίνει ακριβής προσδιορισμός του τελευταίου.
2. Η καταγραφή της αιματικής ροής κάτω από συνθήκες φαρμακευτικής πρόκλησης δίνει συχνά ψευδή αποτελέσματα καλής αιμάτωσης.
3. Υπάρχει αδυναμία καταγραφής σε συνθήκες εργαστηρίου της επιθυμίας, στους άνδρες με στυτικής δυσλειτουργία.
4. Η καταγραφή των μακροχρόνιων θεραπευτικών παρεμβάσεων στις διάφορες ομάδες είναι ακόμη ανεπαρκής.
5. Είναι τέλος άγνωστο το ποσοστό επιδρασης ενός αιτίου, όπως πχ η υπέρταση, στο πρόβλημα της στύσης. Έτσι περιοριζόμαστε στην απλή καταγραφή του αιτίου και όχι στον τρόπο με τον οποίο εκδηλώνεται στον συγκεκριμένο αισθενή το πρόβλημα.

Η εξέλιξη της διαγνωστικής διαδικασίας, η άντληση πληροφοριών από τις μακροχρόνιες παρατηρήσεις και την έρευνα καθώς και η απόκτηση κοινής γλώσσας στη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές, θα οδηγήσει στο μέλλον σε σαφέστερα συμπεράσματα και επιλογές που θα αρμόζουν στο συγκεκριμένο αισθενή και όχι στην ομάδα του. Γιατί το μεγάλο ζητούμενο δεν είναι οπωσδήποτε η πρόκληση μόνο μιας στύσης, αλλά ο εντοπισμός και η θεραπεία του αιτίου που προκαλεί τη διαταραχή. Μέχρι τότε, είμαστε υποχρεωμένοι να θεραπεύουμε το σύμπτωμα και όχι τη νόσο.

Βιβλιογραφία

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence: Impotence. JAMA 1993;270:83.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994, 151:54-61.
3. Furlow WL. Prevalence of impotence in the United States. Med Aspects Hum Sex 1985, 19:13.
4. Carrier S, Zvara P, Lue TF. Erectile dysfunction. Endocrine Metabol Clin N Amer 1994, 23:773.
5. Krane RJ, Goldstein I, Saeny de Tejada I. Impotence. New Engl J Med 1989, 321:1648.
6. Murray FT, Geisser M, Murphy TC. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. Amer J Med Sci 1995, 309:99.
7. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995, 75:191-236.
8. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997, 157:320-324.
9. Bush PA, Aronson WJ, Raifer J, Ignarro LJ. The L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway mediates inhibitory nonadrenergic-noncholinergic neurotransmission in the corpus cavernosum of human and rabbit. Circulation 1993, 87 (suppl V):V30-V32.
10. Lue TF. Impotence: a patient's goal-directed approach to treatment. World J Urol 1990, 8:67.
11. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997, 49:822.
12. Montague DK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of erectile dysfunction. J Urol 1996, 156:2007-2011.
13. Riley AJ, Athanasiadis L. Impotence and its non-surgical management. Br J Clin Pract 1997, 51:99-105.
14. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. N Engl J Med 1997, 336:1-7.
15. Benet AE, Sharaby JS, Melman A. Male erectile dysfunction assessment and treatment. Compr Ther 1994, 20:669-673.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Ο ΑΝΔΡΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ 5η ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ-ΠΡΟΛΗΨΗ

ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Οι παθήσεις του προστάτη αδένα είναι ουσιαστικά τρεις: η προστατίδα, η καλοήθης υπερπλασία και το αδενοκαρκίνωμα. Σπανιότερα, ο προστάτης οδένας μπορεί να αποτελέσει μεταστατική εστία άλλων νεοπλασιών όπως π.χ. τα λεμφώματα.

Ο όρος "προστατίδα" δεν αντιστοιχεί σε ενιαία νοσολογική οντότητα αλλά περιλαμβάνει διάφορες φλεγμονώδεις και μη καταστάσεις. Σύμφωνα με την ευρέως αποδεκτή κλινική ταξινόμηση των Meares και Stamey, κατατάσσεται σε οξεία βακτηριακή προστατίδα, χρόνια βακτηριακή προστατίδα, χρόνια μη βακτηριακή προστατίδα και προστατοδυνία. Η προστατίδα είναι μία πολύ συχνή νοσολογική οντότητα για την οποία το 1985 υπήρξαν περισσότερες ιατρικές επισκέψεις απ' ότι για την καλοήθη υπερπλασία (ΚΥΠ) ή τον καρκίνο του προστάτη. Η διάγνωση της προστατίδας τίθεται στο 25% όλων των ιατρικών επισκέψεων για συμπτωματολογία από το ουροποιογεννητικό σύστημα ενώ είναι η 3η συνηθέστερη ουρολογική διάγνωση σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών. Η επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ανάλογη εκείνης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στηθόγχης και της νόσου του Crohn.

