



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου
ανάπτυξης του θυρεοειδικού καρκίνου»**

Χυτήρης Ιωάννης

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευφραιμίδης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Κωτσάκης Αθανάσιος, Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γραμματικοπούλου Μαρία, Λέκτορας Διατροφής και Διαιτολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

«Obesity as a Risk Factor for Thyroid Cancer Development»

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	6
Περίληψη	8
Abstract.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ	12
1.1 Ανατομία του θυρεοειδούς αδένος.....	12
1.2 Εμβρυολογία του θυρεοειδούς.....	13
1.3 Ιστολογία του θυρεοειδούς	14
1.4 Φυσιολογία του θυρεοειδούς αδένος	15
1.5 Σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών.....	16
1.6 Μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών	17
1.7 Θυρεοειδικός καρκίνος.....	17
1.8 Επιδημιολογία Θυρεοειδικού Καρκίνου.....	18
1.9 Κόστος του θυρεοειδικού καρκίνου	18
1.10 Ιστολογική ταξινόμηση θυρεοειδικού καρκίνου	19
1.10.1 Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC).....	19
1.10.2 Θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (FTC).....	20
1.10.3 Αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ATC).....	20
1.10.4 Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνος του θυρεοειδούς (PDTC).....	21
1.10.5 Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC).....	22
1.11 Παράγοντες κινδύνου θυρεοειδικού καρκίνου.....	22
1.11.1 Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία	23
1.11.2 Οικογενειακό ιστορικό.....	23
1.11.3 Παχυσαρκία	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	25
2.1 Ιστορική αναδρομή της παχυσαρκίας.....	25
2.2 Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια για την παχυσαρκία.....	26
2.3 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας	28
2.4 Το κόστος της παχυσαρκίας στην οικονομία	29
2.5 Τα είδη της παχυσαρκίας	29
2.6 Τα αίτια της παχυσαρκίας	30

2.6.1 Τρόπος ζωής, περιβάλλον και παχυσαρκία.....	30
2.6.2 Γενετικό υπόβαθρο και παχυσαρκία.....	31
2.6.3 Υπόθαλαμικά αίτια παχυσαρκίας.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	34
3.1 Παχυσαρκία και θυρεοειδικός καρκίνος.....	35
3.2 Παχυσαρκία και επιθετικά χαρακτηριστικά θυρεοειδικού καρκίνου	38
3.3 Παχυσαρκία και μηχανισμοί ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου	41
3.3.1 Φλεγμονή χαμηλού βαθμού.....	42
3.3.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	45
3.3.3 Ορμόνες φύλου	46
3.3.4 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)	47
3.3.5 Οξειδωτικό στρες	48
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	52

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα αρχικά να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ευφραιμίδη Γρηγόριο, για τις στοχευμένες του παρεμβάσεις, αλλά και την καθοδήγησή του, όπου συντέλεσαν στο τελικό αποτέλεσμα της παρούσας εργασίας.

Ακόμα, ένα ευχαριστώ σε όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ « Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο», οι οποίοι μου πρόσφεραν πολύτιμες γνώσεις, όπου με βοήθησαν να εμβαθύνω περισσότερο στον τομέα της Διατροφής και μου επέτρεψαν να αναβαθμίσω την επαγγελματική μου πορεία.

Τέλος, ένα ακόμα μεγάλο ευχαριστώ στο οικογενειακό μου περιβάλλον για την αμέριστη στήριξη και ενθάρρυνση που μου έδειξαν σε όλη τη διάρκεια του ταξιδιού αυτού.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AgrP: Agouti-Related Protein

AMPK: 5' AMP-Activated Protein Kinase

ATC: Anaplastic Thyroid Cancer

ATP: Adenosine Triphosphate

BMI: Body Mass Index

DIT: Diiodotyrosine

ER: Estrogen Receptor

ETE: Extrathyroidal Extension

FVPTV: Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

FTC: Follicular Thyroid Carcinoma

IGF: Insulin-Like Growth. Factor-1

IGFR: Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Receptor

IL-6: Interleukin-6

IR: Insulin Resistance

LNM: Lymph Node Metastasis

LVI: Lymphovascular Invasion

MAP kinase: Mitogen-Activated Protein Kinase

MIFTC: Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma

MIT: Monoiodotyrosine

NIFTP: Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features

NIS: Sodium/Iodide Symporter

NPY: Neuropeptide Y

Ob-Rs: Obesity Receptor

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1

PDTC: Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma

POMC: Pro-opiomelanocortin

PTC: Papillary Thyroid Cancer

ROS: Reactive Oxygen Species

SFA: Saturated Fatty Acids

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

TBG: Thyroxine Binding Globulin

TG: Thyroglobulin

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TPO: Thyroid Peroxidase

Tra: Thyroid Hormone Receptor Alpha

TRb: Thyroid Hormone Receptor Beta

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

TSHR: Thyroid Stimulating Hormone Receptor

TTR: Transthyretin

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WC: Waist Circumference

WHO: World Health Organization

WIFTC: Widely Invasive Follicular Thyroid Carcinoma

Περίληψη

Ο θυρεοειδικός καρκίνος αντιπροσωπεύει το 3% των συνολικών κακοηθειών παγκοσμίως με τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες. Η παχυσαρκία, έχει παρουσιαστεί ως παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδικού καρκίνου, με πιθανές μορφές αλληλεπίδρασης την χαμηλού βαθμού φλεγμονή, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερπαραγωγή οιστρογόνων, την αυξημένη έκκριση TSH και το οξειδωτικό στρες.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, ήταν μέσω της διεξοδικής ανασκόπησης της επιστημονικής βιβλιογραφίας να παρουσιαστούν οι μελέτες εκείνες που επιβεβαιώνουν τη σχέση της παχυσαρκίας με τον θυρεοειδικό καρκίνο, ενώ ως πρόσθετοι στόχοι ήταν η εξέταση της πιθανής εμπλοκής της παχυσαρκίας στην εκδήλωση επιθετικής συμπεριφοράς του καρκίνου και οι μηχανισμοί που αναπτύσσονται και οδηγούν στην συσχέτιση αυτών.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της εργασίας, υποδεικνύεται ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και επιδείνωσης του θυρεοειδικού καρκίνου και παράλληλα συνδέεται και με πιο επιθετικά χαρακτηριστικά της κακοήθειας όπως είναι ο υπερμεγέθης όγκος (>2cm), η πολυεστιακότητα, η εξωθυρεοειδική διήθηση (extrathyroidal extension, ETE), η λεμφαγγειακή εισβολή (lymphovascular invasion, LVI), οι λεμφαδενικές μεταστάσεις (lymph node metastasis, LNM) και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Παρά την ομοιότητα των αποτελεσμάτων, ένας ικανοποιητικός αριθμός μελετών δεν επιβεβαιώνει τη σχέση της παχυσαρκίας με τον θυρεοειδικό καρκίνο, εγείροντας ερωτήματα για το ποια τελικά είναι η μεταξύ τους σχέση. Τελικώς, κρίνεται απαραίτητη η πραγματοποίηση περισσότερων και πιο σωστά οργανωμένων μελετών, ώστε να αποκωδικοποιηθεί πλήρως η πιθανή τους συσχέτιση.

Λέξεις κλειδιά: θυρεοειδής αδένας, θυρεοειδικός καρκίνος, παχυσαρκία, παχυσαρκία και θυρεοειδικός καρκίνος, επιθετική συμπεριφορά θυρεοειδικού καρκίνου

Abstract

Thyroid cancer represents 3% of the total worldwide malignancies with triple the likelihood of occurrence in females. Obesity has been presented as a factor influencing cancer development, including thyroid cancer, with possible forms of interaction being low-grade inflammation, insulin resistance, estrogen overproduction, increased TSH secretion, and oxidative stress.

The purpose of this master's thesis was, through a comprehensive review of scientific literature, to present the studies confirming the relationship between obesity and thyroid cancer. Additional objectives included examining the potential involvement of obesity in the manifestation of aggressive cancer behavior and the mechanisms that develop and lead to these associations.

According to the findings of the study, it is indicated that obesity is associated with an increased risk of thyroid cancer occurrence and exacerbation, while also being linked to more aggressive malignancy characteristics, such as larger tumor size (>2cm), tumor multicentricity, extrathyroidal extension (ETE), lymphovascular invasion (LVI), lymph node metastasis (LNM), and distant metastases.

Despite the similarity of results, a satisfactory number of studies do not confirm the relationship between obesity and thyroid cancer, raising questions about what their actual relationship might be. Ultimately, the execution of more and better-organized studies is deemed necessary to fully decode their potential correlation.

Keywords: thyroid gland, thyroid cancer, obesity, obesity and thyroid cancer, aggressive behavior of thyroid cancer

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής αποτελεί τον πρώτο ενδοκρινικό αδένα που αναπτύσσεται στο έμβρυο (1), παράγοντας πολύ σημαντικές ορμόνες, όπως η T3 (τριωδοθυρονίνη) και η T4 (θυροξίνη) (2), απαραίτητες για λειτουργίες του οργανισμού όπως η πρωτεϊνσύνθεση, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπών, η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, η σωστή ανάπτυξη και ωρίμανση των οστών, αλλά και η φυσιολογική καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία. (3,4) Τα κύτταρα του θυρεοειδή διακρίνονται στα θυλακιώδη και στα παραθυλακιώδη κύτταρα, με τα τελευταία να αποτελούν μόνο το 0,1% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του θυρεοειδούς. (5)

Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυτών, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του θυρεοειδικού καρκίνου, ο οποίος τα τελευταία 50 χρόνια έχει σημειώσει πολύ αυξημένη επίπτωση και βρίσκεται στην 5^η θέση των πιο συχνά εμφανιζόμενων καρκίνων στο γυναικείο φύλο. (2) Ο θυρεοειδικός καρκίνος μπορεί να ταξινομηθεί σε 5 διαφορετικές κατηγορίες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περιλαμβάνοντας το θηλώδες καρκίνωμα (PTC), το θυλακιώδες καρκίνωμα (FTC), το αναπλαστικό καρκίνωμα (ATC), ο χαμηλής διαφοροποίησης θυρεοειδικός καρκίνος (PDTC) και το μυελοειδές καρκίνωμα (MTC). (6)

Παράλληλα, η νόσος της παχυσαρκίας χαρακτηρίζεται ως επιδημία, καθώς από το 1980 μέχρι και σήμερα ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων έχει διπλασιαστεί. (7) Ειδικότερα, δεδομένα του 2020 παρουσιάζουν πως το 38% του παγκόσμιου πληθυσμού ήταν υπέρβαρο και το 14% χαρακτηριζόταν ως παχύσαρκο, με τα στοιχεία για το μέλλον να είναι ιδιαίτερα δυσοίωνα. (6)

Πληθώρα μελετών έχει καταλήξει στη θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου, μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως είναι α) η φλεγμονή χαμηλού βαθμού, β) η αντίσταση στην ινσουλίνη, γ) η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, δ) οι αυξημένες τιμές της TSH και ε) το οξειδωτικό στρες. Χαρακτηριστικά, σε μετα-ανάλυση από τον Schmid D. και τους συνεργάτες του φάνηκε πως τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα είχαν 25% και 55% υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. (8)

Ακόμα, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί και με την εκδήλωση πιο επιθετικών κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών του θυρεοειδικού καρκίνου, στα οποία περιλαμβάνονται ο υπερμεγέθης όγκος (>2cm), η πολυεστίαση όγκου, η εξωθυρεοειδική διήθηση (ETE), η λεμφαγγειακή εισβολή (LVI), η μετάσταση στους λεμφαδένες (LNM) και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. (9)

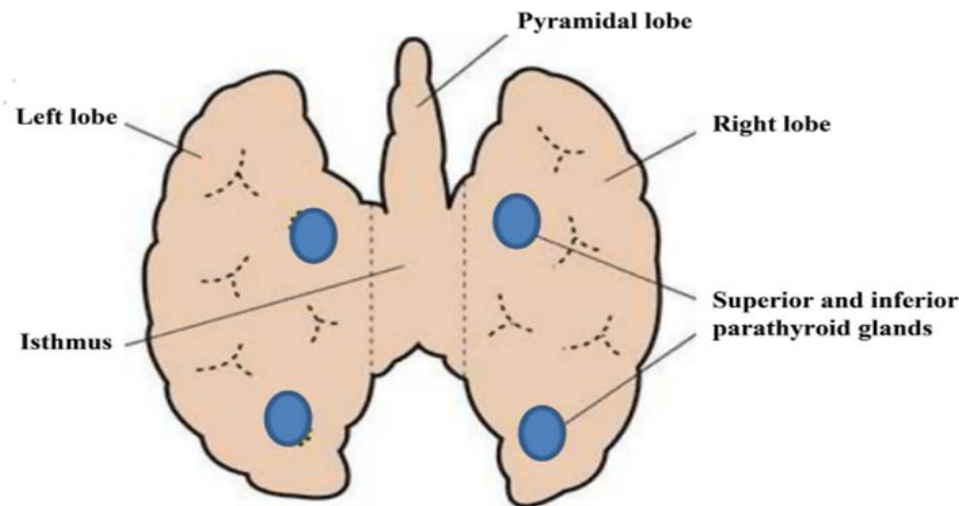
Στην παρούσα εργασία, γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ώστε αφού κατανοήσουμε τη νόσο του θυρεοειδικού καρκίνου και τη νόσο της παχυσαρκίας, να εξετάσουμε με ποιο τρόπο συνδέονται αυτές μεταξύ τους, μέσα από έναν πολύ μεγάλο αριθμό μελετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

1.1 Ανατομία του θυρεοειδούς αδένα

Η ανατομική θέση του θυρεοειδούς αδένα είναι στο μπροστινό μέρος του κρικοειδούς χόνδρου και της τραχείας και σε λίγο χαμηλότερη θέση από τους θυρεοειδικούς χόνδρους. (10) Το βάρος του κυμαίνεται στα 15-20 γρ. και αποτελείται από 2 λοβούς, τον αριστερό και τον δεξί, οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό. Οι πλευρικοί λοβοί έχουν σε ενήλικες χωρίς θυρεοειδική νόσο 4 εκατοστά μήκος, 15-20 χιλιοστά πλάτος και 20-39 χιλιοστά πάχος. Εντοπίζονται στο πλάγιο μέρος του θυρεοειδικού χόνδρου, μέχρι το επίπεδο του έκτου τραχειακού δακτυλίου, ενώ ο ισθμός καλύπτει μόνο μέχρι τον δεύτερο και τον τρίτο τραχειακό δακτύλιο. Όσον αφορά τον ισθμό που ενώνει τους πλευρικούς λοβούς μεταξύ τους, έχει πλάτος και ύψος στα 2 εκατοστά και πάχος που κυμαίνεται στα 2-6 χιλιοστά. Στο 50% των ανθρώπων αναπτύσσεται και ένας επιπλέον λοβός, ο πυραμοειδής, ο οποίος εκφύεται είτε από το ανώτερο τμήμα του ισθμού, είτε από έναν από τους 2 πλευρικούς λοβούς. (1) Το σύνολο του θυρεοειδούς αδένα περιβάλλεται από την προτραχειακή περιτονία, ένα στρώμα απαραίτητο για τη πρόσδεση του αδένα οπίσθια με την τραχεία και τον λαρυγγοφάρυγγα. Ο αδένας απαρτίζεται από λοβούς και λοβίδια, καλυπτόμενος εξωτερικά από μια ινώδη κάψα.

Δύο από τα βασικότερα νεύρα του θυρεοειδή είναι το παλίνδρομο λαρυγγικό και το έξω λαρυγγικό νεύρο, απαραίτητα για την αιμάτωση του λάρυγγα και με άμεση συσχέτιση με την κάτω και άνω θυρεοειδική αρτηρία, αντίστοιχα. Η είσοδος της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας είναι ο άνω πόλος του θυρεοειδή, ενώ της κάτω θυρεοειδικής είναι το οπίσθιο μέρος του μέσου ή κάτω τμήματος του αδένα. Η διαδρομή που ακολουθούν οι 2 αυτές αρτηρίες, προκειμένου να αιματώσουν τον θυρεοειδή είναι κάτω από την προτραχειακή περιτονία και αφού διαπεράσουν την εξωτερική ινώδη κάψα. Από την μπροστινή όψη του θυρεοειδή, 3 φλέβες είναι υπεύθυνες για την παροχέτευση του αδένα: η άνω και η μέση θυρεοειδική φλέβα, για την παροχέτευση της άνω και μέσης πλευράς του αδένα αντίστοιχα και η κάτω θυρεοειδική φλέβα για τον κάτω πόλο του θυρεοειδούς. (10)



Εικόνα 1: Μακροσκοπική οπίσθια όψη του θυρεοειδούς (1)

1.2 Εμβρυολογία του θυρεοειδούς

Μόλις την 20η ημέρα του εμβρύου, ξεκινάει η διαφοροποίηση ενός μέρους του ενδοδέρματος του αρχέγονου φάρυγγα ανάμεσα στον πρώτο και τον δεύτερο φαρυγγικό θύλακα. Το εκκόλπωμα που σχηματίζεται σε πρώτη φάση είναι κοίλο, αλλά σε μικρό διάστημα γίνεται πιο συμπαγές και εισέρχεται στον υποκείμενο μεσεγχοματικό ιστό. Εν συνεχεία, κατευθύνεται προς τα εμπρός, μέσω του θυρεογλωσσικού πόρου στο υοειδές οστό και στους χόνδρους του λάρυγγα, ώστε να φτάσει τελικά πριν την 50η ημέρα στο κάτω μέρος του λαιμού, μαζί με τους πλευρικούς λοβούς και τον ισθμό.

