



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
Ι.ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΩΡΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ»**

ΥΠΟ

ΚΑΡΑΜΕΤΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΗΛΙΑ

ΓΕΝΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ- ΕΠΕΙΓΟΝΤΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2024

© 2019

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932)

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (ΓΣΕΣ):6051
/ 29-1-2014

- | | |
|--|---|
| 1 ^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 2 ^{ος} Εξεταστής | ΧΡΥΣΗ ΧΑΤΖΟΓΛΟΥ
Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 3 ^{ος} Εξεταστής | ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ
Καθηγητής Καρδιολογίας , Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 4 ^{ος} Εξεταστής | ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 5 ^{ος} Εξεταστής | ΣΩΤΗΡΗΣ ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμ. Ιατρικής
Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 6 ^{ος} Εξεταστής | ΜΠΑΡΓΙΩΤΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 7 ^{ος} Εξεταστής | ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΝΤΑΖΟΠΟΥΛΟΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής , Τμ. Ιατρικής
Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |

Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα έπαιρνε σάρκα και οστά αν δεν υπήρχε ο Καθηγητής Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης.

Με την ολοκλήρωσή της, μετά από αυτό το όμορφο ταξίδι ,αισθάνομαι βαθιά την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου και Δάσκαλό μου κ.Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, που από την σύλληψή της, τον σχεδιασμό της, την εκπόνησή της υπήρξε δίπλα μου και με καθοδηγούσε, με εμπνύχωνε και με ενθάρρυνε ως προς την σημαντικότητα της και τα αποτελέσματά της μέχρι το τέλος. Η στιγμή που γνωριστήκαμε αποτελεί σταθμό για μένα στην επαγγελματική μου αλλά και προσωπική μου ζωή.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Χρυσή Χατζόγλου και κ. Γρηγόριο Γιαμούζη που δέχτηκαν να είναι στην επιτροπή εκπόνησης της διατριβής μου και συνέβαλαν σε όποιες δυσκολίες συνάντησα.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια πνευμονολογίας κ. Ζωή Δανιήλ για τις συμβουλές της στην εκπόνηση της διατριβής , καθώς και όλους τους συναδέλφους και γραμματείς της Πνευμονολογικής κλινικής για την βοήθειά τους και την συνεργασία μας στο πρόγραμμα σπιρομετρήσεων της Πνευμονολογικής Κλινικής.

Τέλος τίποτα δεν θα ήταν εφικτό χωρίς την συμπαράσταση, την ενθάρρυνση, την υπομονή και την προτροπή στο να τελειώσω αυτή την μελέτη, της συζύγου μου Φιλιώς, καθώς και των δυο γιων μου ,Γιώργο και Θοδωρή , που τους ευχαριστώ για το χρόνο που τους στέρησα. Ευχαριστώ επίσης τους γονείς μου για τον αγώνα τους να φτάσω ως εδώ.

Αυτή η μελέτη υποστηρίχθηκε από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα. Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν την κ.Τζαβάρα Χαρά επιστημονικό συνεργάτη στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, Κέντρο Ερευνών Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Υγιεινής, Επιδημιολογίας για τη βοήθειά της.

Σύντομο βιογραφικό

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ΗΛΙΑΣ Γ. ΚΑΡΑΜΕΤΟΣ

ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : ***

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : ***

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : ***

ΤΗΛΕΦΩΝΟ : ***

ΚΙΝΗΤΟ : ***

Email ilkaramet@gmail.com

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : ***

ΣΥΖΥΓΟΣ : ***

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης &
Πληροφόρησης Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας)

2. ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

2000-1998: Ιατρός 1^ο ΤΕΑΣ Αεροπορίας Στρατού

3. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2021: Τίτλος εξειδίκευσης στην Επείγουσα Ιατρική

2020: Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας Γ. Ν. Βόλου
Επιστημονικά υπεύθυνος σχεδιασμού δομών και διαχείρισης
περιστατικών

2019: Διευθυντής Τμήματος Επειγόντων Γ. Ν. Βόλου

2018-2008 : Επιμελητής Α΄ στην Α΄ Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου
Βόλου