Τα μικρόβια που προκαλούν οξεία και χρόνια προστα-

τίδα είναι ταυτόσημα σε ειδος και συχνότητα με εκείνα που προκαλούν τις κοινές ουρολοιμώξεις. Ο ρόλος των Gram(+) βακτηριδίων παραμένει ακόμη σχετικά ασαφής αν και νεώτερα δεδομένα ενοχοποιούν τον εντερόκοκκο και τους κοινούλαση (-) σταφυλόκοκκους σαν αιτιολογικούς παράγοντες. Ο αιτιολογικός παράγοντας στη μη βαστηριακή προστατίδα παραμένει εν πολλοίς άγνωστος. Άρκετοί ερευνητές έχουν υιοθετήσει την άποψη ότι στη νοσολογική αυτή οντότητα εμπλέκονται αιτιολογικά τα Chlamydia trachomatis και το Ureaplasma urealiticum. Σημαντικές προσπάθειες καταβάλλονται και τον τομέα της ανοσολογίας.

Το σημείο στο οποίο υπάρχει σχετική ομοφωνία είναι ο τρόπος της μόλυνσης, ανιόντως από την ουρήθρα, οπότε τα μόνα προληπτικά μέτρα που μπορούν να προταθούν είναι η αποφυγή λοιμώξεων και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Όσον αφορά τέλος την προστατοδυνία, αυτή φαίνεται ότι αποτελεί εκδήλωση μιας νευρομυϊκής διαταραχής του πυελικού εδάφους και του περινέου με σημαντική ενίστε συμμετοχή και του ψυχολογικού παράγοντα, αποτελεί δε κατάσταση για την οποία δεν μπορούν να ληφθούν προληπτικά μέτρα.

Η ΚΥΠ είναι μια καλοήθης νόσος που αναπτύσσεται στον περιουρθρικό αδενικό ιστό και σχετίζεται απόλυτα με την ηλικία και την ύπαρξη λειτουργικών δρχεών. Στην

παθογένεση της νόσου εμπλέκεται, εκτός από τους δύο αυτούς απαραίτητους παράγοντες και μια σειρά άλλων εξωγενών και ενδογενών παραγόντων, ο ακριβής ρόλος των οποίων βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Ο προστάτης αδένας είναι ανδρογονοεξαρτώμενος όσον αφορά την δομή και την λειτουργίας του. Η τεστοστερόνη μετατρέπεται στον προστάτη σε διυδροεστοστερόνη (DHT) με το ένζυμο 5α-αναγωγάση τύπου II. Συνεργειστικά προς την DHT, για την δημιουργία ΚΥΠ τουλάχιστον στα πειραματόζωα, φαίνεται ότι δρα η οιστραδιόλη, ενώ τελευταίες έρευνες δίνουν εξαιρετικά μεγάλη σημασία στον τύπου β οιστρογονικό υποδοχέα στα προστατικά κύτταρα. Υπό διερεύνηση βρίσκεται επίσης και ο ρόλος των πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων και ιδιαίτερα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGF) και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β_2 (TGF β_2). Η διευκρίνιση του ρόλου των ουσιών αυτών στην παθογένεση της ΚΥΠ θα έχει βαρύνουσα σημασία για την "χημειοπρόληψη" της νόσου. Δεδομένου ότι η στέρηση των ανδρογόνων δεν μπορεί να προταθεί σε υγείες άνδρες, τα "χημειοπρόληπτικά" μάλλον θα επικεντρωθούν σε ουσίες με ασθενή αντιοιστρογονική δράση ή σε αναστολείς των πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων όπως ο FGF.