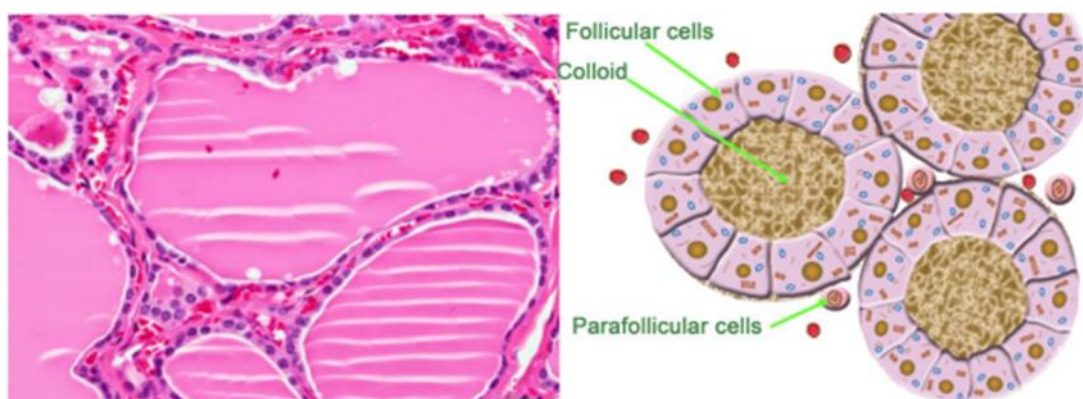
Το αρχικό εκκόλπωμα που είχε δημιουργηθεί εξαφανίζεται στα περισσότερα άτομα, ενώ στο 50% των ανθρώπων σχηματίζεται ένας πυραμιδικός λοβός απροσδιόριστου μήκους που ξεκινάει από τον ισθμό του θυρεοειδούς έως το υοειδές οστό. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πιθανόν να εντοπιστούν σε τυχαία σημεία απομεινάρια του εκκολώματος χωρίς κάποιο κίνδυνο για την υγεία, με εξαίρεση κάποια υπολείμματα μεγαλύτερου μεγέθους που πιθανόν να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία κύστεων στον θυρεογλωσσικό πόρο.

Τέλος, αν και ο θυρεοειδής είναι ο πρώτος ενδοκρινικός αδένας που παίρνει μορφή στο έμβρυο, δεν είναι σε θέση να παράγει θυρεοειδικές ορμόνες πριν τις πρώτες 18-20 εβδομάδες. Για το λόγο αυτό, το έμβρυο είναι πλήρως εξαρτημένο από τις θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας του, όπου και τις λαμβάνει μέσω του πλακούντα περίπου για τη μισή διάρκεια της εγκυμοσύνης. (1,5,11)

1.3 Ιστολογία του θυρεοειδούς

Ο θυρεοειδής αδένας υποδιαιρείται σε πολλούς μικρούς λοβούς, με καθέναν από αυτούς να περιέχει 20-40 ωοθυλάκια με στρογγυλό ή οβάλ σχήμα και διάμετρο 30-500 μm . Τα ωοθυλάκια αποτελούνται από κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα, τα θυλακιώδη κύτταρα και περιέχουν μια κεντρική αποθήκη κολλοειδούς ουσίας. Αυτή η ουσία παράγεται από τα θυλακικά κύτταρα υπό την επίδραση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης που εκκρίνεται από την υπόφυση του εγκεφάλου, γνωστή ως TSH. Ο θυρεοειδής ενός ενήλικα άνδρα αποτελείται από 3 εκατομμύρια ωοθυλάκια. Το λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού που διαχωρίζει τα ωοθυλάκια περιέχει λεμφαγγεία, αιμοφόρα αγγεία και νεύρα. Στο εσωτερικό μέρος των ωοθυλακίων υπάρχει κολλοειδής ουσία, η οποία παρουσιάζει διαφορετικά χαρακτηριστικά, ανάλογα με την εκκριτική δραστηριότητα των ωοθυλακίων.

Τα παραθυλακιώδη (C) κύτταρα αποτελούν τη δεύτερη ομάδα εκκριτικών κυττάρων του θυρεοειδούς. Προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και εκκρίνουν την ορμόνη καλσιτονίνη. Τα παραθυλακιώδη κύτταρα είναι είτε μεμονωμένα είτε συγκεντρωμένα σε μικρές ομάδες στον συνδετικό ιστό ανάμεσα στα ωοθυλάκια, αποτελώντας μόνο το 0,1% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του θυρεοειδούς. Τα C κύτταρα βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα νεογνά, υφίστανται μείωση στην ενήλικη ζωή, ενώ μετά την ηλικία των 60 αυξάνονται και δημιουργούν οζώδη μορφώματα. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων C είναι ωχρο ή διαυγές με ωοειδείς πυρήνες, ενώ παρουσιάζεται δυσκολία στην αναγνώρισή τους με τις χρωστικές H και E. Έτσι, χρησιμοποιείται μια ειδική χρωστική για την αναγνώρισή τους, η οποία βασίζεται στην ανίχνευση της καλσιτονίνης. (5)



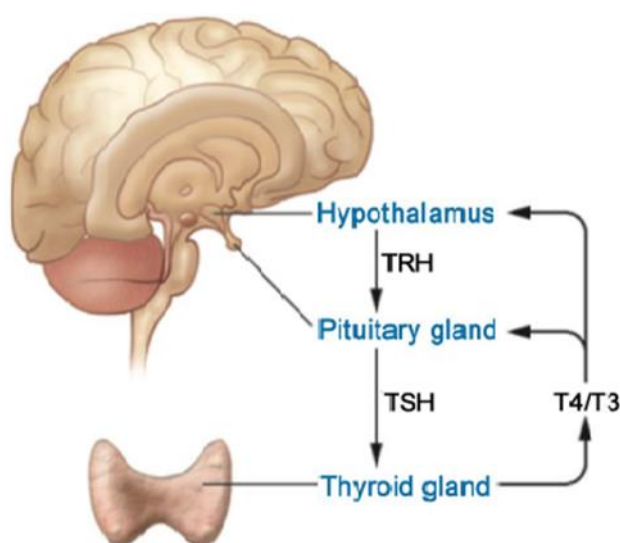
Εικόνα 2: Θυλακιώδη και παραθυλακιώδη (C) κύτταρα του θυρεοειδούς (5)

1.4 Φυσιολογία του θυρεοειδούς αδένος

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένος είναι απαραίτητες για το σύνολο των μεταβολικών διεργασιών που πραγματοποιούνται στο ανθρώπινο σώμα, όπως η πρωτεϊνσύνθεση και ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπών, για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, τη σωστή ανάπτυξη και ωρίμανση των οστών, αλλά και για την φυσιολογική καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία. (3,4) Η φυσιολογική έκκριση των ορμονών αυτών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι ένας σωστά αναπτυγμένος θυρεοειδής, η ομαλή λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς, η επάρκεια ιωδίου από τη διατροφή και η ορθή εκτέλεση βιοχημικών διαδικασιών εντός των θυλακίων του θυρεοειδούς. Οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση με το να αλληλεπιδρούν με πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες και τους υποδοχείς α και β των θυρεοειδικών ορμονών (TR α , TR β).

Συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος παράγει την ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH), η οποία διεγείρει την υπόφυση να παράγει και να απελευθερώσει την θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH), μια γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από τις υπομονάδες α και β . Με τη σειρά της, η TSH μετά από τη σύνδεση με τον υποδοχέα TSH, λειτουργεί ως διαμεσολαβητής για την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την έκκριση της τριιωδοθυρονίνης (T3) και της θυροξίνης (T4) μετά από διέγερση του θυρεοειδή. (11,12)

Εκτός από την έκκριση της T3 και T4 από τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, λαμβάνει επίσης χώρα και η έκκριση της καλσιτονίνης από τα παραθυλακιώδη κύτταρα, μιας πολυπεπτιδικής ορμόνης 32 αμινοξέων. (11)



Εικόνα 3: Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδή (5)

1.5 Σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών

Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών λαμβάνει χώρα εντός των σφαιρικών θυρεοειδικών θυλακίων, τα οποία διαμορφώνονται από μια μονοστιβάδα θυρεοειδικών κυττάρων και τον αυλό του θυλακίου. Μέσα στο ωοθυλάκιο, συντελείται μια βιοχημική διαδικασία που οδηγεί στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4, με το ιώδιο και την θυρεοσφαιρίνη να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία αυτή.

• *Ιώδιο*

Ξεκινώντας από το ιώδιο, αποτελεί ένα αναγκαίο μικροθρεπτικό συστατικό, όπου μπορεί να προσληφθεί αποκλειστικά μέσω της διατροφής και συγκεκριμένα από τρόφιμα όπως τα ψάρια, το γάλα, τα αυγά ή ως πρόσθετο στο ψωμί και στο αλάτι. Στο αίμα βρίσκεται στην ιονισμένη μορφή του (I^-) και λειτουργεί ως μεσάζων για την παραγωγή της T3 και της T4. Για να συμβεί αυτό, απαιτείται η παροχή στον θυρεοειδή 60 μg ιωδίου καθημερινά και για το λόγο αυτό συστήνεται η κατά προσέγγιση πρόσληψη 150 μg ιωδίου καθημερινά. Μάλιστα, ένας υγιής θυρεοειδής περιέχει το 90% του συνολικού ιονισμένου ιωδίου του σώματος, ποσότητα που υπερβαίνει κατά 20 με 40 φορές εκείνο του πλάσματος.

Η μετατροπή του ιωδίου στην ιονισμένη μορφή του πραγματοποιείται άμεσα στον γαστρεντερικό σωλήνα και συγκεκριμένα στον στόμαχο και τον ειλέο, ενώ ακολουθεί η διανομή του στην κυκλοφορία του αίματος και έπειτα στο εξωκυτταρικό διαμέρισμα. Στη συνέχεια, εναποτίθεται στα θυλακιώδη κύτταρα, με τη συμβολή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Εκτός από το ATP, απαραίτητο στοιχείο για τη μεταφορά αυτή είναι και ο συµμεταφορέας νατρίου-ιωδίου (NIS). Κοινός ρυθμιστής της δράσης του NIS και του ιονισμένου ιωδίου δεν είναι άλλη από την TSH, αλλά και από το ίδιο το ανιόν ιωδίου.

(5)

• *Θυρεοσφαιρίνη (TG)*

Η θυρεοσφαιρίνη (TG) είναι μια μεγάλου μεγέθους γλυκοπρωτεΐνη, παραγόμενη αποκλειστικά από τα θυλακιώδη κύτταρα με υψηλές συγκεντρώσεις τυροσίνης. Στο εσωτερικό των κυττάρων, η θυρεοσφαιρίνη αφού ενσωματωθεί σε κυστίδια, με τη διαδικασία της εξωκυττάρωσης συνεχίζει την πορεία της στο κολλοειδές του ωοθυλακίου. Εκεί πραγματοποιείται η οξείδωση του ιωδίου σε μια πολύ

αντιδραστική μορφή του και ακολουθεί η σύζευξή του με υπολείμματα τυροσίνης από την θυρεοσφαιρίνη. Η όλη διαδικασία αποδίδεται με τον όρο οργανοποίηση και καταλύεται λόγω ενός ενζύμου με το όνομα θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO). Προϊόντα της διεργασίας αυτής είναι η μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και η διϊωδοτυροσίνη (DIT). Μέσω της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης επιτυγχάνεται η σύζευξη των MIT και DIT, με αποτέλεσμα την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Η συγκέντρωση της T4 είναι κατά 10-20 φορές υψηλότερη από εκείνη της T3 σε κάθε μόριο θυρεοσφαιρίνης και κατ' επέκταση στην κυκλοφορία του αίματος. (11)

1.6 Μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών

Η μεγάλη διαφορά στην εκκρινόμενη ποσότητα των θυρεοειδικών ορμονών αντικατοπτρίζεται από το γεγονός ότι το 90% αποτελεί η ορμόνη T4 και μόλις το 10% η T3. Είναι ενδιαφέρον πως μόνο το 0,3% της T3 και το 0,003% της T4 χαρακτηρίζονται ως ελεύθερης μορφής ορμόνες, καθώς η υπόλοιπη ποσότητά τους κυκλοφορεί σε σύζευξη με πρωτεΐνες του ορού. Ο χρόνος ημιζωής της T4 είναι κατά προσέγγιση 24 ώρες, ενώ της T3 6-7 ημέρες. Το 95% της συνολικής θυρεοειδικής ορμόνης βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες φορείς, όπως είναι η θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (TBG), η τρανσθυρετίνη (TTR) και η αλβουμίνη. Από αυτές η TBG εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγγένεια με την θυρεοειδική ορμόνη και ακολουθεί η τρανσθυρετίνη. Η υπολειπόμενη θυρεοειδική ορμόνη βρίσκεται δεσμευμένη με δευτερεύοντες φορείς θυρεοειδικής ορμόνης όπως λιποπρωτεΐνες, ανοσοσφαιρίνες και λιποκαλίνες. Ο ρόλος των πρωτεϊνών αυτών είναι διττός, αφού λειτουργούν ως σταθερή πηγή παροχής εξωθυρεοειδικών ορμονών, αλλά και ως ασπίδα απέναντι στο υδατικό περιβάλλον των υδρόφοβων ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών. (5)

1.7 Θυρεοειδικός καρκίνος

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα αποτελεί το 3% των συνολικών κακοηθειών του ανθρώπινου οργανισμού, με τα νέα περιστατικά να βρίσκονται σε ανοδική πορεία τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα, στοιχεία από το 2020 δείχνουν 586.000 νέους ασθενείς, ιδίως σε χώρες μεσαίου και υψηλού εισοδήματος, όπως η Δημοκρατία της Κορέας ο Καναδάς, η Ιταλία, η Γαλλία, το Ισραήλ, η Κροατία, η Αυστρία και οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Μάλιστα, ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι πως 1 στις 55 Αμερικανίδες και 1 στους 149 Αμερικανούς εκτιμάται ότι θα διαγνωστούν με θυρεοειδικό καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Είναι σημαντικό να τονιστεί είναι ότι παρά τα αυξημένα περιστατικά

θυρεοειδικού καρκίνου, η συνολική θνησιμότητα από τη νόσο βρίσκεται σε καθοδική τροχιά, καθώς υπολογίζεται πως η πενταετή επιβίωση ανέρχεται στο 98,1%. (2,13-15)

1.8 Επιδημιολογία Θυρεοειδικού Καρκίνου

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς συγκαταλέγεται στους 5 συχνότερους τύπους καρκίνου στις γυναίκες, ενώ αποτελεί την συχνότερη ενδοκρινική κακοήθεια. Το γυναικείο φύλο έχει 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξει αυτόν τον τύπο καρκίνου, όπως έχει φανεί από τις περισσότερες μελέτες σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου. (2,14) Συγκριτικά με άλλες κακοήθειες, ο θυρεοειδικός καρκίνος αναπτύσσεται σε πιο μικρές ηλικίες, καθώς τα στοιχεία δείχνουν πως σε ποσοστό 43%, το ηλικιακό εύρος που προσβάλλει είναι 45 με 64 ετών, με μέση ηλικία τα 51 έτη. (14)

Η αυξανόμενη τάση στα νέα περιστατικά αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης, μιας και η εξέλιξη των διαγνωστικών εργαλείων για τις κακοήθειες, επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Συγκεκριμένα, ήδη από τη δεκαετία του 1980, τεχνολογικές μέθοδοι όπως η υπερηχοτομογραφία και η βιοψία με λεπτή βελόνα σε συνδυασμό με σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία συνέβαλλαν στην εύρεση μικρών θυρεοειδικών όζων και στον θυρεοειδικό καρκίνο σε αντιμετώπισιμο στάδιο. Αποτέλεσμα αυτών, ήταν από τη δεκαετία του 1990 να παρατηρηθεί ένας ανησυχητικά αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου του θυρεοειδούς, όπου για πολλούς θεωρείται ως ένα στατιστικό σφάλμα. (6,16)

1.9 Κόστος του θυρεοειδικού καρκίνου

Εκτός από την έκπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενή με θυρεοειδικό καρκίνο, η ασθένεια αυτή έχει και ένα σημαντικό κόστος για την οικονομία. Στοιχεία που αφορούσαν το διάστημα 1985-2013 και μόνο για τις ΗΠΑ, έδειξαν πως το κόστος του καλά διαφοροποιημένου καρκίνου άγγιζε τα 1,6 δισεκατομμύρια δολάρια. Το 41% των χρημάτων αυτών απαιτήθηκε για τη διάγνωση, τα χειρουργεία και την συμπληρωματική θεραπεία σε νέα περιστατικά ασθενών, το 37% στην παρακολούθηση των επιζώντων και ένα 22% για την φροντίδα της κακοήθειας των αποθανόντων ασθενών.

Παρότι γνωρίζουμε την επιβάρυνση της νόσου στην οικονομία, οι προβλέψεις για το συνολικό κόστος της το 2030 με βάση τα σημερινά δεδομένα είναι αρκετά δυσοίωνες, καθώς υπολογίζεται πως θα υπερβεί τα 3,5 εκατομμύρια δολάρια. Χρήζει λοιπόν άμεσης ανάγκης, η διερεύνηση παραμέτρων για

μια αποτελεσματική και ταυτόχρονα πιο οικονομική αντιμετώπιση των ασθενών, στην οποία θα περιλαμβάνεται η διάγνωση, η θεραπεία και η παρακολούθησή τους. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα η χρηματοδότηση στην έρευνα για τον θυρεοειδικό καρκίνο είναι πενιχρή, καθώς λανθασμένα θεωρείται ως μια μορφή καρκίνου με συνολικά ήπιες συνέπειες. (17)

1.10 Ιστολογική ταξινόμηση θυρεοειδικού καρκίνου

Ανάλογα με τη προέλευσή του, ο θυρεοειδικός καρκίνος μπορεί να ταξινομηθεί σε 5 διαφορετικές κατηγορίες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Έτσι λοιπόν, από τα θυλακικά κύτταρα προκύπτει το θηλώδες καρκίνωμα (PTC), το θυλακιώδες καρκίνωμα (FTC), το αναπλαστικό καρκίνωμα (ATC) και ο χαμηλής διαφοροποίησης θυρεοειδικός καρκίνος (PDTC), ενώ από τα παραθυλακικά κύτταρα C προκύπτει το μυελοειδές καρκίνωμα (MTC). (6) Σε γενικές γραμμές, ο καρκίνος του θυρεοειδούς έχει καλή πρόγνωση, με εξαίρεση ένα 10-15% που εμφανίζεται υποτροπιάζουσα νόσος και ένα 5% όπου παρουσιάζεται μετάσταση σε απομακρυσμένες περιοχές, όπως στους πνεύμονες και τα οστά. (18)

1.10.1 Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC)

Το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί τον συχνότερο τύπο θυρεοειδικού καρκίνου από τα θυλακικά κύτταρα, αντιπροσωπεύοντας το 80% των περιπτώσεων των καλά διαφοροποιημένων θυρεοειδικών καρκίνων. Ο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός των κυττάρων του θυρεοειδούς που οδηγεί τελικά στην ανάπτυξη του καρκίνου, επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων στα γονίδια BRAF και RAS ή μέσω αναδιατάξεων RET/PTC.