2008-2007 : Επιμελητής Β΄ Κ.Υ. Αργαλαστής Μαγνησίας

2007-2006 :Επικουρικός Επιμελητής Β΄ ΕΚΑΒ Θεσσαλίας

2005-2001 : Ειδικευόμενος Ιατρός Γενικής Ιατρικής Νοσοκομείο Βόλου

2001-2000 : Αγροτικός ιατρός αγόνου Π.Ι. Τρικεριού Μαγνησίας

1998 : Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος

Διεύθυνση Υγείας Μαγνησίας Δ.Υ. 10943-14/10/1998

4. ΣΠΟΥΔΕΣ

1989 : Απόφοιτος 2^{ου} Λυκείου Βόλου

1990-1997 : Ιατρικό Πανεπιστήμιο Σόφιας Βουλγαρίας

Σχολή Ιατρικής (βαθμός πτυχίου: λίσαν καλώς)

5. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

(ως εκπαιδευόμενος στην συνεχιζόμενη εκπαίδευση)

2018: Εκπαιδευόμενος στο Inselspital Emergency Department
University of Bern

Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής: κ. Εξαδάκτυλος

2014 : Υποψήφιος διδάκτωρ Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας-Τμήμα Ιατρικής
Θέμα: "Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ως αιτία πρόωρης
γήρανσης" .

Επιβλέπων καθηγητής : κ. Κων. Γουργουλιάνης

2009 : Λοιμώξεις (σεμινάριο 2009 Αθήνα)

2007: 1. Εξειδικευμένη αντιμετώπιση της ζωής στα παιδιά (EPLS) Αθήνα
Ελληνική εταιρεία καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης
(προταθείς για εκπαιδευτή)

2. Κλινικό φροντιστήριο «περιφερική αρτηριακή νόσος » Βόλος

2006: 1. ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΝΗΣΗ (BLS)
European Resuscitation Council - Θεσσαλονίκη

2. Κλινικό φροντιστήριο « η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας
αναγκαία προϋπόθεση για την αντιμετώπιση του
μεταβολικού συνδρόμου» Φεβρουάριος - Αθήνα

3. Κλινικό φροντιστήριο « ο βασικός απεικονιστικός
έλεγχος από τον γενικό ιατρό» Φεβρουάριος Αθήνα

4. Ετήσια μετεκπαιδευτικά μαθήματα για το σακχαρώδη
διαβήτη « Διαβητολογικό κέντρο Β Παθολογικής κλινικής
Πανεπιστήμιου Αθηνών Ιπποκράτειο Γεν. Νοσοκομείο»
Νοέμβριος- Αθήνα

2005: 1. ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ (ΕΠΙ)

2. Κλινικό φροντιστήριο με θέμα:

«έγκαιρη ινσουλινοθεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου II :
η σύγχρονη προσέγγιση» Φεβρουάριος- Αθήνα

3. ALS

2004: ΜΕΘ ΒΟΛΟΥ

2003 : ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΜΑΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2005)

2002 : Εξειδικευμένη αντιμετώπιση τραύματος (ATLS 2003)

1999 : Εξειδικευμένη αντιμετώπιση τραύματος (ATLS 1999)

6. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

2012-2014 : Σχολή ΕΠΑΣ νοσηλευτών Νοσοκομείο Βόλου

2010: Πρόγραμμα εκπαίδευσης ειδικευόμενων
γενικών ιατρών

2009-2001: Εκπαιδευτής ΙΕΚ ΕΚΑΒ Θεσσαλίας (Λάρισα- Βόλος)

2005: Παρουσίαση και ενημέρωση του προσωπικού ΔΟΥΚ -Βόλου
για επείγοντα περιστατικά σε ΑΜΕΑ

7. Επιστημονικές Εταιρείες

1. Μέλος Επιστημονικού Συμβουλίου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου 2007-2009
2. Ελληνική Εταιρεία Επείγουσας Ιατρικής
3. Ελληνική Εταιρεία Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης
4. Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία
5. Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας
6. Ελληνική Εταιρεία Γενικής Ιατρικής
7. Ελληνική Ένωση Γενικών/Οικογενειακών Ιατρών
8. Ελληνικό Κολέγιο Γενικών Ιατρών
9. Ελληνική εταιρεία αναπνευστικών διαταραχών και βαρέας νόσου

8. ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

MICROSOFT OFFICE SPECIALIST

9. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ ,ΒΟΥΛΓΑΡΙΚΑ

10. ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Επιστημονικά υπεύθυνος σχεδιασμού πανδημίας Covid 19
- Επιτροπή συντονισμού και διαχείρισης δωρεών
- Πρόγραμμα Νοσηλευτικής Χειρουργικής Ειδικότητας 2019-2020
- Γραμματέας Ένωσης Νοσοκομειακών Ιατρών και Κέντρων Υγείας Μαγνησίας (εκλογές 23/3/2018)
- Ιατρός υποδοχής κέντρου μεταναστών στο Βόλο υπό την ευθύνη του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου
- Ιατρός κοινωνικού ιατρού υπό τον Ιατρικό Σύλλογο Μαγνησίας
- Μέλος Επιστημονικού Συμβουλίου Νοσοκομείου Βόλου -(2007-2009)
- Μέλος στην Α βάθμια Υγειονομική Επιτροπή Νομού Μαγνησίας
- Μέλος σε πολλές επιτροπές προμηθειών του Νοσοκομείου Βόλου
- Υπεύθυνος σύνταξης και έκδοσης του περιοδικού «σφυγμός» έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του «Αχιλλοπουλείου» Γενικού Νοσοκομείου Βόλου
- Οργανωτική επιτροπή στην επιστημονική ημερίδα ΩΡΛ κλινικών Θεσσαλίας «νεότερα δεδομένα για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου με επικέντρωση στον καρκίνο του λάρυγγα» 15 Απριλίου 2006 Βόλος
- Οργανωτική επιτροπή στο 2^ο Πανθεσσαλικό συμπόσιο γενικής ιατρικής 8-11 Οκτωβρίου 2010 Βόλος

11. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. "Branchiogenic squamous cell carcinoma : case report"
Skoulakis Ch, **Karametos I**, Feritsean A, Kostis K, Divani S, Valagiannis D.
Department of Otolaryngology, Pathology, Surgery and Cytology of General Hospital of Volos
Case Rep Clin Pract Rev, 2006; 7: 114-118
2. Missed diagnosis and overtreatment of COPD among smoking primary care population in Central Greece: old problems persist
Stafyla E, Kotsiou OS, Deskata K,
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Feb 5;13:487-498.
Acknowledgements Karametos Ilias
3. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a main factor of premature aging"
Ilias Karametos ,Paraskevi Tsiboli ,Ilias Togousidis ,Chrisi Hatzoglou, Grigorios Giamouzis, Konstantinos I Gourgoulianis
International J. Environ. Res. Public Health 2019,16(4),540;

13. Ανακοινώσεις σε συνέδρια

1. "Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ως παράγοντας πρόωρης γήρανσης". 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο ,Αθήνα
2. « Συγκριτική μελέτη χρήσης οπίσθιου επιπωματισμού
17ο πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής
4-8 Μαΐου 2005 Χαλκιδική
3. «μελέτη παρακολούθησης ασθενών με αιφνίδια απώλεια ακοής»
17ο πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής
4-8 Μαΐου 2005 Χαλκιδική
4. «Αρρυθμιολογική παρακολούθηση ασθενών μετά από ηλεκτροπληξία. Καραμέτος, Βλουχάκη , Πικρός , Κουτρούμπας , Δούρας, Μαλάμος , Τσακνάκης .
26ο πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο.
3-5 Νοέμβριου 2005 Αθήνα
5. « Evaluation of the efficacy of automated external defibrillator (aed) in out of hospital cardiac arrest : the experience of its use in local emergency medical service. Karametos , Tsatiris , Stamnas , Vei .
4th European congress of emergency medicine
4-8 Οκτωβρίου 2006 Ηράκλειο Κρήτης
6. « Diurnal variation of the incidence of road traffic accidents»
Tsatiris , Stamnas , Karametos , Voutsilakou , Vei .
4th European congress of emergency medicine
4-8 Οκτωβρίου 2006 Ηράκλειο Κρήτης
7. « Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και αντιπηκτική αγωγή»
Καραμέτος, Ρουσογιαννης , Γιοβάννη , Καραβίδας , Μαναιλόγλου , Σανιδάς , Λιούπης .
Επιστημονική συνεδρία Χειρουργικής Εταιρείας Θεσσαλίας
8. Προεδρείο στο 2ο Πανθεσσαλικό συμποσίου γενικής ιατρικής
8-11 Οκτωβρίου 2010 Βόλος
9. Προεδρείο στο 6ο επιστημονικού συμποσίου γενικής ιατρικής
24-27 Σεπτεμβρίου 2010 Λουτράκι