Το κάπνισμα φαίνεται ότι αιχάνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων και οιστρογόνων. Επομένως αν το κάπνισμα έχει κάποιο ρόλο στην ΚΥΠ, αυτός θα είναι επιαγωγικός. Οι περισσότερες όμως επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ανυπαρξία ή αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με την ΚΥΠ. Το παράδοξο είναι ότι οι ελαφρείς καπνιστές έχουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικής ΚΥΠ ενώ οι βαρείς καπνιστές έχουν μειωμένο κίνδυνο να παρουσιάσουν διαταραχές στην ούρηση. Η διφασική αυτή συσχέτιση μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η νικοτίνη δρα στους μετασυναπτικούς παρασυμπαθητικούς υποδοχείς σε χαμηλές μεν δόσεις σαν αγωνιστής και σε υψηλές δόσεις σαν ανταγωνιστής.

Η σχέση της ποχυσαρκίας (μετρούμενη με τον δείκτη BMI-Body Mass Index) με την ΚΥΠ δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Μέχρι στιγμής έχει παρατηρηθεί ότι οι ποχυσαρκοί έχουν ελαφρά μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης ΚΥΠ. Ο χαμηλός BMI σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και επισημένως οι αδύνατοι θα πρέπει να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ΚΥΠ. Από την άλλη πλευρά, στους ποχυσαρκούς παράγονται μεγαλύτερα ποσά οιστραδιόλης και οιστρόνης με την μετατροπή της επινεφριδιακής ανδροστενδιόνης στο λιπώδη ιστό με τη δράση των αρωματασών.

Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει την παραγωγή τεστοστερόνης και να αυξήσει την κάθαρσή της. Σε επιδημιολογικές μελέτες υπάρχει αρνητική συσχέτιση κατανά-

λωσης αλκοόλ και προστατεκτομής ή διάγνωσης ΚΥΠ. Σε παλαιότερες μελέτες βρέθηκε μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης ΚΥΠ σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από την μειωμένη παραγωγή και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και DHT που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεδομένου όμως ότι στις περισσότερες των περιπτώσεων η κίρρωση είναι συνέπεια αλκοολισμού δεν μπορεί να διαχωρισθεί, αιτιολογικά, ο ρόλος των δύο αυτών παραμέτρων.

Η υπόθεση ότι η ΚΥΠ είναι συχνότερη στους υπερτασικούς διαμορφώθηκε από την παρατήρηση ότι η υπέρταση ανευρίσκεται συχνότερα στους άνδρες που χειρουργούνται για ΚΥΠ σε σχέση με άλλη ουρολογική νόσο. Μια εξήγηση του φαινομένου μπορεί να είναι το γεγονός ότι και τα δύο νοσήματα έχουν κάποιο κοινό αιτιολογικό μηχανισμό: η υπέρταση είναι αποτέλεσμα αιχμηρού τόνου αγγείων και το δυναμικό κομμάτι του υποκυστικού κωλύματος στην ΚΥΠ οφείλεται στην υπερτονία των λείων μυϊκών ινών. Η επίπτωση της υπέρτασης έχει ευθεία σχέση με την βαρύτητα των συμπτωμάτων της ΚΥΠ.

Στους αιτιολογικούς παράγοντες της ΚΥΠ φαίνεται ότι εμπλέκεται και μια σειρά άλλων παραμέτρων, ο ρόλος των οποίων βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Τέτοιες παράμετροι είναι η κληρονομικότητα, η σεξουαλική δραστηριότητα, ο γάμος, η κατανάλωση καφέ και η κοινωνικοοικονομική θέση. Η διευκρίνιση πάντως της σχέσης των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων με την ΚΥΠ επηρεάζεται σημαντικά από τα προβλήματα στον ακριβή ορισμό της νόσου.