Μετά από εκτενή ανάλυση στη μορφολογία και την παθολογία του θηλώδους καρκινώματος, αλλά και την πορεία της υγείας των καρκινικών ασθενών, ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου μπορεί να διαχωριστεί στις εξής κατηγορίες: α) η κλασσική παραλλαγή που εντοπίζεται και συχνότερα σε ποσοστό 50-60% των περιπτώσεων, με χαμηλό δείκτη επικινδυνότητας και πολύ καλή πρόγνωση, β) ο υπότυπος των υψηλών κυττάρων σε ποσοστό 5-11%, με υψηλότερο κίνδυνο από το κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα και αυξημένες πιθανότητες για μετάσταση σε τοπικές ή απομακρυσμένες περιοχές, υποτροπή και θνησιμότητα, γ) θηλώδη καρκινώματα θυλακιώδους υπότυπου (FVPTC), όπου παρατηρούνται στο 24-33% των συνολικών PTC και χωρίζεται στο διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα και στο μη διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα. Το τελευταίο, είναι γνωστό και ως NIFTP (μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα θυρεοειδούς με πυρηνικά χαρακτηριστικά), χωρίς να παρουσιάζει καρκινική βλάβη. Μερικές πιο

σπάνιες παραλλαγές θηλώδους καρκινώματος είναι ο συμπαγής υπότυπος, ο υπότυπος του διάχυτου σκληρυντικού, ο υπότυπος από κυλινδρικά κύτταρα και ο υπότυπος με κύτταρα Hobnail. Εκείνο που χαρακτηρίζει τις σπάνιες αυτές παραλλαγές είναι η αυξημένη πιθανότητα μετάστασης και θνησιμότητας, γεγονός που δύναται να τους κατατάξει σε κακώς διαφοροποιημένους καρκίνους του θυρεοειδούς. (18)

1.10.2 Θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (FTC)

Ο FTC, βρίσκεται αμέσως μετά από το θηλώδες καρκίνωμα σε συχνότητα εμφάνισης, χαρακτηριζόμενος ως μια πιο επιθετική μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς και συνήθως ανιχνεύσιμος σε μεταγενέστερο στάδιο. (6) Η ποικιλόμορφη κλινική και βιολογική συμπεριφορά του θυλακιώδους καρκινώματος, δημιούργησε την ανάγκη της κατηγοριοποίησής του σε υποτύπους, όπως το ελαφρώς διηθητικό καρκίνωμα (MIFTC) και το ευρέως διηθητικό καρκίνωμα (WIFTC). Παρά τον διαχωρισμό αυτό, οι ακριβείς μηχανισμοί που διενεργούνται για την εξέλιξη του FTC από MIFTC σε WIFTC δεν είναι ακόμα πλήρως καθορισμένοι.

Αντιθέτως, έχουν σημειωθεί σημαντικά βήματα για την κατανόηση του γονιδιακού προφίλ του FTC, με τις μελέτες να έχουν αναδείξει τα γονίδια εκείνα των οποίων οι μεταλλάξεις ευθύνονται για την ανάπτυξη του καρκίνου. Ειδικότερα, οι συνηθέστερες μεταλλάξεις, παρατηρήθηκαν στην οικογένεια γονιδίων RAS (HRAS, KRAS και NRAS) με την μετάλλαξη του γονιδίου NRAS να λαμβάνει μέρος στο 17% με 57% των περιπτώσεων. Ακόμα, μετάλλαξη στο γονίδιο σύντηξης PAX8-PPARγ, έγινε αντιληπτό στο ένα τρίτο των περιστατικών FTC, με το PAX8 να είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη του θυρεοειδούς και το PPARγ να εμφανίζει ογκοκατασταλτικές ιδιότητες. Τέλος, η πιο ανησυχητική μετάλλαξη σε ποσοστό 15% είναι αυτή στον προαγωγέα TERT, με την χείριστη κλινική και προγνωστική εικόνα. (19)

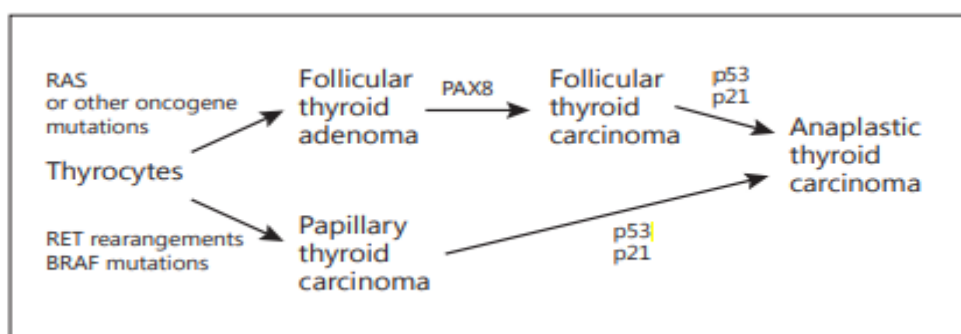
1.10.3 Αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ATC)

Αποτελεί μια από τις σπανιότερες μορφές θυρεοειδικού καρκίνου, με ποσοστό εμφάνισης κάτω από 1%, με εξαιρετικά επιθετική συμπεριφορά και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται εύκολα αντιληπτός, εξαιτίας μιας ταχείας αναπτυσσόμενης μάζας στον αυχένα, με

συνηθέστερα συμπτώματα τη βραχνάδα, τη δυσφαγία και τη δύσπνοια. Αυτή η μάζα, μπορεί να ψηλαφηθεί εύκολα κατά την διάρκεια της εξέτασης και να αποτελέσει αφορμή για την άμεση βιοψία της και την εκτίμησή της.

Σε ποσοστό 75%, ο αναπλαστικός θυρεοειδικός καρκίνος παρουσιάζει μεταστάσεις κυρίως στους πνεύμονες, στα οστά και στον εγκέφαλο. Στον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου καταλογίζεται το 20-50% των συνολικών θανάτων από θυρεοειδικό καρκίνο, με τη μέση επιβίωση να ορίζεται στους 3-6 μήνες. (18,20)

Οι κύριες μεταλλάξεις που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του αναπλαστικού καρκίνου είναι αυτές στον προαγωγέα TERT και στο γονίδιο TP53, όπου παρατηρούνται στο 43-73% και στο 48-73% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. (19)



Εικόνα 4: Απλοποιημένο σχήμα της θυρεοειδικής καρκινογένεσης (6)

1.10.4 Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνος του θυρεοειδούς (PDTC)

Όπως το αναπλαστικό καρκίνωμα, έτσι και ο PDTC είναι μια σπάνια μορφή καρκίνου, αφού εμφανίζεται στο 2% με 15% των συνολικών περιστατικών θυρεοειδικού καρκίνου. Το μεγάλο εύρος της αναφερόμενης συχνότητας, οφείλεται σε γεωγραφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά και λόγω της ασυμφωνίας στην ιατρική κοινότητα για την ιστοπαθολογική του ερμηνεία, κάτι που εξηγείται λόγω των περιορισμένων μελετών που έχουν διεξαχθεί εξαιτίας της μειωμένης του συχνότητας.

Η μέση ηλικία που φαίνεται να αναπτύσσεται ο PDTC είναι τα 59 έτη, με ελαφρά υψηλότερο ποσοστό προσβολής το γυναικείο φύλο, με αναλογία ανδρών προς γυναικών 1:1,6. Άξιο αναφοράς είναι ότι οι πιο επιθετικές μορφές του PDTC με εμφανή κακή πρόγνωση παρατηρούνται σε άτομα μεγάλης ηλικίας

και στο αντρικό φύλο, ενώ οι μεταστάσεις σε περιφερειακούς λεμφαδένες ανέρχονται σε ποσοστά 40%-75%..

Η μετάλλαξη των γονιδίων BRAF και RAS είναι οι κύριοι υποκινητές της ανάπτυξης του PDTC, διεγείροντας αντίστοιχα την μετάσταση σε τοπικούς και απομακρυσμένους ιστούς. (21)

1.10.5 Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC)

Ακόμα μια σπάνια κατηγορία θυρεοειδικού καρκίνου είναι το μυελοειδές καρκίνωμα, αντιπροσωπεύοντας μόλις το 1-2% του συνόλου των θυρεοειδικών κακοηθειών. Η βασική διαφορά από τα προαναφερθέντα είδη καρκίνου είναι ότι προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα και όχι από τα θυλακικά. Στην πλειονότητα των περιστατικών, το MTC κάνει την εμφάνιση του ως οζίδιο στον θυρεοειδή στην ηλικία μετά την 4η δεκαετία ζωής, με σύνηθες σύμπτωμα την λεμφαδενοπάθεια του τραχήλου, καθώς η κύρια περιοχή μετάστασής του είναι οι τραχηλικοί λεμφαδένες. (20)

Κύριος υπεύθυνος για την διέγερση της κακοήθειας είναι οι μεταλλάξεις στο πρωτοογκογονίδιο RET (55,8%) και ακολουθούν αυτές στην οικογένεια γονιδίων RAS (24,3%). (19)

1.11 Παράγοντες κινδύνου θυρεοειδικού καρκίνου

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, υπάρχει ασυμφωνία στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τις αιτίες της αυξανόμενης πορείας των νέων περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου. Η εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων και η αυξημένη ευαισθητοποίηση επί του θέματος έχουν συμβάλλει στην πιο έγκυρη διάγνωση των κακοηθειών του θυρεοειδούς και συνεπώς την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους. Ανεξάρτητα από την πραγματικότητα αυτή, δε θα πρέπει να παραλειφθούν οι παράγοντες που ευθύνονται ουσιαστικά για την παθογένεια της καρκινογένεσης, με κύριους από αυτούς να είναι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, το οικογενειακό ιστορικό και η παχυσαρκία.

1.11.1 Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία

Ο θυρεοειδής αδένας παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στο ραδιενεργό ιώδιο, αλλά και σε άλλες ιονίζουσες ακτινοβολίες καθώς προάγουν την ανάπτυξη κακοηθειών. Ήδη από την παιδική ηλικία, η έκθεση σε αυτό μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ρίψη των ατομικών βομβών από τις ΗΠΑ στην Ιαπωνία, που είχε σαν αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου στις μικρές ηλικίες και κυρίως στους έφηβους 5 δεκαετίες μετά την έκθεση στην απελευθερωμένη ακτινοβολία. Επίσης, μετά το ατύχημα στο Τσερνόμπιλ το 1985, κατά το οποίο μεγάλες ποσότητες ραδιενεργού ιωδίου απλώθηκαν στην Λευκορωσία και στην Ουκρανία, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά κακοηθειών του θυρεοειδούς στα παιδιά που εκτέθηκαν σε αυτό. (22)

Σε γενικές γραμμές, επικρατεί έντονη ανησυχία γύρω από την ιονίζουσα ακτινοβολία σε νεαρές ηλικίες, αλλά και σε ενήλικες, ακόμα και όταν είναι απαραίτητο, όπως λόγω χάρη όταν διενεργείται διαγνωστική απεικόνιση. Σε πρόσφατη μετανάλυση από 9 μελέτες 12 δημοσιεύσεων, επαληθεύτηκε η θετική συσχέτιση της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία από αξονικές τομογραφίες και ακτίνες X, με τον αυξημένο κίνδυνο θυρεοειδικού καρκίνου. (14)

1.11.2 Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται πως έχει ιδιαίτερο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του θυρεοειδικού καρκίνου. Σε ανάλυση που έγινε σε 10.709 ασθενείς με όζους θυρεοειδούς, μετά από βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνα, έγινε σαφές πως εκείνοι με οικογενειακό ιστορικό είχαν αυξημένη κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικής κακοήθειας, συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό. Πρέπει να σημειωθεί, πως όταν μόνο ένα άτομο της οικογένειας νοσεί από θυρεοειδικό καρκίνο, δεν αποτελεί παράδειγμα οικογενειακού ιστορικού. Για να ληφθεί υπόψη, θα πρέπει στην οικογένεια να υπάρχουν 3 ή περισσότερα άτομα με θυρεοειδικό καρκίνο, όπου στην περίπτωση αυτή η τυχαιότητα ενός νέου περιστατικού βρίσκεται κάτω από 4%.

Στην περίπτωση του οικογενή καρκίνου του θυρεοειδή σε 2 ή περισσότερα συγγενικά πρόσωπα πρώτου βαθμού, συστήνεται η ψηλάφηση του αυχένα σε κάθε επίσκεψη στον γενικό γιατρό, από την

ηλικία στην οποία διαγνώστηκε το πρώτο προσβεβλημένο άτομο της οικογένειας από θυρεοειδικό καρκίνο και υπό περιπτώσεις συστήνεται επίσης και ο υπερηχογραφικός έλεγχος. (23)

1.11.3 Παχυσαρκία

Ένας ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός στοιχείων που αντλούνται από πληθώρα μελετών, επιβεβαιώνουν την άμεση συσχέτιση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας με σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του θυρεοειδούς. Σε μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τον Schmid D. και τους συνεργάτες του, φάνηκε πως τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα είχαν 25% και 55% υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. (8) Ακόμα, μια μαζική ανάλυση 5 προοπτικών μελετών κοορτής στις ΗΠΑ, έδειξε πως τα παχύσαρκα άτομα, τα οποία ορίστηκαν με βάση το $BMI \geq 30$, είχαν 53% υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο στον θυρεοειδή αδένα, συγκριτικά πάλι με άτομα που διέθεταν σωματικό βάρος εντός των φυσιολογικών ορίων. Παρόμοια αποτελέσματα, έδειξε και μια Δανέζικη μελέτη, αυτή τη φορά όμως σε παιδιά, όπου οι υψηλές τιμές του BMI, όχι μόνο συσχετίστηκαν με τον καρκίνο του θυρεοειδούς, αλλά φάνηκε πως η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη από την αντίστοιχη των ενηλίκων.

Εκείνο που αξίζει να επισημανθεί, είναι πως η περίσσεια της λιπώδους μάζας που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία, εκτός από την αυξημένη επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου, συσχετίστηκε επίσης σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό και με την αυξημένη θνησιμότητα από αυτόν, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως εμπλέκεται και στην καρκινογένεση, αλλά και στην ανάπτυξη της κακοήθειας. (15)

Για μεγαλύτερη κατανόηση της σύνδεσης παχυσαρκίας και θυρεοειδικού καρκίνου, πολλές μελέτες δεν αρκέστηκαν απλά στην επαλήθευση του ισχυρισμού αυτού, αλλά αξιολόγησαν και τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου που αναπτύχθηκε. Συγκεκριμένα, υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών για την αυξημένη επίπτωση του θηλώδους (PTC) και του θυλακιώδους καρκινώματος (FTC), ενώ το αναπλαστικό καρκίνωμα (ATC) παρουσιάζει την υψηλότερη συσχέτιση. Περιέργως, το αυξημένο BMI δεν φάνηκε να επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης του μυελοειδούς καρκινώματος (MTC), ενώ στην μελέτη του Schidt D. που προαναφέρθηκε, παρουσιάστηκε και αντίστροφη συσχέτιση. (8,15,24) Την συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον θυρεοειδικό καρκίνο θα εξετάσουμε εκτενέστερα στην ενότητα B.1.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχοντας λάβει πλέον επιδημικές διαστάσεις έχει χαρακτηριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως το μεγαλύτερο παγκόσμιο χρόνιο πρόβλημα υγείας στους ενήλικες ξεπερνώντας σε βαθμό σοβαρότητας και την υποθρεψία. (36) Τα σημερινά δεδομένα δείχνουν πως το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού κατοικεί σε χώρες, όπου το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία ευθύνονται για περισσότερους θανάτους από την υποθρεψία. (25) Παρά τα στοιχεία αυτά, το φαινόμενο της παχυσαρκίας χρονολογείται από την παλαιολιθική εποχή, ενώ αναφορές στην χρόνια αυτή ασθένεια έγιναν και πριν από 2.500 χρόνια από τον Ιπποκράτη, όπου επισήμανε αν και απλοϊκά πως ο αιφνίδιος θάνατος είναι συχνότερος σε παχύσαρκα άτομα παρά σε άτομα με υγιές σωματικό βάρος. Μια πιο πρόσφατη, αλλά εξαιρετικά εύστοχη παρατήρηση έγινε το 1810 από τον William Wadd, γραμματέας του Βασιλικού Κολλεγίου Χειρουργών στο Λονδίνο, όπου επισήμανε ότι “η αύξηση του πλούτου και η εξέλιξη της σύγχρονης εποχής μπορεί να έχουν εξαλείψει την πανούκλα και τον λοιμό, έχει φέρει όμως στην επιφάνεια νευρικές διαταραχές και αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας.”(26)

2.1 Ιστορική αναδρομή της παχυσαρκίας

Η αγγλική ορολογία της λέξης που αποδίδεται ως “obesity” άρχισε να διαδίδεται στο αγγλικό λεξιλόγιο μόλις τον 17ο αιώνα, αναφερόμενη αποκλειστικά στην περίσσεια λίπους και όχι στον αντίκτυπό της στην συνολική υγεία. Σημαντικά βήματα για την αναγνώριση της παχυσαρκίας ως ασθένεια ξεκίνησαν στα μέσα του 19ου αιώνα, ενώ στις αρχές του 20ου αιώνα, καταγράφηκαν και επισήμως οι επιπλοκές που την συνοδεύουν και η αυξημένη θνησιμότητα.