Το καρκίνωμα του προστάτη είναι σήμερα ένα μείζων πρόβλημα υγείας διεθνώς. Στις περισσότερες ανετυγμένες χώρες είναι η συνηθέστερα διαγνωστικόμενη κακοήθεια. Στις Δυτικές χώρες έχει ύπολογισθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μικροσκοπικού (λανθάνοντος) καρκινώματος είναι 39%, ο κίνδυνος ανάπτυξης κλινικής νόσου 10% και ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο 3%. Στους αιτιολογικούς/πραδιαθεσικούς παράγοντες της νόσου περιλαμβάνεται η ηλικία, η κληρονομικότητα, το ορμονικό status, η δίαιτα, η σεξουαλική δραστηριότητα, το περιβάλλον, η λοιμώξη από ιούς και η υπαρξη ΚΥΠ. Από αυτούς τον πλέον σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει η δίαιτα, σε βαθμό μάλιστα το καρκίνωμα του προστάτη να θεωρείται πλέον σαν νόσος σχετιζόμενη με την διατροφή. Η πιθανότητα ανάπτυξης προστατικού καρκίνου αυξάνεται σε άνδρες που καταναλώνουν αιχμηρές ποσότητες λιπαρών. Η σχέση αυτή έχει τεκμηριωθεί και σε πειραματικά μοντέλα στα οποία βρέθηκε ότι η αλλαγή στη περιεκτικότητα της δίαιτας σε λιπαρά επηρεάζει τους ρυθμούς αύξησης εγκατεστημένων όγκων. Η προσοχή των ερευνητών εντοπίζεται σε ουσίες που έχουν ασθενή οιστρογονική δράση και χαρακτηρίζονται σαν φυτο-οιστρογόνα. Οι ουσίες αυτές (ισοφλαβονοειδή, φλαβονοειδή και λιγνάνες) βρίσκονται στα χορταρικά,

τα φρούτα, τους σπόρους και την σόγια και μεταβολίζονται από την χλωρίδα του εντέρου σε ουσίες όπως η εντερολακτόνη, η daidzein και η genistein. Τα φυτο-οιστρογόνα έχουν μια σειρά ιδιοτήτων: αναστέλλουν την 5α-αναγωγάση, την αρωματάση, την τυροσινική κινάση και την αγγειογένεση, δρουν σαν αντιοξειδωτικά επιδρώντας στις ελεύθερες ρίζες και επηρρεάζουν τα ένζυμα της τοποιοσμεράσης και την έκφραση της E-cadherin.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης προστατικού καρκίνου φαίνεται ότι μειώνεται στους άνδρες που λαμβάνουν συμπληρωματικά βιταμίνη-Ε, γεγονός που δεν παρατηρείται με την βιταμίνη A και C. Η υπόθεση ότι η βιταμίνη D έχει προστατευτικό ρόλο στον καρκίνο του προστάτη προϊόνθε από την παρατήρηση ότι υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία και θνησιμότητας από την νόσο. Παρά το γεγονός ότι ο μεταβολίτης $(OH)_2$ D είναι μειωμένος στον ορρό ασθενών δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να τεκμηριώνουν την θέση ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E, μειώνει την συχνότητα του καρκίνου του προστάτη. Το ιχνοστοιχείο σελήνιο είναι άφθονο στο έδαφος των περιοχών με μικρή επίπτωση καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση στην επίπτωση της νόσου σε άνδρες που ελάμβαναν συμπληρωματικά σελήνιο.

Η πρόληψη των παθήσεων του προστάτη απασχολεί σημαντικά την διεθνή επιστημονική κοινότητα. Οι προσπάθειες, τουλάχιστον προς το παρόν, εστιάζονται στην ανάπτυξη φαρμάκων με ειδική δράση στους αυξητικούς παράγοντες και την αλλαγή της διατροφής. Η μείωση της συχνότητας των παθήσεων του προστάτη θα έχει σοβαρές, θετικές επιπτώσεις στην ατομική υγεία του πληθυσμού αλλά και στην οικονομία της υγείας.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΓΗΡΑΣΚΟΥΣΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ: ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Β. ΤΖΩΡΤΖΗΣ, Ε.ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ Α.Π.Θ.

*ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ-ΝΕΥΡΟΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ Α.Π.Θ.

Περίληψη

Ο διαχωρισμός των επιπτώσεων της γήρανσης από αυτές που προκαλούνται από εξωγενείς παράγοντες σχετιζόμενους με την ηλικία είναι εξαιρετικά δύσκολος. Οι δομικές αλλοιώσεις του εξωστήρα μυ λόγω απόφραξης από υπερπλασία του προστάτη αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την κατανόηση των επιπτώσεων της γήρανσης. Η μακροσκοπική εικόνα του αποφραγμένου από τον γηρασμένο εξωστήρα είναι η ίδια. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει αξιόλογες διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων η κατανόηση των οποίων θα συμβάλλει στη σωστή αξιολόγηση και απόφαση για θεραπευτική παρέμβαση.

Abstract

The interrelationship between aging and age related changes in the urinary bladder is extremely difficult to distinguish. Bladder outflow obstruction due to prostatic hyperplasia may mask the aging processes. The findings in the light microscope of the two condition are similar. Electron microscopy reveals distinctive patterns and can distinguish aging alterations, bladder obstruction and the combination of them. These observations may provide important insights in clinical practice improving diagnosis and therapeutic management.

Εισαγωγή

Η γήρανση αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία μη αναστρέψιμων μεταβολών που τελούνται σε μοριακό επίπεδο και επέρχονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. Οι βιολογικές μεταβολές που υφίστανται οι ιστοί είναι αναπόφευκτες και δεν υπάρχουν σαφή χρονικά όρια της έναρξης ούτε και του ειδους των αλλοιώσεων. Οι επιπτώσεις της γήρανσης στα διάφορα όργανα δργανα επέρχονται ασύγχρονα με αποτέλεσμα οι μεταβολές στα συστήματα του σώματος να μην είναι αναλογικές (1).

Ο διαχωρισμός των επιπτώσεων της γήρανσης στα διάφορα όργανα από αυτές που προκαλούνται από εξωγενείς παράγοντες σχετιζόμενους με την ηλικίας είναι εξαιρετικά δύσκολος. Οι δομικές αλλοιώσεις του εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης λόγω απόφραξης από υπερπλασία του προστάτη αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την κατανόηση των επιπτώσεων της γήρανσης.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η καταγραφή των βιολογικών μεταβολών που προκαλεί το γήρας στην ουροδόχο κύστη.

Μεταβολές του ουροποιητικού στην Τρίτη ηλικία

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις του εξωστήρα και του αγγειού συστήματος που επέρχονται με την πρόοδο της βιολογικής ηλικίας αποτελούν σημαντικές αιτίες δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού.

Οι διαταραχές που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα αφορούν στα αγγεία δεδομένου ότι κάθε διαταραχή τους έχει αντίκτυπο σ' όλα τα όργανα του σώματος. Οι κυριότερες από αυτές είναι: α) μείωση της διαμέτρου των αγγείων με πάχυνση της έσω και μέσης στιβάδας, β) συσσώρευση λευκοκυττάρων και λείων μυϊκών ινών στον υποενδοθηλιακό χώρο, γ) εμπλουτισμός της μεσοκυττάριας ουσίας με γλυκοζανογλυκάνες και αύξηση του κολλαγόνου με αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των ελαστικών ινών και εμφάνιση σημείων διάσπασης της βασικής μεμβράνης, δ) μειωμένη ικανότητα του ενδοθηλίου για παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών και ε) συγκέντρωση μεγάλης ποσότητας τελικών προιόντων γλυκούλουσης με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση διεργασιών όπως η κυτταρική οξέωση, μετανάστευση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, χημειοταξία λείων μυϊκών ινών, διεργασίες που αποτελούν τον πρόδρομο αθηροσκληρυντικών βλαβών. Οι μεταβολές αυτές αποτελούν την αφετηρία για την εμφάνιση πολλών διαταραχών (2-4).

Οι ενδείξεις για το ρόλο της γήρανσης στη δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού τέθηκαν μετά από παρατηρήσεις ότι οι γυναίκες παρουσίαζαν αντίστοιχα προβλήματα στην ούρηση με αυτά των ανδρών ίδιας ηλικίας. Οι Homma και συν., (5) μελετώντας άνδρες και γυναίκες ίδιας ηλικίας παρατήρησαν ανάλογη συμπτωματολογίας (έπειξε προς ούρηση, συχνούρια και νυκτουρία) ενώ ο ουροδυναμικός έλεγχος φανέρωσε μεγαλύτερη μείωση της μέγιστης ενδοκυστικής πίεσης και της μέγιστης ροής στην ομάδα των υπερηλίκων γυναικών.

Οι Madersbacher(6) και συν καθώς και οι Chancellor και Rivas(7) εφαρμόζοντας το διεθνές ερωτηματολόγιο για την συμπτωματολογία του προστάτη σε ομάδες υπερηλίκων γυναικών βρήκαν αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτά των ανδρών με υπερπλασία του προστάτη. Από τα στοιχεία αυτά προέκυψε ότι η γήρανση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συμπτωματολογίας από το κατώτερο ουροποιητικό παρόμοιας και στα δύο φύλα.