Αν και σήμερα οι φορείς υγείας προειδοποιούν για την επιτακτική ανάγκη να μειωθούν τα ποσοστά της παχυσαρκίας στον παγκόσμιο πληθυσμό, στο παρελθόν η χρόνια αυτή ασθένεια έπαιξε βασικό ρόλο στην επιβίωση του είδους μας. Αξίζει να σημειωθεί πως η ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να αποθηκεύει την περίσσεια τροφής σε μορφή λίπους (ικανότητα που διαφέρει από άτομο σε άτομο) αποτέλεσε ευνοϊκή συνθήκη για τον άνθρωπο να επιβιώσει σε καταστάσεις πείνας, την περίοδο των κυνηγών και των τροφοσυλλεκτών. (27)

Ακόμα, σαφείς αποδείξεις για την εμφάνιση της παχυσαρκίας σε προηγούμενα χρόνια έχουν δοθεί στο φως μέσω τεχνουργημάτων όπως «η Αφροδίτη του Βίλλεντορφ» και «η Αφροδίτη του Χόλε Φελς», ενώ

τεχνουργήματα της «Μητέρας Θεάς» που έχουν βρεθεί στην Ανατολία και την Μάλτα υπολογίζονται από την Νεολιθική Περίοδο. (28)

2.2 Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια για την παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολυπαραγοντική ασθένεια που ορίζεται ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους, ενέχοντας κινδύνους για την υγεία του ατόμου. Η μέτρησή της γίνεται σε διεθνές επίπεδο με τη χρήση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), μια εξαιρετικά πρακτική και εύχρηστη μέθοδο, καθώς είναι μη επεμβατική, με μηδαμινό κόστος και χωρίς να απαιτούνται συγκεκριμένες δεξιότητες. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός πως αν και η ανακάλυψή του έγινε το 1842 από τον Adolphe Quetelet, η χρήση της μεθόδου στην επιστημονική κοινότητα ξεκίνησε το 1972, όταν ο διατροφικός επιδημιολόγος Ancel Keys θεώρησε πως είναι ένας πολύ καλός δείκτης για να προσδιορίσει τα ποσοστά σωματικού λίπους σε έναν πληθυσμό. Έκτοτε, παραπάνω από 150.000 επιστημονικά άρθρα κάνουν λόγο στο ΔΜΣ, καταδεικνύοντας την χρησιμότητά του στην κλινική πράξη. (29,30)

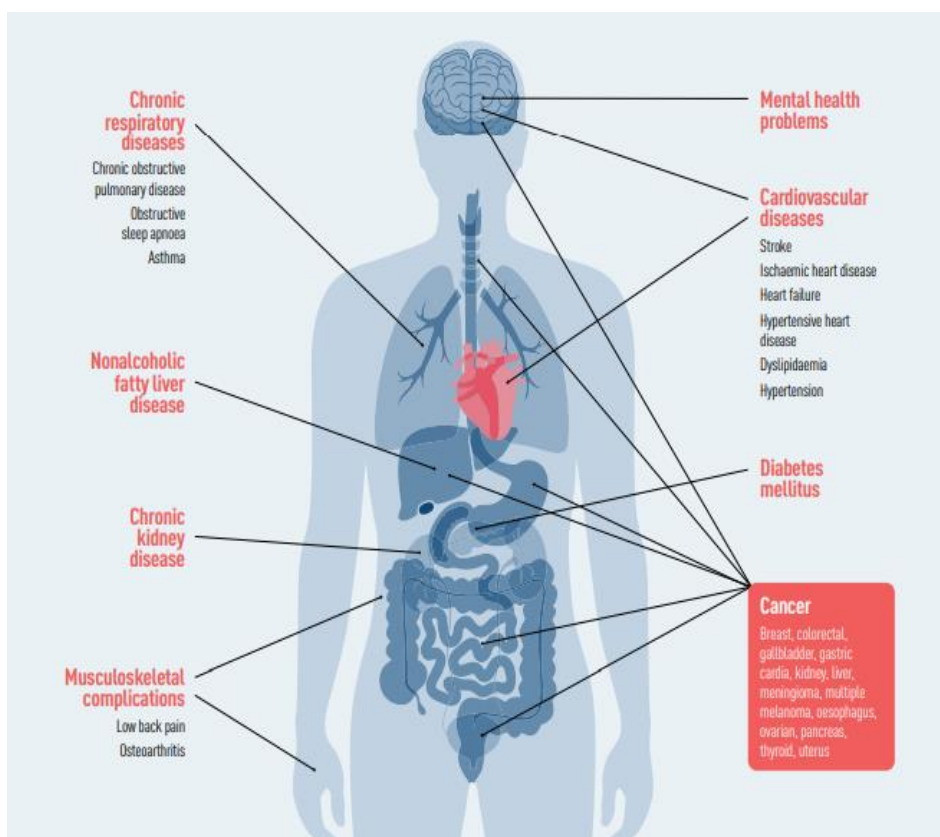
Ο υπολογισμός του γίνεται με τη διαίρεση του βάρους του σώματος σε κιλά με το ύψος του ατόμου σε μέτρα στο τετράγωνο (kg/m^2). Από την διαίρεση αυτή, το άτομο κατατάσσεται στις εξής κατηγορίες: για τιμές από 18.5– 24.9 kg/m^2 το βάρος ορίζεται ως φυσιολογικό, από 25.0–29.9 kg/m^2 υπέρβαρο, ενώ για τιμές από 30.0–34.9 kg/m^2 , 35.0–39.9 kg/m^2 και άνω των 40 kg/m^2 μιλάμε πλέον για παχυσαρκία τύπου 1, τύπου 2 και τύπου 3 αντίστοιχα.

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας σύμφωνα με τον ΔΜΣ (35)

Underweight	BMI <18.5 kg/m^2
Normal or acceptable weight	BMI 18.5–24.9 kg/m^2
Overweight	BMI 25.0–29.9 kg/m^2
Obese	
Obesity class I	BMI 30.0–34.9 kg/m^2
Obesity class II	BMI 35.0–39.9 kg/m^2
Obesity class III	BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (also referred to as severe or massive obesity)
Obesity class IV	BMI $\geq 50 \text{ kg/m}^2$
Obesity class V	BMI $\geq 60 \text{ kg/m}^2$

Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα του ΔΜΣ είναι ότι δε μπορεί να φανερώσει τα ποσοστά του σωματικού λίπους και της μυϊκής μάζας του σώματος, με αποτέλεσμα σε περιπτώσεις όπως είναι οι αθλητές να δημιουργείται σύγχυση με τα αποτελέσματα, καθώς το αυξημένο βάρος τους οφείλεται στην αυξημένη μυϊκή τους μάζα. Έτσι, με βάση τις κατηγορίες που αναφέρθηκαν, ένας αθλητής μπορεί να κατατάσσεται στην κατηγορία του υπέρβαρου ή παχύσαρκου, κάτι που στην πραγματικότητα δεν ισχύει (31). Επιπλέον, παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα, δεν μπορούν να συνυπολογιστούν με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου, παρόλο που είναι πιθανόν να επηρεάσουν σημαντικά τα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, στις Ασιατικές χώρες τα εύρη των τιμών του ΔΜΣ διαφέρουν σε σχέση με τον πληθυσμό του υπόλοιπου κόσμου. Ακόμα, σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπου η μυϊκή μάζα φθίνει με το πέρασμα του χρόνου και αυξάνεται η λιπώδης μάζα δεν αποτελεί κατάλληλο δείκτη για την αξιολόγηση του σωματικού βάρους.

Σε γενικά πλαίσια, ένας ΔΜΣ πάνω από 30 έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη τύπου 2, καρκίνο και άλλες ασθένειες, ενώ ένας ΔΜΣ κάτω από 18,5 (πολύ χαμηλά ποσοστά λίπους) έχει συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα από χρόνιες ασθένειες, κάπνισμα και καρκίνο.(32,33)



Εικόνα 5: Νόσοι που σχετίζονται με την παχυσαρκία (29)

Ένας ακόμα τρόπος αξιολόγησης της κατανομής λίπους στο σώμα είναι η περίμετρος μέσης (Waist Circumference, WC). Σε αντίθεση με το BMI, μέσω του WC μπορούμε να έχουμε μια καλή εικόνα για το ενδοκοιλιακό λίπος, ορίζοντας την κεντρικού τύπου παχυσαρκία όταν οι τιμές του για τους άνδρες είναι > 102 cm και για τις γυναίκες που δε βρίσκονται στην περίοδο της εγκυμοσύνης > 88 cm. Οι τιμές αυτές ισχύουν για τους κάτοικους της Ευρώπης, με τις τιμές αυτές να μεταβάλλονται έξω από αυτήν. Εκείνο που αξίζει να αναφερθεί, είναι πως άτομα που βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων του BMI, αλλά έχουν αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων που σχετίζονται με το κοιλιακό λίπος. Μετά από παρατήρηση σε 11 προοπτικές μελέτες κοορτής από τον James Cerhan και τους συνεργάτες του σε 650.386 λευκούς ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες, φάνηκε πως η μεγαλύτερη περίμετρος μέσης συσχετίστηκε θετικά με αυξημένη θνησιμότητα, είτε το άτομο βρισκόταν στα φυσιολογικά όρια του BMI είτε είχε υπερβάλλον βάρος (33,34)

2.3 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Στη σύγχρονη εποχή, τα επιδημιολογικά στοιχεία για την παχυσαρκία δεν είναι ιδιαίτερα ευοίωνα, καθώς από το 1980 μέχρι και σήμερα ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων έχει διπλασιαστεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, το 1/3 περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού να έχει αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιακών παθήσεων, διαβήτη τύπου 2, διάφορων τύπων καρκίνου, μυοσκελετικές ασθένειες και έκπτωση της ψυχικής υγείας. (41) Πιο συγκεκριμένα, στοιχεία του 2020 καταδεικνύουν πως το 38% του παγκόσμιου πληθυσμού είχε $BMI \geq 25$, το οποίο μεταφράζεται σε 2,6 δισεκατομμύρια ενήλικους, ενώ φαίνεται πως το 2035 το ποσοστό θα ξεπεράσει το 50%, με τον αριθμό των ενηλίκων να υπερβαίνει τους 4 δισεκατομμύρια.

Όσον αφορά την παχυσαρκία αποκλειστικά ($BMI \geq 30$), για το έτος 2020 ο επιπολασμός της ανερχόταν στο 14% και υπολογίζεται πως το ποσοστό αυτό θα ανέλθει στο 24% μέχρι το 2035. Ένα ανησυχητικό στοιχείο αναφέρει πως η παχυσαρκία σε παιδιά και έφηβους θα ανέλθει από το 10% στο 20% για τα αγόρια, ενώ από 8% στο 18% για τα κορίτσια.

Τα παραπάνω στοιχεία, κάνουν φανερό πως ο στόχος που τέθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2010 να μην αυξηθούν τα ποσοστά παχυσαρκίας μέχρι το 2025, όχι μόνο δεν επιτεύχθηκε, αλλά έχει επιδεινωθεί, μιας και δεν έχει γίνει αναφορά σε κάποια χώρα που να έχει καταφέρει να μειώσει το ποσοστό των ατόμων με παχυσαρκία που κατοικούν σε αυτή. (13)

Τα στοιχεία για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στη χώρα μας είναι επίσης ανησυχητικά, αφού το 53,7 των ενηλίκων άνω των 20 ετών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και το 20,1% είναι παχύσαρκοι, ποσοστά που ξεπερνούν τον μέσο όρο του παγκόσμιου πληθυσμού (37). Εκείνο όμως που αξίζει να

σημειωθεί, είναι τα ποσοστά του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα, αφού κατέχουμε μια από τις υψηλότερες θέσεις στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα, το 20,6% των παιδιών στην προσχολική ηλικία είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκα, με το ποσοστό αυτό σχεδόν να διπλασιάζεται στην ηλικία μεταξύ 10-12 ετών. Επιπροσθέτως, φαίνεται πως ένα υπέρβαρο ή παχύσαρκο παιδί είναι πολύ πιθανό να διατηρήσει το υπερβάλλον βάρος και στην ενήλικη ζωή του, αυξάνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και κάποιες μορφές καρκίνου. (38)

2.4 Το κόστος της παχυσαρκίας στην οικονομία

Εκτός από τις συνέπειες στην συνολική υγεία που θα εξετάσουμε παρακάτω, η παχυσαρκία έχει και άμεσο αντίκτυπο στην οικονομία της εκάστοτε χώρας και κατ' επέκταση στην παγκόσμια οικονομία. Σύμφωνα με στοιχεία του 2014, το κόστος της παχυσαρκίας άγγιξε το 2,8 του παγκόσμιου ΑΕΠ, δηλαδή 2 τρισεκατομμύρια δολάρια. Βάζοντας στο μικροσκόπιο τα νούμερα αυτά, το υπέρογκο αυτό ποσό δαπανάται είτε άμεσα σε σχετιζόμενες με την παχυσαρκία ασθένειες, όπως ο διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση είτε έμμεσα μέσω μειωμένης παραγωγικότητας, πρόωμης θνησιμότητας και αναπηρίας. (39,40) Σε ατομικό επίπεδο, κάθε παχύσαρκο άτομο κοστίζει κατά προσέγγιση 2000 δολάρια ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες (41), ενώ φαίνεται πως κοστίζουν στο σύστημα υγείας 30% περισσότερα έξοδα συγκριτικά με μη παχύσαρκα άτομα.(29)

Το πρόβλημα επεκτείνεται και στις νεαρότερες ηλικίες, όπως έδειξε και σχετική μελέτη που εξέτασε 8.404 άτομα ηλικίας 5-18 ετών. Φάνηκε λοιπόν πως τα παχύσαρκα παιδιά/έφηβοι κόστιζαν 172 δολάρια περισσότερα σε ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης, συγκριτικά με εκείνα που είχαν φυσιολογικό βάρος. Βάζοντας στην εξίσωση πως ένα παχύσαρκο παιδί έχει σημαντικές πιθανότητες να αναπτυχθεί και σε έναν παχύσαρκο ενήλικα, τότε το συνολικό κόστος μεγαλώνει αισθητά. (42)

2.5 Τα είδη της παχυσαρκίας

Ανάλογα με το σημείο εναπόθεσης του περίσσιου λίπους, η παχυσαρκία μπορεί να διακριθεί σε 2 κατηγορίες:

- Την περιφερική παχυσαρκία, όπου το λίπος αποθηκεύεται στην περιοχή των μηρών και των γλουτών και εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες
- Την κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία, όπου το λίπος αποθηκεύεται στην περιοχή της κοιλιάς και συναντάται συχνότερα στις γυναίκες (43)

Η παχυσαρκία κεντρικού τύπου έχει συνδεθεί σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με την περιφερική, με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία. Η συγκέντρωση του λίπους διακρίνεται α) υποδόρια β) οπισθοπεριτοναϊκά και γ) σπλαχνικά, όπου αποτελεί και την πιο επικίνδυνη περίπτωση, αφού το λίπος συσσωρεύεται γύρω από τα ζωτικά όργανα. Το κοιλιακό λίπος είναι υπεύθυνο για την αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών δεικτών, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το ινωδογόνο, ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και οι κυτοκίνες. Παράλληλα, εκκρίνει αδιποκίνες, που είναι ενεργά βιολογικά μόρια, όπως η ρεζιστίνη, η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), όπου σε συνδυασμό με τους φλεγμονώδεις δείκτες δημιουργούν τις συνθήκες για ένα φλεγμονώδες περιβάλλον και τον αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών παθήσεων. (25,31)

2.6 Τα αίτια της παχυσαρκίας

Αν και η εμφάνιση της παχυσαρκίας έχει συνδεθεί κυρίως με τον τρόπο ζωής του ατόμου (αυξημένη πρόσληψη φαγητού, μειωμένη φυσική δραστηριότητα κ.α.), μπορεί να οφείλεται και σε γενετικούς ή ενδοκρινικούς παράγοντες.