Η ιδιαιτερότητα που αφορά στην επίδραση της ηλικίας στη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού ξεκινά από το γεγονός ότι στον άνδρα, μαζί με τα φαινόμενα της γήρανσης συνυπάρχουν και αυτά που προκαλούνται από την απόφραξη του εξωστήρα λόγω υπερπλασίας του προστάτη. Ουροδυναμικές μελέτες απέδειξαν ότι το 30% των ανδρών που παρουσίαζαν συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό δεν είχαν υποκυστικό κώλυμα

(8,9). Το ποσοστό αυτό έφτανε το 60% όταν στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν άνδρες ηλικίας άνω των 80 ετών. (10). Οι Holtgrewe και Neal (11,12) απέδειξαν ότι 255 των ανδρών που υποβάλλονται σε διουρηθρική προστατεκτομή με μόνο διαγνωστικό κριτήριο τη συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό θα αποτύχει να έχει πλήρη βελτίωση των συμπτωμάτων. Έτσι, ο όρος προστατισμός αντικαταστάθηκε από τον γενικότερο όρο "συμπτωματολογία του κατώτερου ουροποιητικού" (Luts, Lower Urinary Tract Symptoms).

Ιστολογικές μεταβολές του γηρασμένου εξωστήρα

Η μακροσκοπική εικόνα του αποφρακτικού και του γηρασμένου εξωστήρα με το σύνθετο οπτικό μικροσκόπιο είναι ίδια. Αντίθετα, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο καταφέρνει αξιόλογες διαφορές μεταξύ του εξωστήρα με διαταραγμένη συστατότητα και του υπερδραστήριου με η χωρίς απόφραξη, τόσο όσον αφορά στις λείων μυϊκές ίνες όσο και στις νευρικές απολήξεις(13).

Οι αλλοιώσεις των λείων μυϊκών ινών περιλαμβάνουν α) συσσώρευση λιπιδίων και λιποφουσκίνης στο κυτταρόπλασμα, β) εναπόθεση ινών κολλαγόνου ανάμεσα στα λεία κύτταρα (ινοελάστωση) και γ) αλλοίωση της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα διαταραχή στην ανταλλαγή των ιόντων ασβεστίου. (14).

Φυσιολογικά, οι ίνες του κολλαγόνου φέρονται με τη μορφή δεσμίδων, μεταξύ των οποίων αναπτύσσεται ένα πολύτιλο δίκτυο συνεχώς διακλαδιζόμενων καναλιών. Το δίκτυο αυτό εντοπίζεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Με την πάροδο της ηλικίας επέρχεται προοδευτική αποδόμηση των δεσμίδων στις αποτελούμενες ίνες, καθώς και διεύρυνση των δισχωριστικών καναλιών. Παράλληλα, ο ενδιάμεσος χώρος καταλαμβάνεται σταδιακά από μια ύλη άγνωστης ακόμα προέλευσης. Η εναπόθεση της εξωκυττάριας ύλης και η αύξημένη παραγωγή κολλαγόνου έχουν σαν αποτέλεσμα τη μεταβολή της διαπερατότητας και της ευενδοτότητας του υποβλεννογόνου (15).

Μια πιθανή εξήγηση για την παραγωγή της ίνωσης του τοιχώματος της κύστης, δίδεται από τους Tarcan και συν. (16) οι οποίοι σε πειραματικά μοντέλα κουνελιών παρατήρησαν ότι χρόνια ισχαιμία της ουροδόχου κύστης λόγω αθηροσκλήρυνσης των τροφικών αγγείων της (φυσιολογικό φαινόμενο της γήρανσης) οδηγεί σε παραγωγή του αυξητικού παράγοντα TGF-beta 1, και προκαλεί την παραγωγή κολλαγόνου.

Οι διαταραχές στη νεύρωση της ουροδόχου κύστης μελετήθηκαν από τους Ciprini και συν. (17) οι οποίοι μέτρησαν τον αριθμό των νευρικών απολήξεων ανά μονάδα επιφανείας του εξωστήρα και βρήκαν μείωση των χολινεργικών νευρικών απολήξεων κατά 33% περίπου.

Ιστολογικές αλλοιώσεις του εξωστήρα με αποφρακτική ουροπάθεια

Οι παρατηρούμενες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαταραχές στις λείες μυϊκές ίνες είναι α) υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών με αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής μάζας και περιορισμό της ικανότητας των μυϊκών κυττάρων να παράγουν σύσπαση ικανή παρά το μεγάλο μέγεθος τους, β) φαινοτυπική αλλαγή των κυττάρων στην περιφέρεια των μυϊκών δεσμών σε κύτταρα ινοβλαστικού τύπου τα οποία παράγουν κολλαγόνο και προκαλούν την απώλεια της δίκην δεσμίδων οργάνωσης των λείων μυϊκών ινών, γ) μείωση των κυτταρικών συνδέσεων με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών στην κυτταρική μεμβράνη και στους διαύλους ανταλλαγής ιόντων και επιβράδυνση της μετάδοσης της διέγερσης σε γειτονικά κύτταρα. (18-21)

Οι παρατηρούμενες διαταραχές στη νεύρωση είναι α) μείωση κατά 56%-60% περίπου των χολινεργικών νευρικών απολήξεων β) μείωση των μη αδρενεργικών μη χολινεργικών νευρικών απολήξεων και γ) μεταβολές στην έκφραση των αδρενεργικών υποδοχών του εξωστήρα από β σε α1. (22-25)

Οι κλινικές εκδηλώσεις των δομικών αλλοιώσεων αφορούν στη λειτουργία της κύστης α) σαν αποθηκευτικό χώρο, β) σαν όργανο που προσαρμόζεται σε διαφορετικές ποσότητες ούρων διατηρώντας χαμηλές ενδοκυστικές πιέσεις (ευενδοτότητα), γ) στην δυνατότητα εξάθμησης των ούρων μέσα σε ορισμένο χρονικό διάστημα και δ) στην ικανότητα της ουροδόχου κύστης να αδειάζει πλήρως. Η παραμόρφωση και η διαπλοκή των υπερτροφικών κυττάρων μεταξύ τους περιορίζει την ικανότητα τους να παράγουν ικανή σύσπαση παρά το μεγάλο τους μέγεθος.

Επίσης η απομάκρυνση των μυϊκών κυττάρων, η ελάττωση των κυτταρικών συνδέσεων και η περίσσια του κολλαγόνου παρεμποδίζουν σε μεγάλο βαθμό τη μετάδοση της διέγερσης στα γειτονικά κύτταρα με συνέπεια ανεπιταρκή, ασυντόνιστη και αδύναμη σύσπαση του εξωστήρα. Τα παραπάνω εδηγούν το παράδοξο φαινόμενο μιας αποφρακτικής κύστης με παχύ τοίχωμα, κατακράτηση ούρων, χαμηλή συσταλτότητα, αλλά με υψηλές ενδοκυστικές πιέσεις. (26-28)

Οι βιοχημικές αλλαγές στο μηχανισμό ελέγχου της απάντησής του εξωστήρα στην απόσφραξη δεν έχουν μελετηθεί σε βάθος. Πειραματικές έρευνες σε ινδικά χοιριδια εδειξαν αυξημένη σύνθεση του DNA καθώς και αύξηση των μιτώσεων γεγονός που υποδηλώνει υπερπλασία των μυϊκών κυττάρων. Επίσης έχει παρατηρηθεί αντικατάσταση μιας λεπτής ινώδους πρωτεΐνης, της h-caldesmon, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της συσταλτότητας των λείων μυϊκών ινών. (26)

Η πάροδος της ηλικίας, ωστόσο, φαίνεται να συνδέεται και με λειτουργικές μεταβολές από το ανώτερο ουροποιητικό. Έτσι, παρατηρείται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με σύγχρονη αναστροφή του ποσού των ούρων μεταξύ νύχτας και ημέρας (με πλεόνασμα το βράδυ) και στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει φλεβική, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η κλινική εκδήλωση των λειτουργικών αυτών μεταβολών είναι η αύξηση του αριθμού των ουρήσεων κατά τη νύχτα (29). Ανάλογες όμως, είναι και οι κλινικές εκδηλώσεις της γηράσκουσας κύστης καθώς και των ασθενών με αποφραγμένο εξωστήρα. Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η διάγνωση του "προστατισμού" ή της γηράσκουσας κύστης δεν πρέπει να τίθενται με ευκολία. Η συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να εκτιμάται με μεγαλύτερη προσοχή (επιμελής λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση σε συνδυασμό με ουροδυναμικό έλεγχο) ούτως ώστε να υπάρχει σωστή αξιολόγηση και απόφαση για θεραπευτική παρέμβαση.