2.6.1 Τρόπος ζωής, περιβάλλον και παχυσαρκία

Κατά βάση, το κύριο αίτιο της παχυσαρκίας είναι η χρόνια κατανάλωση πολύ αυξημένων θερμίδων που ξεπερνούν σημαντικά τις ανάγκες του ατόμου και συνεπώς η αντίθετη προσέγγιση συντελεί στην μείωση του βάρους. Αυτή η υπερκατανάλωση σε περιόδους πείνας για το ανθρώπινο γένος ήταν μια απαραίτητη πρακτική, καθώς η έκθεση σε μεγάλες ποσότητες τροφής δεν ήταν δεδομένη και εξασφάλιζε μεγαλύτερες αποθήκες λίπους και συνεπώς μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης. Σε βάθος

χρόνου, ευνοήθηκε ο γονότυπος που ενισχύει την ανάγκη του ανθρώπου για περισσότερο φαγητό, αφού εξασφάλιζε με αυτόν τον τρόπο την διαίωσιν του είδους. (44)

Σήμερα, παρόλο που η εύρεση τροφής θεωρείται πλέον εξασφαλισμένη για τον μέσο άνθρωπο, τα ποσοστά της παχυσαρκίας βρίσκονται σε ανοδική πορεία. Η επικρατέστερη ερμηνεία αποδίδεται στην εκβιομηχάνιση των κοινωνιών που φέρνει ως αποτέλεσμα την υιοθέτηση μιας πιο καθιστικής ζωής και αυξημένη διαθεσιμότητα τροφής. Ειδικότερα, η συνεχής έκθεση από την τηλεόραση και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης σε λιπαρά και ζαχαρούχα τρόφιμα, όπου εκτός από βλαβερά για την υγεία αποδίδουν και πολλές θερμίδες, ευνοούν περαιτέρω την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. (45)

Ακόμα, η ολοένα και μεγαλύτερη προσκόλληση προς τον ψηφιακό κόσμο έχει προκαλέσει την αποστασιοποίηση των παιδιών από οποιοδήποτε σωματική δραστηριότητα, με μελέτες να αποδεικνύουν τη θετική συσχέτιση της παρακολούθησης οθονών με την επιλογή ανθυγιεινών διατροφικών συμπεριφορών και την επακόλουθη ανάπτυξη παχυσαρκίας. (46)

2.6.2 Γενετικό υπόβαθρο και παχυσαρκία

Ένας απλός ορισμός της επιγενετικής είναι η κληρονόμηση αλλαγών στη λειτουργία των γονιδίων χωρίς να πραγματοποιείται κάποια αλλαγή στην αλληλουχία του DNA. Η αλματώδης ανάπτυξη της επιγενετικής τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση μεγάλου αριθμού ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της παχυσαρκίας. (47) Ο συνδυασμός ενός γενετικού προφίλ με προδιάθεση για παχυσαρκία σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη τροφής, μειωμένη άσκηση, φάρμακα, ενδοκρινικούς παράγοντες κ.α., είναι εκείνος που θα επιφέρει την εμφάνιση της νόσου. Αυτό μπορεί να αποτελεί εξήγηση του πως κάποια άτομα που ακολουθούν έναν ανθυγιεινό τρόπο ζωής, έχουν φυσιολογικό βάρος, ενώ άλλα με γενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη παχυσαρκίας, ακολουθώντας παρόμοιο τρόπο ζωής, προσλαμβάνουν πολύ πιο εύκολα βάρος. (48)

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το οικογενειακό ιστορικό της παχυσαρκίας που για πρώτη φορά αναφέρθηκε το 1894 από τον Sir Francis Galton. Μετά από μεγάλο αριθμό μελετών έχει προκύψει πως ο ΔΜΣ των γονέων πριν την εγκυμοσύνη και κυρίως της μητέρας επηρεάζει σημαντικά το γενετικό προφίλ του εμβρύου, ενώ μελέτες διδύμων φανέρωσαν πως η γενετική κληρονομικότητα ευθύνεται για το 40-75% των περιπτώσεων παχυσαρκίας, με τα μονοζυγωτικά δίδυμα (πανομοιότυπο γενετικό υλικό) να εμφανίζουν πολύ κοινά χαρακτηριστικά στην συσσώρευση σωματικού λίπους σε σύγκριση με τα διζυγωτικά. Ακόμα, από μελέτες που διεξήχθησαν σε υιοθετημένα παιδιά φάνηκε η θετική συσχέτιση

του σωματικού τους βάρους με εκείνο των βιολογικών τους γονέων, συγκριτικά με εκείνο των θετών. (49)

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πολλές μεταλλάξεις γονιδίων που οδηγούν στην εκδήλωση μεταβολικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, μέσω ακατάλληλων εκφράσεων και μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP-s). Ένα από τα πιο διαδεδομένα γονίδια είναι αυτό της γκρελίνης, το οποίο παίζει βασικό ρόλο στην πρόσληψη τροφής, την ενεργειακή ομοιόσταση και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Ανιχνεύεται στο χρωμόσωμα 3p 25-26, διαθέτει τουλάχιστον 300 SNP-s και οι πιθανότητες έκφρασής του αυξάνονται από μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά, από την σωματοστατίνη (ορμόνη) και από παρασυμπαθητική διέγερση. (50)

Βέβαια, αν και πλέον είναι σαφής η συμμετοχή της γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, βρισκόμαστε ακόμα σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο για την πολύπλοκη αλληλεπίδραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην εκδήλωση της, ώστε να κατανοήσουμε πλήρως τους μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα. (44)

2.6.3 Υποθαλαμικά αίτια παχυσαρκίας

Ο υποθάλαμος είναι μια περιοχή του εγκεφάλου που έχει βασικό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία της ενεργειακής ομοιόστασης, η οποία περιλαμβάνει την ισορροπία ανάμεσα στην πρόσληψη τροφής, την ενεργειακή δαπάνη και την αποθήκευση ενέργειας. Η διακοπή ή η μειωμένη λειτουργικότητα του υποθαλάμου προκαλεί αλλαγές στα πολύπλοκα ορμονικά και νευρωνικά κυκλώματα που συμμετέχουν στην ενεργειακή ομοιόσταση, θέτοντας τις βάσεις για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. (51)

Αντιθέτως, ένας σωστά λειτουργικός υποθάλαμος ρυθμίζει αποτελεσματικά το σύστημα μελανοκορτίνης, το οποίο αποτελείται από 2 υποσύνολα νευρώνων, τους ορεξιόγονους, όπως το πεπτίδιο σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη Agouti (AgRP) και το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και τους ανορεξιόγονους, όπως την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και το νευροπεπτίδιο CART. Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται καλύτερη σύνδεση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης, εξασφαλίζοντας ένα φυσιολογικό βάρος.

Εκείνο που είναι εντυπωσιακό, είναι πως μια δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά (SFAs), όπως το παλμιτικό και το στεατικό, μπορούν να επηρεάσουν μέσα σε λίγες ημέρες την ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού. Τα SFAs έχουν την δυνατότητα να διαπεράσουν τον εγκεφαλικό φραγμό και να

συγκεντρωθούν στον υποθάλαμο, εξασθενώντας την ικανότητα της λεπτίνης και της ινσουλίνης να ενισχύουν τα ανορεξιογόνα πεπτίδια, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και συνεπώς σωματικού βάρους. (52)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο, με περίπου 18 εκατομμύρια νέα περιστατικά και 9,43 εκατομμύρια θανάτους σε ετήσια βάση. Αν και με μικρή διαφορά, την πρώτη αιτία θανάτου αποτελεί η καρδιαγγειακή νόσος, με 9,43 εκατομμύρια θανάτους ετησίως και ακολουθούν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια με 5,78 εκατομμύρια θανάτους. Δεν προκαλεί έκπληξη πως στα επόμενα 40 χρόνια εκτιμάται ότι οι θάνατοι παγκοσμίως από καρκίνο θα σκαρφαλώσουν στην πρώτη θέση, καθώς εμφανίζουν ανοδική πορεία, μεγαλύτερη από τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι συχνότεροι τύποι καρκίνου και για τα 2 φύλα είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη. Συγκεκριμένα, όσον αφορά το αντρικό φύλο, στην πρώτη θέση βρίσκεται ο καρκίνος του πνεύμονα, ακολουθεί ο καρκίνος του προστάτη και στη συνέχεια ο καρκίνος του στομάχου και του συκωτιού, ενώ στις γυναίκες με σημαντική διαφορά την πρώτη θέση λαμβάνει ο καρκίνος του μαστού, ακολουθούμενος από τον καρκίνο του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου. (53)

Οι κυριότεροι παράγοντες που ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας είναι η γενετική προδιάθεση, η ιονίζουσα ακτινοβολία, το κάπνισμα, οι λοιμώξεις, η μη ισορροπημένη διατροφή, το αλκοόλ, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας κ.α. Στους παραπάνω παράγοντες είναι αναγκαίο να προστεθεί και η παχυσαρκία, μιας και θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας για πολλούς τύπους καρκίνου. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως το υπερβάλλον σωματικό λίπος συνδέεται με το 20% όλων των καρκίνων, όταν κάποιες μελέτες αναφέρουν πως το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 40%. (54,55). Μόνο για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία ενοχοποιούνται για το 14% των θανάτων από καρκίνο για τους άνδρες και για το 20% στις γυναίκες. (56) Σε μελέτη που διεξήχθη επίσης στις ΗΠΑ σε 3,850 ενήλικες, φάνηκε πως η αύξηση βάρους κατά περισσότερο από 0,45 κιλά ανά έτος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά 38%, με επίπτωση κυρίως στις γυναίκες. (54)

Η άμεση σχέση παχυσαρκίας και καρκίνου αποδεικνύεται αναμφίβολα από τη συσχέτιση του πλεονάζοντος λίπους με 14 τύπους καρκίνου, στους οποίους περιλαμβάνονται: καρκίνος ενδομητρίου, οισοφάγου, προστάτη, στομάχου, παχέος εντέρου, μαστού (μετά την εμμηνόπαυση), ωοθηκών, χοληδόχου κύστης, θυρεοειδή, αδενοκαρκίνωμα νεφρού και παγκρέατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μηνιγγίωμα και πολλαπλό μυέλωμα. (54,56,57) Από αυτούς τους τύπους καρκίνου, τα υψηλότερα ποσοστά καλύτερης διάγνωσης έχουν ο καρκίνος του θυρεοειδή και του προστάτη, με 100% ποσοστό επιβίωσης στα 5 χρόνια, ενώ αντιθέτως το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται κάτω από 20% στους

καρκίνους που εντοπίζονται στον οισοφάγο, το ήπαρ και το πάγκρεας. Σε ακόμα πιο δυσχερή θέση, με ποσοστά επιβίωσης 5% ή και παρακάτω είναι όσοι διαγιγνώσκονται με προχωρημένου σταδίου καρκίνο του στομάχου, της ουροδόχου κύστεως, του οισοφάγου, του ήπατος και του παγκρέατος. (53)

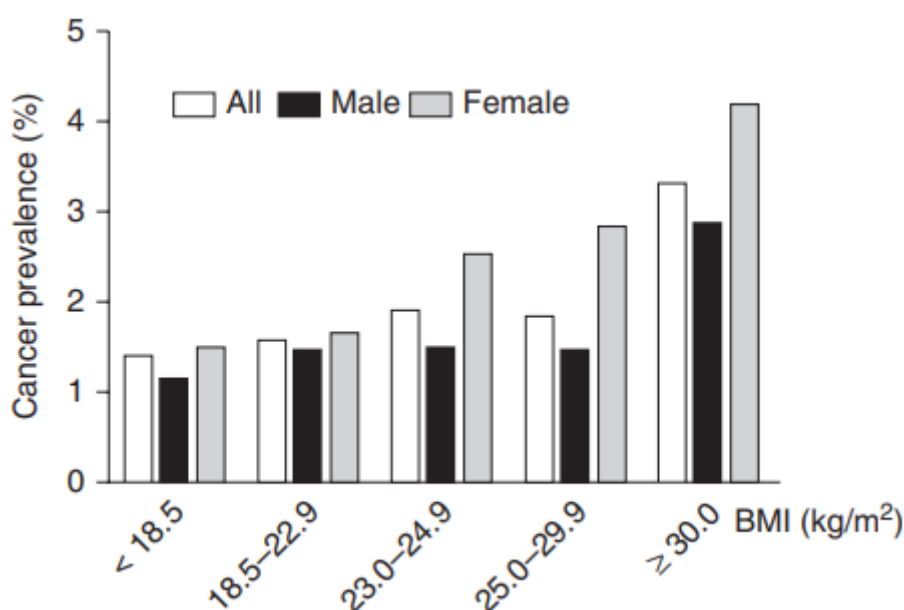
3.1 Παχυσαρκία και θυρεοειδικός καρκίνος

Σε προηγούμενη ενότητα, αναφέρθηκε η αντιπαράθεση που επικρατεί στην επιστημονική κοινότητα, σχετικά με τις αιτίες της αυξημένης επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου που παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες. Μεγάλη μερίδα επιστημόνων υποστηρίζει πως η αυξημένη επίπτωση της νόσου δεν οφείλεται σε κάποιον συγκεκριμένο περιβαλλοντικό ή γενετικό παράγοντα, αλλά την αποδίδουν στην αυξημένη ιατρική επαγρύπνηση και ευαισθησία, τον τακτικό προληπτικό έλεγχο και στις σύγχρονες και πιο ακριβείς απεικονιστικές και εργαστηριακές μεθόδους ανίχνευσης θυρεοειδικής κακοήθειας (υπερηχοτομογραφία, βιοψία με λεπτή βελόνα) θέτοντας ουσιαστικά θέμα υπερδιάγνωσης. (16) Υπέρ της άποψης αυτής, είναι το γεγονός ότι η αυξημένη επίπτωση αφορά κυρίως μικρά θηλώδη καρκινώματα που ανευρίσκονται σε τυχαίους/προληπτικούς ελέγχους. Εντούτοις, έχει επίσης παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση και σε μεγαλύτερους θυρεοειδικούς καρκίνους, γεγονός που δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στις καλύτερες απεικονιστικές μεθόδους. Η παρατήρηση αυτή, σε συνδυασμό με την επιδημική διάσταση της παχυσαρκίας, ισχυροποιεί την θεωρία ότι η αυξημένη τιμή του BMI θα μπορούσε να αιτιολογήσει τον αυξημένο επιπολασμό του θυρεοειδικού καρκίνου. (58-60)

Ο πλέον αυξημένος αριθμός επιδημιολογικών μελετών των τελευταίων ετών που έχουν μελετήσει την συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον θυρεοειδικό καρκίνο, οδήγησε το 2016 μια ομάδα εμπειρογνομόνων από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο να συμπεριλάβει τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου στη λίστα με τις κακοήθειες, όπου μια από τις αιτίες καρκινογένεσης αποτελεί η παχυσαρκία. Έρευνα που πραγματοποίησε ο Kitahara και οι συνεργάτες του έδειξε πως τα ολοένα και αυξανόμενα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στις Ηνωμένες Πολιτείες την περίοδο 1995-2015 συνέβαλλαν στην κατά προσέγγιση 14% αύξηση των περιστατικών PTC και 58% στις περιπτώσεις μεγάλων όγκων PTC (>4cm). Μάλιστα, εκτιμήθηκε το πως θα ήταν η κατάσταση στο υποθετικό σενάριο που τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που εξετάστηκαν είχαν φυσιολογικό βάρος. Υπολογίστηκε πως τα νέα περιστατικά PTC θα εμφάνιζαν μικρότερη ετήσια αύξηση (5,1% στο υποθετικό σενάριο έναντι 5,9%) και πως μεγαλύτεροι όγκοι PTC θα εμφανίζονταν σε ποσοστό 1,9% ετησίως, εν αντιθέσει του πραγματικού 4,5%. (15)

Μελετήθηκε επίσης η πιθανότητα, ο κίνδυνος ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου να αυξάνεται αναλογικά και με τις τιμές του BMI. Συγκεκριμένα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Kitahara και τους συνεργάτες του σε 604 περιστατικά θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς (248 άντρες και 356 γυναίκες) στο διάστημα 1995-2011, φάνηκε πως τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα είχαν αντίστοιχα 1,26 και 1,30 φορές πιο υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης PTC, σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Η λεπτομερέστερη ανάλυση, αποκλειστικά των παχύσαρκων ατόμων του δείγματος, έδειξε ότι ο δείκτης επικινδυνότητας για PTC για την παχυσαρκία τύπου 1, 2 και 3 παρουσίαζε αυξητική τάση με τιμές 1,21, 1,40 και 1,93 αντίστοιχα.

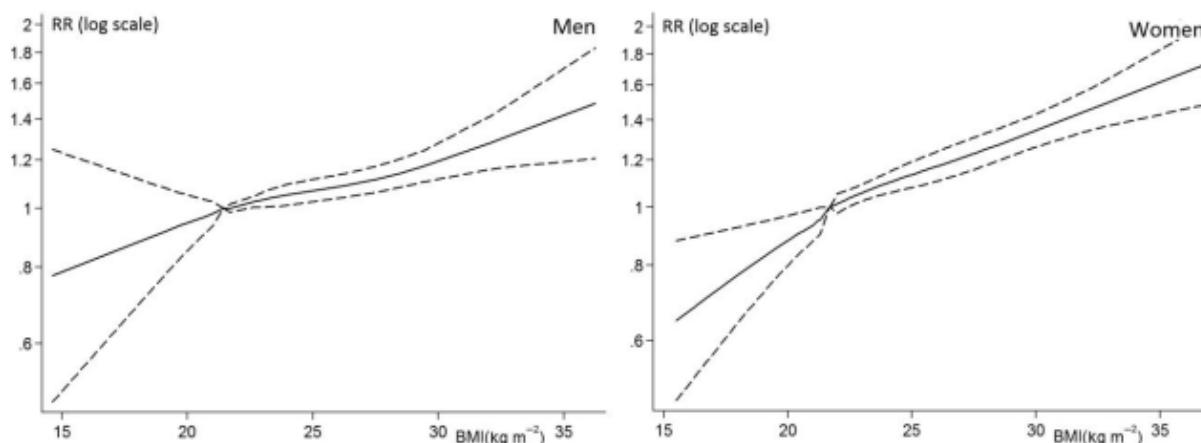
Οι ίδιοι ερευνητές κατέληξαν σε ένα ακόμα πολύ ενδιαφέρον εύρημα, καθώς υπολόγισαν πως για το έτος 2015, μία στις έξι περιπτώσεις PTC σε ενήλικες άνω των 60 στις Ηνωμένες Πολιτείες οφείλεται πιθανόν στο υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία, ενώ εκτίμησαν πως η παχυσαρκία αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα όχι μόνο των μικροκαρκινωμάτων θυρεοειδούς, αλλά και των μεγαλύτερων σε μέγεθος όγκων PTC. (60)



Διάγραμμα 1: Ο επιπολασμός του καρκίνου του θυρεοειδούς ανάλογα με τις κατηγορίες του ΔΜΣ. Οι εκτιμήσεις αυτές δεν έχουν προσαρμοστεί για άλλους παράγοντες (61)

Όπως αναφέρθηκε, ο Δείκτης Μάζας Σώματος χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση και κατάταξη της παχυσαρκίας, όμως αδυνατεί να αξιολογήσει το ενδοκοιλιακό λίπος. Για το λόγο αυτό,

και πάλι ο Kitahara και οι συνεργάτες του μελέτησαν την πιθανή σύνδεση της αυξημένης περιμέτρου μέσης ως δείκτη ενδοκοιλιακού λίπους, χρησιμοποιώντας τα όρια που ορίζουν την παχυσαρκία (>102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες). Οι ερευνητές κατέληξαν στην θετική συσχέτιση ανάμεσα στις υψηλές τιμές της περιμέτρου μέσης άνω των ορίων και του θυρεοειδικού καρκίνου τόσο στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος: 1,79, 95% CI: 1.21-2.63) όσο και στις γυναίκες (σχετικός κίνδυνος 1.54, 95% CI: 1.05-2.26). Επίσης, η συνένευση υψηλού BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) και δείκτη περιμέτρου μέσης διπλασίαζε τον κίνδυνο για ΘΚ (HR στους άνδρες = 2.13, 95% CI: 1.18-3.85; HR στις γυναίκες = 1.91, 95% CI: 1.31-3.25) σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογικό BMI και φυσιολογική περίμετρο μέσης (18.5-24.9 kg/m²). Η πιθανότερη εξήγηση για τον μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο στους άνδρες από τις γυναίκες, είναι το γεγονός πως οι άντρες, αν και κατά μέσο όρο εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά λίπους από τις γυναίκες, έχουν την τάση να αποθηκεύουν το λίπος στην περιοχή της κοιλιάς, σημείο που ευθύνεται για την επαγωγή της αντίστασης στην ινσουλίνη, που όπως θα δούμε παρακάτω αποτελεί μηχανισμό ανάπτυξης κακοήθειας. Τέλος, μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση που έγινε στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης, είναι ότι εκείνοι με αυξημένη περίμετρο μέσης είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου, ανεξάρτητα αν το BMI τους κατέτασσε στην κατηγορία του φυσιολογικού, του υπέρβαρου ή του παχύσαρκου. (58)



Διάγραμμα 2: Δοσοεξαρτώμενη σχέση ΔΜΣ και κινδύνου ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου σε άντρες και γυναίκες (62)

Παρά τον σημαντικό αριθμό μελετών που έχουν συσχετίσει θετικά το υπερβάλλον σωματικό βάρος με την υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας στον θυρεοειδή αδένα, υπάρχουν επίσης μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν την συσχέτιση αυτή. Ο Rotondi και οι συνεργάτες του μελέτησαν δείγμα 4849

ασθενών με μέση ηλικία τα 55,9 έτη, (3.809 γυναίκες και 1040 άντρες) που είχαν διαγνωστεί με όζο στον θυρεοειδή και μελέτησαν τον δείκτη επικινδυνότητας για θυρεοειδικό καρκίνο. Αφού λοιπόν τους κατέταξαν σε κατηγορίες ανάλογα με το BMI τους (φυσιολογικό βάρος, υπέρβαροι, παχύσαρκοι τύπου 1, 2 και 3), τα αποτελέσματα, δε φανέρωσαν κάποια σύνδεση μεταξύ του αυξημένου βάρους και της θυρεοειδικής κακοήθειας και μάλιστα παρουσιάστηκε πτωτική τάση στην εμφάνιση ΘΚ στις υψηλότερες κατηγορίες της παχυσαρκίας. (63)

Παρόμοια συμπεράσματα αντλήθηκαν και από μια πρόσφατη τριετή προοπτική μελέτη κοορτής, σε 1259 ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί, εμφάνιζαν όζους στον θυρεοειδή με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 cm, με τη μέση τιμή του BMI τους να βρίσκεται στο 28.6 kg/m² και τα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία να αποτελούν το 14,3%. Από το συνολικό δείγμα των ασθενών, το 15,8% (199 ασθενείς) διαγνώστηκαν με καρκίνο του θυρεοειδούς, μετά από χειρουργική εκτομή του θυρεοειδούς αδένα. Οι μέσες τιμές BMI μεταξύ των ασθενών με και χωρίς θυρεοειδική κακοήθεια ήταν συγκρίσιμες (28.9 kg/m² και 28.6 kg/m², αντίστοιχα) χωρίς στατιστικά σημαντική συσχέτιση (τιμή σημαντικότητας p=0.58). Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν κακοήθεια, φάνηκε ότι εκείνοι που βρίσκονταν στην ομάδα υψηλού κινδύνου (ασθενείς με αναπλαστικά, μυελώδη και φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα, ασθενείς με μεταστατική νόσο και ασθενείς με θυλακιώδες καρκίνωμα με αγγειακή διείσδυση) είχαν μέση τιμή BMI 26.4 kg/m², ενώ εκείνοι που βρίσκονταν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (οι υπολειπόμενοι ασθενείς) είχαν μέση τιμή BMI 29.1 kg/m². Συνεπώς, καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε στη μελέτη αυτή ανάμεσα στην παχυσαρκία και την πιθανότητα ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου. (64)

Γίνεται φανερό λοιπόν, πως τα έως τώρα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών δεν επαρκούν για να συμπεράνουμε με ασφάλεια ότι το αυξημένο BMI σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας στον θυρεοειδή αδένα. Παρόλα αυτά, όπως θα αναπτύξουμε στην ενότητα Β.3. έχουν βρεθεί μηχανισμοί μέσω των οποίων ορμόνες και άλλοι παράγονται που σχετίζονται με την παχυσαρκία ενδέχεται να προκαλούν καρκινογένεση στον θυρεοειδή, χωρίς όμως να είναι πλήρως ξεκάθαρο. Επομένως, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών με όσο το δυνατόν μεγαλύτερο δείγμα, ώστε να γνωρίζουμε με βεβαιότητα αν η παχυσαρκία αποτελεί τελικά παράγοντα κινδύνου.

3.2 Παχυσαρκία και επιθετικά χαρακτηριστικά θυρεοειδικού καρκίνου

Ένα ακόμα αντικείμενο αντιπαράθεσης, αποτελεί η πιθανή συσχέτιση της παχυσαρκίας με τα επιθετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού καρκίνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται ο

υπερμεγέθους όγκος (>2cm), η πολυεστιακότητα, η εξωθυρεοειδική διήθηση (extrathyroidal extension, ETE), η λεμφαγγειακή εισβολή (lymphovascular invasion, LVI), η μετάσταση στους λεμφαδένες (lymph node metastasis, LNM) και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα χαρακτηριστικά αυτά επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του ασθενή και την έκβαση της νόσου, αυξάνοντας τα ποσοστά θνησιμότητας και υποτροπής. (9)

Η ανάπτυξη των επιθετικών χαρακτηριστικών του θυρεοειδικού καρκίνου σε παχύσαρκους ασθενείς είναι η συσσωρευμένη μάζα λίπους που συγκεντρώνεται στην περιοχή του αυχένα. Ο δυσμενής ρόλος της συσσώρευσης λίπους είναι διττός, καθώς δυσκολεύει την ανίχνευση των όζων στην περιοχή του θυρεοειδή αδένος, ενώ παράλληλα καθυστερεί και την εμφάνιση των συμπτωμάτων που συνοδεύουν την κακοήθεια, σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. (65) Είναι λοιπόν επιτακτική η ανάγκη, να κατανοήσουμε σε μεγαλύτερο βαθμό την συσχέτιση της παχυσαρκίας με τις επιθετικές μορφές θυρεοειδικού καρκίνου, ώστε να είμαστε σε θέση να παρέχουμε τη βέλτιστη δυνατή διάγνωση, αλλά και πρόληψη. Όπως θα δούμε, σε τελική ανάλυση τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι ομοιογενή, ενώ επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC).

Γνωρίζοντας ήδη ότι οι παχύσαρκοι καρκινικοί ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, υπερμεγεθών όγκων και αυξημένης θνησιμότητας για πολλούς τύπους καρκίνου, ερευνητές από την Κίνα εξέτασαν αν το αυξημένο βάρος συνδέεται με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού καρκίνου. Αφού συγκέντρωσαν το αξιόλογο δείγμα των 13.995 ασθενών με PTC, εκ των οποίων το 95% καταγόταν από την βορειανατολική Κίνα, τους κατηγοριοποίησαν σε ομάδες, ανάλογα με το BMI τους. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν την θετική συσχέτιση του υπερβάλλοντος βάρους με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του PTC, με μεγαλύτερη επίδραση στο γυναικείο φύλο. Η πολυεστιακότητα, το μεγάλο μέγεθος όγκου και η λεμφαδενική μετάσταση συσχετίστηκαν με παχυσαρκία και στα δύο φύλα, ενώ αυξημένος κίνδυνος για εξωκυτταρική διήθηση και υψηλότερο στάδιο όγκου (T stage) βρέθηκε αποκλειστικά στο γυναικείο φύλο. (66)

Σε προγενέστερη μελέτη, που έγινε από τους Kim και συνεργάτες του, συγκεντρώθηκε δείγμα 716 ασθενών με PTC, κατετάγησαν ανάλογα με το BMI και την ηλικία τους (<45 χρονών και ≥ 45 χρονών). Το υψηλότερο BMI συνδέθηκε με αυξημένη πιθανότητα οξυδιακών μεταστάσεων, λεμφαγγειακής εισβολής, πολυεστιακότητας όγκου και λεμφαδενικών μεταστάσεων, οδηγώντας τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός της παχυσαρκίας με την προχωρημένη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιαστούν πιο επιθετικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του θυρεοειδούς. (65)

Ένα πολύ ενδιαφέρον στοιχείο προέκυψε και από μελέτη του Kitahara, όπου αφού έδειξε την συσχέτιση ανάμεσα στο αυξημένο BMI και τους υπερμεγέθεις θυρεοειδικούς όγκους άνω των 4 εκ., εκτίμησε πως ο αναπλαστικός καρκίνος του θυρεοειδούς (αδιαφοροποίητος όγκος), όπου χαρακτηρίζεται από κακή πρόγνωση και υψηλή θνησιμότητα είναι αποτέλεσμα ενός μη θεραπευόμενου

διαφοροποιημένου θυρεοειδικού όγκου. (60) Στο ίδιο πλαίσιο, σε δείγμα 9.765 ατόμων (6.949 γυναίκες και 2.861 άντρες), οι 4.651 είχαν καλοήθεις όγκους και οι 5.114 κακοήθεις PTC όγκους. Παρατηρήθηκε πως η αύξηση του BMI κατά 5 μονάδες αύξησε τον κίνδυνο για όγκο > 1 cm κατά 13,7% και την πολυεστιακότητα κατά 25,3%. (67)

Όλες οι παραπάνω μελέτες εξετάζουν την συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον ΘΚ κατά τη διάγνωση του ΘΚ. Τίθεται λοιπόν εύλογα το ερώτημα: μήπως απαιτείται χρόνος προκειμένου να δράσουν οι μηχανισμοί που πιθανόν οδηγούν στην ανάπτυξη ΘΚ σε παχύσαρκους; Αυτό το ερώτημα προσπάθησε να απαντήσει μια πρωτότυπη μελέτη, όπου εξετάστηκε αν το αυξημένο βάρος και η παχυσαρκία στην εφηβεία, συνδέονται με τον υψηλότερο κίνδυνο PTC στην ενήλικη ζωή. Αφού συγκεντρώθηκε δείγμα 1.549 περιπτώσεων PTC (300 άνδρες και 1.249 γυναίκες), καταγράφηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος που διέθεταν στα 18 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο ΔΜΣ ≥ 25 στα 18 χρόνια ζωής συσχετίστηκε θετικά με τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης Θ.Κ. ([OR]=4.31, 95% [CI]: 3.57, 5.22), ενώ παράλληλα αυξήθηκε και ο κίνδυνος υπερμεγεθών όγκων και εξωθυρεοειδικής διείσδυσης συγκριτικά με έναν ΔΜΣ < 23. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και μια μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία, με άτομα που βρίσκονταν στο εικοστό έτος της ηλικίας τους και σε μια μελέτη κοορτής στη Δανία, όπου το αυξημένο BMI στις ηλικίες 7-13 ετών ήταν προγνωστικός παράγοντας για ανάπτυξη PTC στην ενήλικη ζωή. Μάλιστα, αν και μειωμένος, ο κίνδυνος ανάπτυξης θυρεοειδικής κακοήθειας επικρατούσε ακόμα και σε εκείνους τους ενήλικες που είχαν πλέον BMI εντός των φυσιολογικών ορίων. (68)

Σε γενετικό επίπεδο, μεταλλάξεις του γονιδίου BRAFV600E έχουν ανιχνευθεί στο 30-70% των περιστατικών PTC, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με επιθετική συμπεριφορά θυρεοειδικού καρκίνου. Αν και είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες, εκτιμάται πως η παχυσαρκία συνδέεται με την ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου BRAFV600E σε ασθενείς με Θ.Κ.. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τον Shi, τον Rahman και τους συνεργάτες τους απέδειξαν πως το αυξημένο BMI αυξάνει την πιθανότητα μετάλλαξης του γονιδίου BRAFV600E σε ασθενείς με Θ.Κ., καθιστώντας πιο επικίνδυνο την εμφάνιση επιθετικών χαρακτηριστικών, όπως το μέγεθος του όγκου, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις, την εξωθυρεοειδική μετάσταση και πιο προχωρημένο στάδιο καρκίνου. Οι μηχανισμοί που ίσως βρίσκονται πίσω από το φαινόμενο αυτό είναι η απορρύθμιση διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως η πρωτεϊνική κίνηση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα (MAP kinase) και του RASSF1A και η διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ των μορίων που είναι υπεύθυνα για την ογκογένεση και των κατασταλτικών γονιδίων της θυρεοειδικής κακοήθειας. (69,70)

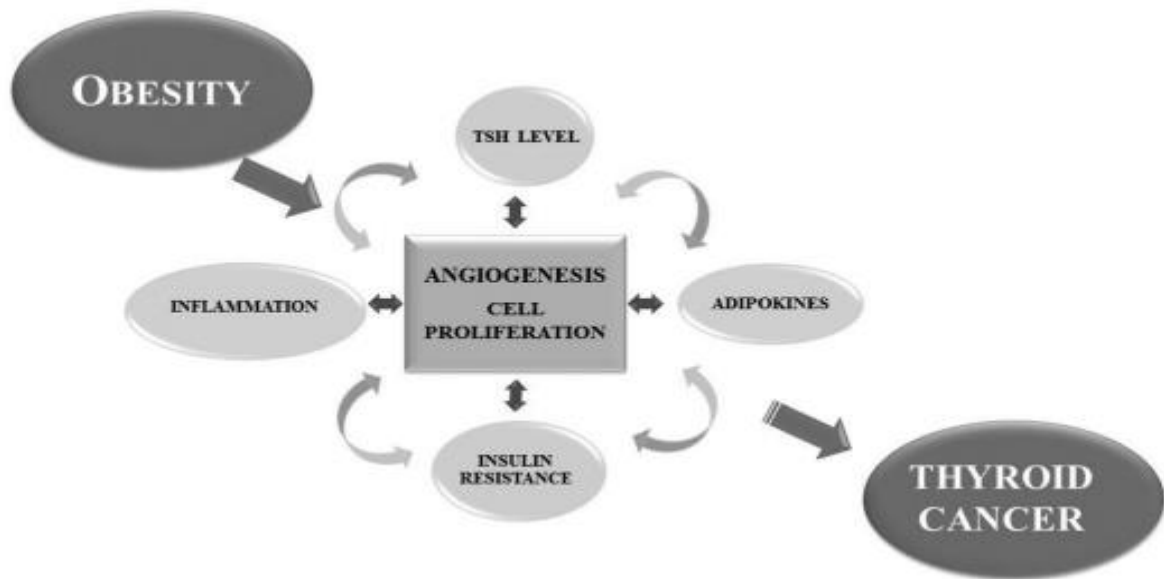
Η θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού καρκίνου δεν ανευρίσκεται σε όλες τις μελέτες που επεδίωξαν να εξετάσουν την θεωρία αυτή. Για παράδειγμα, ύστερα από έρευνα σε 1181 περιστατικά καλά διαφοροποιημένου καρκίνου δε φάνηκε καμία συσχέτιση του υψηλού BMI με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του καρκίνου, το βαθμό της εξέλιξης της νόσου ή τον

πιθανό κίνδυνο υποτροπής. (71) Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη του Matrone και των συνεργατών του, σε δείγμα 1058 ασθενών, όπου δεν προέκυψε κάποια σύνδεση του αυξημένου BMI με το μέγεθος του όγκου, την ιστολογία του, το στάδιο του, την εξωθυρεοειδική διείσδυση και την πολυεστιακότητα. (72)

Η ετερογένεια που εμφανίζουν τα αποτελέσματα των μελετών, ίσως εξηγείται από το γεγονός ότι η πλειονότητα των πληθυσμών στους οποίους βρέθηκε θετική συσχέτιση του BMI με τον επιθετικό θυρεοειδικό καρκίνο, ήταν Ασιατικής προέλευσης, στοχοποιώντας έτσι το γενετικό υπόβαθρο ως αιτία του φαινομένου αυτού. (73)

3.3 Παχυσαρκία και μηχανισμοί ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου

Αν και οι μηχανισμοί που συνδέουν το αυξημένο βάρος και την παχυσαρκία με την ανάπτυξη κακοήθειας στον θυρεοειδή δεν είναι ακόμα πλήρως αποκωδικοποιημένοι, γνωρίζουμε με βεβαιότητα για 5 παράγοντες που ενοχοποιούνται τόσο για την ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου, όσο και για την εξέλιξη του ήδη εγκατεστημένου Θ.Κ.. Οι παράγοντες αυτοί είναι α) η φλεγμονή χαμηλού βαθμού, υπεύθυνη για την έκκριση προφλεγμονωδών αδιποκινών, β) η αντίσταση στην ινσουλίνη, γ) η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, δ) αυξημένα επίπεδα της TSH και ε) το οξειδωτικό στρες. (24,55,56,74)



Εικόνα 6: Συμβολή των παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία στην ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου (17)

3.3.1 Φλεγμονή χαμηλού βαθμού

Ο λιπώδης ιστός, αν και παλαιότερα θεωρούνταν απλά ως το βασικό μέρος αποθήκευσης του λίπους και της ομοιοστάσης του οργανισμού, σήμερα χαρακτηρίζεται ως ένα ενδοκρινικό όργανο, απαραίτητο για την παραγωγή σημαντικών για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού ορμονών, με τις σημαντικότερες εξ αυτών να είναι η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη.