Συμπέρασμα

Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στη γηράσκουσα κύστη καθιστούν κοινό πρόβλημα τη δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού σε ηλικιωμένους άνδρες. Αντίστοιχες, αλλά πιο διακριτικές μεταβολές αναπτύσσονται σε επίπεδο λείων μυϊκών ινών, ογγείων και νευρικών απολήξεων σε εξωστήρες με υποκυστικό κώλυμα, οδηγώντας στην πεποίθηση ότι πρόκειται για μια κοινή διεργασία, η οποία ωστόσο επιταχύνεται σημαντικά σε περιπτώσεις υποκυστικής απόσφραξης. Η ουσιαστικότερη γνώση της φυσιολογικής κυστικής λειτουργίας και της παθοφυσιολογίας της αναιμένεται να επιφέρει την πληρέστερη αξιολόγηση των ασθενών με συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό καθώς και πιο επιτυχημένες θεραπευτικές επιλογές.

Βιβλιογραφία

1. Cooper TL, Cooke JP, Dzau VJ: The vasculopathy of ageing. *J Gerontol* 49:191b, 1994
2. Ross R: Cell biology of atherosclerosis. *Ann Rev Physiol.* 57:791, 1995
3. Bilato C, Crown MT: Atherosclerosis and the vascular biology of ageing. *Ageing Clin Exp Res* 8:221, 1996
4. Vane RJ, Anggaard EE, Bitting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 323:27, 1990
5. Homma Y, Imajo C, Takahashi S, Kawabe K, Aso Y.: Urinary symptoms and urodynamics in a normal elderly population. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 157:27, 1994
6. Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, Mian C, Klinger CH, Marberger M: the aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology* 51:206, 1998
7. Chancellor MB, Rivas DA: American Urological Association Symptoms Index for women with voiding symptoms: Lack of index specificity for benign prostatic hyperplasia; *J Urol* 150:1706, 1993
8. Poulsen AJ, Schou J, Pugaard L, Torp-Pedersen S, Nording J.: Prostatic enlargement, symptomatology and pressure flow evaluation: interrelations in patients with symptomatic BPH. *Scand J Urol Nephrol* 157:67, 1994
9. Rollema HJ, Mastrikt RV: Improved indication and follow up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLLM. A prospective study. *J. Urol* 148:111, 1992
10. Madersbacher S, Klinger CH, Schatzl G, Stuining T, Schmidbauer CP, Marberger M: Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 156:1662, 1996
11. Holtgrewe HL: Transurethral prostatectomy, *Urol Clin North Am* 22:357, 1995
12. Neal DE: Evaluation and results of treatment for prostatism. *Urol Res* 22:61, 1994
13. Holm NR, Horn T, Hald T : Bladder wall morphology in ageing and obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 29:45, 1995
14. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. I Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study and an overview of the findings *J Urol* 150:1650, 1993
15. Levy BJ, Wight TN: Structural changes in the aging submucosa: new morphologic criteria for the evaluation of the unstable human bladder. *J Urol* 144:1044, 1990
16. Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ, Edelstein RA, Azadzoi KM: Atherosclerosis induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and noncompliance: the role of growth factors. *J. Urol* 159:135A, 1998
17. Gipling SA, Gipling CJ, Dixon JS, Gosling JA, Kirby RS.: The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *Br J Urol* 58:378, 1986
18. Gosling JA, Dixon JS: Structure of the trabeculate detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy *Urol Int* 35:351, 1980
19. Gipling SA, Gosling JA, Barnard RJ: Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder. *Br J Urol* 57:525, 1985
20. Gosling JA.: Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and ageing. *Eur Urol* 32 (suppl): 9, 1997
21. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 150:1681, 1993
22. Gosling JA, Gipling SA, Dixon JS, Gipling CJ: Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol* 136:501, 1986
23. Harrison SCW, Hunnam GR, Farman P, Ferguson DR, Doyle PT: Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction *Br J Urol* 69:7, 1992
24. Takahashi S, Moriyama N, Yamakazi R, Kawabe K.: Urodynamic analysis of age-related changes of alpha 1-adrenoceptor responsiveness in female beagle dogs. *J Urol* 156:1485, 1996
25. Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA, Yoshida M, Weiss RM: Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. *J Urol* 153:1701, 1995
26. Resnick NM, Yalla SV: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *JAMA* 257:3076, 1987
27. Eibadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 150:1657, 1993
28. Coolsaet B, Block C: Detrusor properties related to prostatism. *Neurology Urodynam* 5:437, 1986
29. Lewis WH, Alvin AS: Changes with age in the renal function in adult men. *Am J Physiol* 123:500, 1987