• Αδιπονεκτίνη

Αναφορικά με την αδιπονεκτίνη, είναι μια ορμόνη που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα, ενώ σε μικρότερο βαθμό παράγεται από το μυελό των οστών, τους οστεοβλάστες, τον εμβρυϊκό ιστό, τα μυϊκά κύτταρα, τα κύτταρα της καρδιάς και τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων. (56,75) Χαρακτηρίζεται για τις αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρωματικές και αντιαγγειογενετικές δράσεις της, ενώ παράλληλα αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης που παρουσιάζονται στο παχύσαρκο άτομο συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή

φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). (82)

Ειδικότερα, σε έναν υγιή λιπώδη ιστό, εντός δηλαδή των φυσιολογικών ορίων, διακρίνεται ισορροπία μεταξύ των λιποκυττάρων και των ανοσοκυττάρων. Η σταδιακή συσσώρευση του περίσσιου λίπους διαταράσσει την ισορροπία αυτή, σηματοδοτώντας την έναρξη μιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού, καθώς τα ανοσοκύτταρα διαπερνούν τον λιπώδη ιστό και είναι πλέον σε θέση να ρυθμίζουν τις τοπικές ανοσολογικές αποκρίσεις οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών και αδιποκινών. Τα ανοσοκύτταρα που λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία αυτή είναι τα ουδετερόφιλα και τα μαστοκύτταρα, όπου προάγουν τη φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ στον αντίποδα βρίσκονται τα ηωσινόφιλα και τα μυελοειδή κατασταλτικά κύτταρα. Σε πιο πρόσφατη ανακάλυψη, φάνηκε ο σημαντικός ρόλος στην ανάπτυξη φλεγμονώδους περιβάλλοντος από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα και από τα φυσικά φονικά κύτταρα (natural killer cells). Με τον τρόπο αυτό, σε ένα περιβάλλον χρόνιας φλεγμονής ευνοείται η έναρξη της ογκογένεσης, αλλά και η εξέλιξη του ήδη εγκατεστημένου όγκου.

Στη παραπάνω διαδικασία, η αδιπονεκτίνη εμφανίζει διττό ρόλο, καθώς εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό ανοσοκυττάρων που επάγουν την φλεγμονή (μακροφάγα τύπου 1), ενώ παράλληλα ευνοεί τον πολλαπλασιασμό ανοσοκυττάρων που χαρακτηρίζονται για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους (μακροφάγα τύπου 2). (76)

Ακόμη, η ογκοκατασταλτική δράση της αδιπονεκτίνης, είναι εφικτή μέσω της αλληλεπίδρασής της με τους υποδοχείς της. Πιο συγκεκριμένα, η πρόσδεση στους υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2, προάγει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMPK), με αποτέλεσμα η αδιπονεκτίνη να συμβάλλει στη μείωση αναβολικών και πολλαπλασιαστικών οδών και ταυτόχρονα διεγείρει την έκφραση παραγόντων που παίρνουν μέρος στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση, όπως το p21 και p53. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση της AMPK, με έμμεσο τρόπο αναστέλλει τις οδούς MAPK και PI3K/AKT/mTOR, πετυχαίνοντας με αυτόν τον τρόπο την επιβράδυνση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. (24)

Η σχέση μεταξύ αδιπονεκτίνης και ΘΚ διαπιστώθηκε στην ένθετη μελέτη ασθενών-μαρτύρων της προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) στην οποία μελετήθηκαν 399 γυναίκες και 76 άντρες με ΘΚ που αντιστοιχήθηκαν με 1016 μάρτυρες. Η μελέτη έδειξε ότι υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετιζοταν με χαμηλότερο κίνδυνο ΘΚ μόνο στις γυναίκες με BMI ≥ 25 kg/m². (77)

Παρομοίως, και άλλες μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, (78,79) όπως απέδειξε και ο Μητσιαδής και οι συνεργάτες του σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου. (24) Επίσης, ένα ακόμα ενδιαφέρον εύρημα από τον Cheng και τους συνεργάτες του είναι πως οι κυτταρικές σειρές του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς εκφράζουν αισθητά μειωμένο αριθμό υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2, σε σχέση με τα υγιή κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα. Σε μελέτη κοορτής στην Ταϊβάν, όταν εξετάστηκε δείγμα 49 ασθενών με PTC, οι υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2 εκφράστηκαν σε ποσοστό 27% και 47% αντίστοιχα. Η μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης συνδέθηκε με επιθετικά χαρακτηριστικά του PTC, όπως η εξωθυρεοειδική εισβολή, το μέγεθος όγκου, η πολυεστιακότητα αυτού και το στάδιο μετάστασης χωρίς να περιλαμβάνεται η λεμφαδενική μετάσταση. (80)

• Λεπτίνη

Όπως αναφέρθηκε, ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος και για την παραγωγή της λεπτίνης, της πρώτης αδιποκίνης που μελετήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 90. Η αύξηση του σωματικού λίπους συνδυάζεται ταυτόχρονα και με αυξημένη παραγωγή της λεπτίνης, με τις γυναίκες λόγω αυξημένης λιπώδους μάζας να εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις από τους άντρες, μια κατάσταση που φαίνεται να αλλάζει μετά την εμμηνόπαυση. Έχει βασικό ρόλο στην όρεξη και την ενεργειακή ισορροπία, χαρακτηριζόμενη για τις ανορεξιογόνες δράσεις της.

Η υπερέκκριση της λεπτίνης που παρατηρείται στα παχύσαρκα άτομα, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φλεγμονώδους περιβάλλοντος, εκκρίνοντας αυξημένες ποσότητες των κυτοκινών IL-6 και TNF. Έτσι λοιπόν, όπως συμβαίνει στην υποαδιπονεκτιναιμία, οι αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης συνδράμουν στην χρόνια φλεγμονή και συνεπώς στην ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη μετάσταση του καρκίνου. (81)

Η λεπτίνη προσδένεται στους υποδοχείς λεπτίνης (Ob-Rs), οι οποίοι ανιχνεύονται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα και σε πληθώρα περιφερικών ιστών. (82) Έχει δειχθεί σε μελέτες *in vitro* ότι μετά τη σύνδεσή της σε αυτούς, οδηγεί στην ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού JAK/STAT3 (83,84), καθώς και της καταστολής απόπτωσης μέσω των Bel-2-εξαρτώμενων μηχανισμών, (43) θέτοντάς την έτσι μια ορμόνη με κομβική σημασία στην ανάπτυξη και την εξέλιξη διαφόρων κακοηθειών. Σε παχύσαρκα ποντίκια που ανέπτυξαν ΘΚ βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους τους και της εξέλιξης του ΘΚ μέσω της ενεργοποίησης του JAK2 μονοπατιού και της απαγωγής του STAT3 μονοπατιού. (85) Όπως φάνηκε και από μια μελέτη κοορτής

στη Σαουδική Αραβία, σε δείγμα 536 περιστατικών PTC, ανιχνεύθηκε υπερέκφραση των Ob-Rs στο 80% των περιπτώσεων και παράλληλα συσχετίστηκε με πιο επιθετική συμπεριφορά του καρκίνου, όπως εξωθυρεοειδική διήθηση, μεγαλύτερο όγκο, λεμφαδενική μετάσταση και προχωρημένο στάδιο της κακοήθειας. (80)

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες απέδειξαν την καρκινογόνο δράση της λεπτίνης, όταν ανευρέθηκαν υψηλά επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, σε αντίθεση με τα υγιή άτομα. Ο Uddin και οι συνεργάτες του έδειξαν τη συσχέτιση της λεπτίνης με το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, καθώς φάνηκε πως η λεπτίνη μέσω του υποδοχέα της προάγει τον πολλαπλασιασμό των θυλακιωδών κυττάρων, ενώ παράλληλα αναστέλλει την απόπτωση αυτών. (24,86)

Τέλος, η λεπτίνη έχει την ιδιότητα να αυξάνει την αγγειογένεση μέσω της αυξημένης έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, συμβάλλοντας και με τον τρόπο αυτό στην ανάπτυξη καρκινογένεσης στον θυρεοειδή αδένα. (17)

3.3.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, είναι απαραίτητη για τις γλυκορυθμιστικές και μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού, ενώ ακόμη χαρακτηρίζεται και για τις μιτογονικές της δράσεις. Η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της μέσω του υποδοχέα ινσουλίνης (IR), ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα που ανήκει στους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης. Η κινητοποίηση του IR, μπορεί να πραγματοποιηθεί εκτός από την ινσουλίνη και από διάφορα ανάλογα της ινσουλίνης, όπως και από τους ινσουλινοτρόπους αυξητικούς παράγοντες IGF-1 και κυρίως από τον IGF-2. Μέσω του IR προάγεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και είναι σε θέση υπό συνθήκες υπερινσουλιναιμίας, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, να οδηγήσει στην δημιουργία κακοήθειας. Έχει φανεί, πως σε κατάσταση θυρεοειδικής κακοήθειας, επικρατεί υπερέκφραση των υποδοχέων ινσουλίνης, συγκριτικά με έναν υγιή θυρεοειδή αδένα, κάνοντας αντιληπτή την εμπλοκή της ινσουλίνης στην προαγωγή της καρκινογένεσης. (59,78) Σε μελέτη που έγινε στην Αργεντινή, συγκρίθηκαν 22 ασθενείς με διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο και 20 ατόμων με φυσιολογικό θυρεοειδή. Παρατηρήθηκε πως η ομάδα των ασθενών εμφάνιζε αντίσταση στην ινσουλίνη σε ποσοστό 50% σε σχέση με το 10% της ομάδας ελέγχου. (80)

Η χρόνια υπερινσουλιναιμία επιφέρει μείωση στην ηπατική σύνθεση και έκκριση των πρωτεϊνών δέσμευσης του ινσουλινοτρόπου αυξητικού παράγοντα-1 και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου IGF-1 στην κυκλοφορία. Ο συνδυασμός των υψηλών συγκεντρώσεων ελεύθερου IGF-1 και

ινσουλίνης οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένης και της θυρεοειδικής.

Επιπλέον, η ινσουλίνη προσδένεται στον υποδοχέα του ινσουλινotropου αυξητικού παράγοντα (IGFR) και έτσι προκαλεί την ενεργοποίησή του. Η ενεργοποίηση αυτή του IGFR, έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού καρκίνων, μεταξύ αυτών και του καρκίνου του θυρεοειδούς. Αξίζει να επισημανθεί, πως η πυκνότητα των IGFR στη μεμβράνη ενός φυσιολογικού θυρεοειδικού κύτταρου είναι σχετικά αραιή, σε αντίθεση με την συνθήκη ύπαρξης όζων ή εγκατεστημένου καρκίνου του θυρεοειδούς, όπου η πυκνότητά τους είναι πολύ πιο αυξημένη. (80,81)

Σε μια πιο πρόσφατη ανακάλυψη, φάνηκε ακόμα ένας μηχανισμός με τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη παίρνει μέρος στην εξέλιξη των όζων του θυρεοειδούς. Ειδικότερα, η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει την αγγειογένεση και την αγγείωση των όζων, με πιθανότερη αιτία την υπερέκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), όπου συνεπάγεται τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. (24)

3.3.3 Ορμόνες φύλου

Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, μεταξύ άλλων, είναι και υπεύθυνα για την παραγωγή των TNF-α, IL-1β και προσταγλανδίνης, τα οποία συμβάλλουν στην παραγωγή αρωματάσης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων στην περιοχή του μαστού και του ενδομητρίου, εκτός του ότι προκαλούν κυτταρικό πολλαπλασιασμό, συγχρόνως περιορίζουν και την απόπτωση στα σημεία αυτά, αλλά και σε άλλους ιστούς, ενώ παράλληλα ευθύνονται για την καρκινογένεση σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Το πρόβλημα επεκτείνεται και στις νεαρότερες ηλικίες, με τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων να προάγουν την πρόωμη εμμηναρχή, με αποτέλεσμα τον υψηλότερο αριθμό των εμμηνορροϊκών κύκλων, όπου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού. (88)

Στο ίδιο πλαίσιο, υπάρχουν δεδομένα που συνδέουν τα οιστρογόνα με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα οιστρογόνα μαζί με τους υποδοχείς τους θεωρείται πως έχουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη της καρκινογένεσης του θυρεοειδούς και την διήθηση του ήδη εγκατεστημένου, ασκώντας τη δράση τους μέσω του υποδοχέα οιστρογόνου (ER). Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του Era ευθύνεται για την ανάπτυξη του θυρεοειδικού καρκίνου, ενώ εκείνη του ERβ λειτουργεί ως αντισταθμιστικός παράγοντας.

Επιπλέον, όταν μελετήθηκαν άτομα με ήδη εγκατεστημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, διαπιστώθηκε διαταραγμένος μεταβολισμός των οιστρογόνων, δημιουργώντας έτσι τον ισχυρισμό ότι η πρόσδεση τους με τα μόρια DNA, πυροδοτεί την έναρξη του καρκίνου.

Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί πως υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην σημερινή μας έκθεση σε εξωγενή οιστρογόνα, εξαιτίας ιατρικών και περιβαλλοντικών αιτιών. Η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η κατανάλωση ζωοειδών στα οποία έχει γίνει χρήση αυξητικής ορμόνης αποτελούν αιτίες που μπορεί να οφείλονται για την έμμεση αύξηση του θυρεοειδικού καρκίνου.

Ωστόσο, η συσχέτιση των οιστρογόνων με την καρκινογένεση στον θυρεοειδή αδένα χρήζει κάποια επιφύλαξη, μιας και τα δεδομένα που έχουμε μέχρι σήμερα δεν είναι επαρκή για να τεκμηριώσουν σε ικανοποιητικό βαθμό τους παραπάνω ισχυρισμούς. Σίγουρα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα, ώστε να έχουμε μια πιο ξεκάθαρη εικόνα στο συγκεκριμένο πεδίο. (89)

3.3.4 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)

Σε προηγούμενη ενότητα, έγινε λόγος για την TSH, την γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στην υπόφυση και παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των θυρεοκυττάρων, στην διαφοροποίησή τους και στην έκκριση των ορμονών T3 και T4. Αυτή η τόσο σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς ορμόνη, όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδικής κακοήθειας. Στον παχύσαρκο ασθενή, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης αυξάνουν την έκκριση της TRH, της ορμόνης που διεγείρει την παραγωγή της TSH. Έτσι λοιπόν, η μέση τιμή της TSH στο παχύσαρκο άτομο είναι 0.8–2.0 mIU/L υψηλότερη, συγκριτικά με ένα μη παχύσαρκο άτομο. Αυτή η αισθητά υψηλότερη τιμή της TSH, πιθανόν συμβάλλει στην καρκινογένεση στον θυρεοειδή αδένα, μέσω του ρόλου της να προάγει τον πολλαπλασιασμό των θυρεοειδικών κυττάρων. (59,80)

Στην μεγαλύτερη μέχρι τώρα μελέτη, με 10.178 ασθενείς με οξώδη νόσο του θυρεοειδούς, φάνηκε πως οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις της TSH εντός του εύρους 0,4–3,4 mIU/L, συνδέθηκαν και με επίσης αυξανόμενο κίνδυνο για θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, ενώ συσχετίστηκαν επίσης και με μεγαλύτερο αριθμό μεταστάσεων. Σήμερα, γνωρίζουμε πως η αλληλοεξαρτώμενη σχέση της TSH με τον θυρεοειδικό καρκίνο, προέρχεται από την πρόσδεση της TSH στον υποδοχέα της (TSHR). Η πρόσδεση αυτή προκαλεί αύξηση στα ενδοκυτταρικά επίπεδα του cAMP, οδηγώντας στην ενεργοποίηση οδών, όπως το PI3K–AKT και το RAS–BRAF, που διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. (59,90)

Σε μελέτη που έγινε το 2006 σε 1500 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς μετά από βιοψία με λεπτή βελόνα, φάνηκε πως ο κίνδυνος κακοήθειας ήταν υπαρκτός ακόμα και στις περιπτώσεις που οι τιμές της TSH ήταν υψηλές ακόμα και εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Ακόμα, όταν αναλύθηκε δείγμα 11.919 ασθενών με PTC, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση της νόσου ήταν μεγαλύτερος κατά 11% για κάθε mIU/L που αυξανόταν η TSH. (91)

Οι υψηλές τιμές της TSH έχουν συσχετιστεί με την υπερινσουλιναμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μέσω αυτών των έμμεσων μηχανισμών, επιφέρεται μια ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες αύξηση της TSH, όπου σε συνδυασμό και με τα παραπάνω γίνεται αντιληπτή η αναπόφευκτη αύξηση της ορμόνης αυτής και η σύνδεσή της με την επαγωγή της κακοήθειας του θυρεοειδούς. (24)

Ακόμα, όπως έδειξαν οι δημοσιεύσεις από τον Haymart και των συνεργατών του, οι υψηλές τιμές TSH συσχετίζονται με πιο προχωρημένο στάδιο της θυρεοειδικής κακοήθειας. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της TSH εμφανίζεται πιο αυξημένη στα στάδια 3 και 4 του καρκίνου, ενώ βρίσκεται σε πιο χαμηλά επίπεδα στα προγενέστερα στάδια 1 και 2. Ακόμα, είναι αυξημένος ο κίνδυνος εξωθυρεοειδικής διήθησης και λεμφαδενικών μεταστάσεων στις περιπτώσεις ασθενών με υψηλές τιμές TSH. (91)

Εκείνο που είναι απαραίτητο να διαλευκανθεί, είναι ο ρόλος της TSH στο χρονικό του θυρεοειδικού καρκίνου, αν δηλαδή είναι εκείνη που επάγει την δημιουργία κακοήθειας ή συμβάλλει στην ανάπτυξη της ήδη εγκατεστημένης. Σαφώς και απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός προοπτικών μελετών για να δοθεί η απάντηση στο ερώτημα αυτό. (92)

3.3.5 Οξειδωτικό στρες

Οξειδωτικό στρες ονομάζεται η βιοχημική κατάσταση, όπου παρατηρείται περίσσεια συγκέντρωση δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και αντιδραστικών μεταβολιτών, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο σε πολλά βιολογικά συστατικά, με τα παχύσαρκα άτομα να εμφανίζουν υψηλότερο βαθμό οξειδωτικού στρες.(29,74) Οι ROS προέρχονται από τα κύτταρα, μέσω πληθώρας ενζυματικών συστημάτων, όπως η οξειδάση του NADPH, η οξειδάση της ξανθίνης, η οξειδάση του νιτρικού οξειδίου, το κυτόχρωμα P450 και η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις ελεύθερες ρίζες στις οποίες κατατάσσονται το ανιόν υπεροξειδίου και το ανιόν υδροξυλίου και τα μη ριζικά μόρια, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, μέσα στο κύτταρο επικρατεί ισορροπία

ανάμεσα στην παραγωγή των ROS και την αποτοξίνωσή τους, η οποία διενεργείται από ενζυματικά και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά συστήματα, πετυχαίνοντας έτσι την οξειδοαναγωγική ομοιόσταση στο εσωτερικό των κυττάρων. Όταν αυτή η κατάσταση διαταράσσεται και υπερισχύει η συγκέντρωση των ROS έναντι των πρωτεϊνών αποτοξίνωσης, δημιουργούνται οι συνθήκες όπου μεταξύ άλλων προάγουν και την καρκινογένεση.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να επισημανθεί πως κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4 παράγονται και υψηλές ποσότητες υπεροξειδίου του υδρογόνου στον αυλό του θυλακίου. Αυτό σημαίνει, ότι η σύνθεση των ορμονών αυτών παρουσιάζει οξειδωτικές ιδιότητες, γεγονός που εξηγεί την σημαντική επιρρέπεια του θυρεοειδή στο οξειδωτικό στρες.

Για να γίνει καλύτερα αντιληπτό, το οξειδωτικό στρες εκτιμάται πως είναι ένας από τους λόγους που υφίσταται βλάβες το DNA, όπου στην περίπτωση της μη επιδιόρθωσης αυτών, υπάρχει κίνδυνος μεταβολής της γενετικής πληροφορίας. Συνεπώς, υπάρχει υψηλή πιθανότητα να παρουσιαστούν μεταλλάξεις και παράλληλα να ανασταλλούν οι διαδικασίες της αντιγραφής και της μεταγραφής. Αν και είναι δύσκολο να γνωρίζουμε το αποτέλεσμα της εκάστοτε τροποποίησης του DNA λόγω του οξειδωτικού στρες, εκείνο που έχει γίνει αντιληπτό είναι το μειωμένο δυναμικό οξειδοαναγωγής της γουανίνης, μιας εκ των τεσσάρων βάσεων του DNA. Ως εκ τούτου, η οξείδωση της γουανίνης αποτελεί την ευκολότερη οδό για τη δημιουργία βλάβης στην αλληλουχία του DNA και την προαγωγή της κακοήθειας. (93)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος αποτελεί το 3% του συνολικού αριθμού των διαγνωσμένων κακοηθειών, με τα νέα περιστατικά να βρίσκονται σε ανοδική πορεία. Χαρακτηρίζεται ως η συχνότερη ενδοκρινική κακοήθεια και συναντάται κυρίως στο γυναικείο φύλο, καθώς έχει τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας. Αν και οι περιπτώσεις νέων ασθενών παρουσιάζονται αυξημένες, ένα μέρος της επιστημονικής κοινότητας χαρακτηρίζει αυτή την αύξηση ως στατιστικό σφάλμα, εξαιτίας των σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων. Συγκεκριμένα, η υπερηχοτομογραφία, η βιοψία με λεπτή βελόνα, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μας επιτρέπουν να ανιχνεύουμε σε πρώιμο στάδιο και με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα θυρεοειδικούς όζους, όπου σε αντίθετη περίπτωση δε θα τους ανιχνεύαμε.

Βέβαια, αν και ένα ποσοστό του επιπολασμού του θυρεοειδικού καρκίνου οφείλεται στην ευρεία χρήση των απεικονιστικών μεθόδων, γνωρίζουμε σήμερα τους παράγοντες εκείνους που συμβάλλουν στην πιο εκτεταμένη εμφάνιση της νόσου. Ειδικότερα, η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία, στην οποία παρουσιάζει ευαισθησία ο θυρεοειδής, το οικογενειακό ιστορικό και η παχυσαρκία είναι από τους βασικότερους παράγοντες.

Αναφορικά με την παχυσαρκία, λόγω των επιδημικών διαστάσεων που έχει λάβει σήμερα, σημαντικός αριθμός μελετών έχει εξετάσει και έχει επαληθεύσει την συσχέτιση της με πολλούς τύπους καρκίνου. Για το έτος 2020, τα στοιχεία έδειξαν πως το 38% του παγκόσμιου πληθυσμού ήταν υπέρβαρο (BMI ≥ 25) και το 14% ήταν παχύσαρκο (BMI ≥ 30), γεγονός που προκαλεί ανησυχία αν προσθέσουμε σε αυτό ότι σύμφωνα με μελέτες, για το 20% όλων των καρκίνων ενοχοποιείται η παχυσαρκία, όταν άλλες θεωρούν πως το ποσοστό αυτό είναι διπλάσιο.

Πολύ αξιόλογες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον θυρεοειδικό καρκίνο, κυρίως για το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC), με κάποιες να έχουν αναδείξει την αναλογική σχέση της αύξησης του BMI με τον κίνδυνο ανάπτυξης της κακοήθειας. Μάλιστα, για το έτος 2015, 1 στις 6 περιπτώσεις PTC σε ενήλικες άνω των 60 στις Ηνωμένες Πολιτείες πιθανολογείται πως οφείλεται στο υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία.

Μια ακόμα πιθανή σύνδεση που έχει εξεταστεί είναι αυτή της παχυσαρκίας με τα επιθετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού καρκίνου, στα οποία περιλαμβάνονται ο υπερμεγέθης όγκος ($>2\text{cm}$), η πολυεστίαση όγκου, η εξωθυρεοειδική διήθηση (ETE), η λεμφαγγειακή εισβολή (LVI), η μετάσταση στους λεμφαδένες (LNM) και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Σε μεγάλη μελέτη, που συγκέντρωσε δείγμα 9.765 ασθενών με PTC, βρέθηκε πως η αύξηση του BMI κατά 5 μονάδες υπολογίστηκε πως αύξησε τον κίνδυνο για όγκο $> 1\text{ cm}$ κατά 13,7% και την πολυεστιακότητα κατά 25,3%.

Ακόμα, σε μελέτη που εξετάστηκε αν το αυξημένο βάρος και η παχυσαρκία στην εφηβεία αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση PTC στην ενήλικη ζωή, η συσχέτιση όχι μόνο ήταν θετική (κυρίως στο αντρικό φύλο), αλλά παρουσιάστηκε και αυξημένος κίνδυνος υπερμεγεθών όγκων και εξωθυρεοειδικής διεύθυνσης.

Σημαντικός σύμμαχος των ερευνών, για την καλύτερη κατανόηση της παχυσαρκίας σε σχέση με τον θυρεοειδικό καρκίνο, είναι η αναγνώριση των μηχανισμών που ενεργοποιούνται λόγω του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, σήμερα γνωρίζουμε συνοπτικά τα εξής:

- τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης και τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία φλεγμονής χαμηλού βαθμού, μια κατάσταση που ευνοεί την ανάπτυξη θυρεοειδικής κακοήθειας
- Οι υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και ελεύθερης IGF-1, ως αποτέλεσμα του περίσσιου λίπους προάγουν την καρκινογένεση
- Τα οιστρογόνα μαζί με τους υποδοχείς τους, θεωρείται πως έχουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη της καρκινογένεσης του θυρεοειδούς και την διήθηση του ήδη εγκατεστημένου
- Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, οδηγούν στην υπερέκκριση της TSH, συμβάλλοντας έτσι στον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των θυρεοειδικών κυττάρων
- Η παχυσαρκία επιφέρει οξειδωτικό στρες, μια κατάσταση στην οποία ο θυρεοειδής εμφανίζει ευαισθησία και ως εκ τούτου αυξάνεται η πιθανότητα βλάβης του DNA και συνεπώς η παρουσία μετάλλαξης

Τέλος, τα εξαγόμενα αποτελέσματα από έναν σημαντικό αριθμό μελετών δεν έχουν επαληθεύσει τη σχέση της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου, με κάποιες από αυτές να δείχνουν ακόμα και αρνητική συσχέτιση. Στο ίδιο πλαίσιο, υπάρχει ετερογένεια στα δεδομένα για την σχέση της παχυσαρκίας με τα επιθετικά χαρακτηριστικά του καρκίνου, αποδιδόμενη κυρίως στην κατά κόρον διεξαγωγή των μελετών στις Ασιατικές χώρες.

Σίγουρα, για να γίνει σαφέστερη η κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην παχυσαρκία και τον θυρεοειδικό καρκίνο απαιτείται περαιτέρω μελέτη και ανάλυση, μέσω καλά σχεδιασμένων μελετών προκειμένου να αποκτήσουμε πληρέστερη εικόνα ανάμεσα στις δύο νόσους και να συμβάλλουμε με αυτόν τον τρόπο σε μια αποτελεσματικότερη πρόληψη και αντιμετώπιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: Anatomy and physiology [Internet]. 2nd ed. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier Inc.; 2018. 382–390 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7>
2. Tian R, Zhang S, Sun D, Bei C, Li D, Zheng C, et al. M6A Demethylase FTO Plays a Tumor Suppressor Role in Thyroid Cancer. *DNA Cell Biol.* 2020;39(12):2184–93.
3. Mondal S, Raja K, Schweizer U, Mugesh G. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angew Chemie - Int Ed.* 2016;55(27):7606–30.
4. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Dev.* 2017;144(12):2123–40.
5. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2018;07(04):160–88.
6. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology.* 2018;85(1–2):117–29.
7. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177–89.
8. Zhou Y, Yang Y, Zhou T, Li B, Wang Z. Adiponectin and thyroid cancer: Insight into the association between adiponectin and obesity. *Aging Dis.* 2021;12(2):597–613.
9. Expression M, Features C, Cancer PT, Review S, Aragon P, Weng C, et al. No Title. 1891;1–37.
10. Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2020;38(12):758–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.009>
11. Ledbetter DJ, Johnson PRV. Endocrine surgery in children. *Endocr Surg Child.* 2017;1–462.
12. Soundarrajan M, Kopp PA, Case C. Thyroid Disease and Reproduction. *Thyroid Dis Reprod.* 2019;
13. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(4):225–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00027-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00027-9)

14. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin NA* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
15. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(7):1284–97.
16. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(11):646–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
17. Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, Giacinto P Di, Sesti F, Prinzi N, et al. Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021;61(1):25–59. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1714542>
18. Laha D, Nilubol N, Boufraqueh M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(May):1–9.
19. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(March):1–10.
20. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10061):2783–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
21. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019;29(3):311–21.
22. Fiore M, Conti GO, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, et al. Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(7):1–18.
23. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(1):81–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30324-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30324-9)
24. Masone S, Velotti N, Savastano S, Filice E, Serao R, Vitiello A, et al. Morbid obesity and thyroid cancer rate. A review of literature. *J Clin Med*. 2021;10(9).
25. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2018;58(18):3070–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2017.1351917>
26. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132.

27. Eknoyan G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(4):421–7.
28. Haslam D. Weight management in obesity - Past and present. *Int J Clin Pract*. 2016;70(3):206–17.
29. WHO Regional office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. 2022. 1–220 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
30. Gutin I. In BMI we trust: Reframing the body mass index as a measure of health. *Soc Theory Heal*. 2018;16(3):256–71.
31. Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1–17
32. Ahima RS, Lazar MA. The Health Risk of Obesity - Better Metrics Imperative 2013;856.
33. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:61–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006>
34. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
35. Piché M, Poirier P, Lemieux I, Després J. Progress in Cardiovascular Diseases Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease : An Update ☆. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):103–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>
36. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World Obesity Atlas 2023 Report. 2023;(March). Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
37. Faka A, Chalkias C, Georgousopoulou EN, Tripitsidis A, Pitsavos C, Panagiotakos DB. Identifying determinants of obesity in Athens, Greece through global and local statistical models. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* [Internet]. 2019;29:31–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sste.2019.02.002>
38. Georgiou A, Androutsos O, Chouliaras G, Charmandari E. Do Children and Adolescents with Overweight or Obesity Adhere to the National Food-Based Dietary Guidelines in Greece? *Children*. 2022;9(2).

39. Brown V, Ananthapavan J, Sonntag D, Tan EJ, Hayes A, Moodie M. The potential for long-term cost-effectiveness of obesity prevention interventions in the early years of life. *Pediatr Obes.* 2019;14(8):1–10.
40. Tremmel M, Gerdtham U, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity : A Systematic Literature Review. :1–18.
41. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
42. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König HH. Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):105–15.
43. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(2):223–33.
44. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.
45. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull.* 2017;123(1):159–73.
46. Rosiek A, Maciejewska NF, Leksowski K, Rosiek-Kryszewska A, Leksowski Ł. Effect of television on obesity and excess of weight and consequences of health. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):9408–26.
47. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028–44.
48. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(3):223–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
49. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci.* 2016;130(12):943–86.
50. Al-Nbaheen MS. Relationship between single nucleotide polymorphism studies in ghrelin gene with obesity subjects. *J King Saud Univ - Sci* [Internet]. 2023;35(1):102393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102393>
51. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2019;42(5):383–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>

52. Jais A, Brüning JC, Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease Find the latest version : Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):24–32.
53. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology glossary. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217–22.
54. Iliana C, Lorraine L. Review: Diabetes, Obesity and Cancer - Pathophysiology and Clinical Implications. Department of Medicine, Women's College Hospital.2019
55. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: Role in endocrine cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
56. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:121–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
57. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: Cancer metabolism. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4277–83.
58. Kitahara CM, Platz EA, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A. thyroid cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. 2012;1419:1411–9.
59. Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obesity and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):T255–71.
60. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995 – 2015). 2020;112:1–8.
61. Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large , ultrasonographically screened population. 2013;879–86.
62. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Obesity and Cancer Adiposity and risk of thyroid cancer : a systematic review and meta-analysis. 2015;(i).
63. Rotondi M, Castagna MG, Cappelli C, Ciuoli C, Coperchini F, Chiofalo F, et al. Obesity Does Not Modify the Risk of Differentiated Thyroid Cancer in a Cytological Series of Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):125–31.
64. Ahmadi S, Pappa T, Kang AS, Coleman AK, Landa I, Marqusee E, et al. Point of Care Measurement of Body Mass Index and Thyroid Nodule Malignancy Risk Assessment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(February):1–5.

65. Kim SH, Park HS, Kim KH, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, et al. Correlation between obesity and clinicopathological factors in patients with papillary thyroid cancer. *Surg Today*. 2015;45(6):723–9.
66. Li CL, Dionigi G, Zhao YS, Liang N, Sun H. Influence of body mass index on the clinicopathological features of 13,995 papillary thyroid tumors. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(9):1283–99.
67. Zhao S, Jia X, Fan X, Zhao L, Pang P, Wang Y, et al. Association of obesity with the clinicopathological features of thyroid cancer in a large, operative population: A retrospective case-control study. *Med (United States)*. 2019;98(50):1–8.
68. Kim KN, Hwang Y, Kim KH, Lee KE, Park YJ, Kim S jin, et al. Adolescent overweight and obesity and the risk of papillary thyroid cancer in adulthood: a large-scale case-control study. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59245-3>
69. Shi R liang, Qu N, Liao T, Wei W jun, Lu Z wu, Ma B, et al. Relationship of body mass index with BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer. *Tumor Biol*. 2016;37(6):8383–90.
70. Rahman ST, Pandeya N, Neale RE, McLeod DSA, Bain CJ, Baade PD, et al. Obesity Is Associated with BRAFV600E-Mutated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(10):1518–27.
71. Gasior-Perczak D, Payga I, Szymonek M, Kowalik A, Walczyk A, Kopczyński J, et al. The impact of BMI on clinical progress, response to treatment, and disease course in patients with differentiated thyroid cancer. *PLoS One*. 2018;13(10):1–18.
72. Bernardini F. *Ac ce p us cr ip Ac ce p te d cr*. 2019;1–31.
73. Grani G, Lamartina L, Montesano T, Ronga G, Maggisano V, Falcone R, et al. Lack of association between obesity and aggressiveness of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest [Internet]*. 2019;42(1):85–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0889-x>
74. Kościuszko M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Could Oxidative Stress Play a Role in the Development and Clinical Management of Differentiated Thyroid Cancer? *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3182.
75. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin , Obesity , and Cancer : Clash of the Bigwigs in Health and Disease. 2019;1:1–27.
76. Di Zazzo E, Polito R, Bartollino S, Nigro E, Porcile C, Bianco A, et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4).

77. Dossus L, Franceschi S, Biessy C, Navionis AS, Travis RC, Weiderpass E, et al. Adipokines and inflammation markers and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1332–42.
78. Mele C, Samà MT, Bisoffi AA, Caputo M, Bullara V, Mai S, et al. Circulating adipokines and metabolic setting in differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2019;8(7):997–1006.
79. Warakowski J, Romuk E, Jarzab B, Krajewska J, Siemińska L. Concentrations of selected Adipokines, interleukin-6, and Vitamin D in patients with papillary thyroid carcinoma in respect to thyroid cancer stages. *Int J Endocrinol*. 2018;2018.
80. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: Epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obes Rev*. 2013;14(12):1006–22.
81. Yildirim I, Sevki S, Taylan C. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. 2020;1–5.
82. Chiefari E, Mirabelli M, Vignera S La, Tanyolaç S, Foti DP, Aversa A, et al. Insulin Resistance and Cancer : In Search for a Causal Link. 2021;1–30.
83. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin - A growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(22):1704–11.
84. Martínez-Sánchez N. There and back again: Leptin actions in white adipose tissue. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–26.
85. Kim WG, Park JW, Willingham MC, Cheng SY. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in a mouse model. *Endocrinology*. 2013;154(8):2936–47.
86. Harikrishna A, Ishak A, Ellinides A, Saad R, Christodoulou H. Maturitas The impact of obesity and insulin resistance on thyroid cancer : A systematic review. *Maturitas* [Internet]. 2019;125(December 2018):45–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.022>
87. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790–800.
88. Golemis EA, Scheet P, Beck TN, Scolnick E, Hunter DJ, Hawk E, et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. 2018;1–35.
89. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol*. 2017;2017(March 2014).

90. Rowe CW, Paul JW, Gedye C, Tolosa JM, Bendinelli C, McGrath S, et al. Targeting the TSH receptor in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(6):R191–202.
91. Fiore E, Vitti P. Nodular Thyroid Disease. 2015;97(February):1134–45.
92. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2682–92.
93. Ameziane El Hassani R, Buffet C, Leboulleux S, Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: Biological and clinical significance. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(3):R131–43.