**«Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΩΡΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ»**

ΗΛΙΑΣ Γ. ΚΑΡΑΜΕΤΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δρ Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης , Καθηγητής Πνευμονολογίας
Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας -(Επιβλέπων)
2. Δρ Χρυσή Χατζόγλου , Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας
Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Δρ Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

«Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΩΡΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ»

Περίληψη

Εισαγωγή: Πολλές θεωρίες και μηχανισμοί της γήρανσης έχουν ενοχοποιηθεί, όπως οι βλάβες στο DNA, οι ορμονικές μεταβολές και η χρόνια φλεγμονή. Μεταξύ των βιολογικών δεικτών γήρανσης περιγράφονται ορμόνες όπως η διυδροεπιανδοστερόνη και η αυξητική ορμόνη. Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ως συστηματική φλεγμονώδης νόσος έχει συσχετιστεί με την πρόωρη γήρανση.

Μέθοδος: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η χρήση των ορμονών, δεϋδροεπιανδοστερόνη (DHEA) και αυξητική ορμόνη (GH) ως βιολογικών δεικτών για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το εάν η ΧΑΠ είναι αιτία πρόωρης γήρανσης. Μελετήθηκαν 119 άτομα, 70 (58,8 %) ασθενείς με ΧΑΠ και 49 (41,2%) υγιείς, μετά από σπιρομέτρηση σύμφωνα με τις οδηγίες κατά GOLD και πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των υγιών ήταν 73.5 έτη (SD=5.5 έτη) και των ασθενών ήταν 75.4 έτη (SD=6.9 έτη). Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ως προς το φύλο και την ηλικία. Το ποσοστό των καπνιστών ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς (87.1%) σε σύγκριση με τους υγιείς (36.7%). Στην παρούσα μελέτη, η διαφορά στο DHEA μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ομάδων ελέγχου ήταν, κατά μέσο όρο, 30.2 μg / dL, υποδεικνύοντας ότι η βιολογική ηλικία ενός ασθενούς ΧΑΠ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου $30.2 / 1.26 = 24$, δηλαδή, 24 χρόνια μεγαλύτερη από την ηλικία ενός ατόμου ελέγχου της ίδιας ηλικίας. Ομοίως, η διαφορά στην GH μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ομάδων ελέγχου ήταν, κατά μέσο όρο, 0.42 ng / mL, υποδεικνύοντας ότι η βιολογική ηλικία ενός ασθενούς με ΧΑΠ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου $0.42 / 0.032 = 13.1$, δηλαδή, 13.1 χρόνια μεγαλύτερη ενός ατόμου ελέγχου της ίδιας ηλικίας.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά με βάση την ηλικιακή διακύμανση της DHEA φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν πρόωρη γήρανση. Η μελέτη μας εξετάζει ως βιολογικούς δείκτες γήρανσης τις ορμόνες διυδροεπιανδοστερόνη και αυξητική ορμόνη. Η ανίχνευση της ΧΑΠ πρέπει να γίνεται νωρίτερα ώστε η έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπισή της σε νέα άτομα να έχει ως αποτέλεσμα παράλληλα με τις επιπτώσεις στην αναπνευστική λειτουργία την μη πρόωρη γήρανσή τους.

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as an inflammatory disorder that presents an increasingly prevalent health problem. Accelerated aging has been examined as a pathologic mechanism of many chronic diseases like COPD. We examined whether COPD is combined with accelerated aging, studying two hormones, dehydroepiandrosterone (DHEA) and growth hormone (GH), known to be characteristic biological markers of aging.

Methods: Data was collected from 119 participants, 70 (58.8%) COPD patients and 49 (41.2%) from a health control group over the period of 2014-2016 in a spirometry program. Information about their medical history, tobacco use, and blood tests was obtained.

Results: The average age of the health control patients was 73.5 years (SD = 5.5), and that of the COPD patients was 75.4 years (SD = 6.9). Both groups were similar in age and sex. A greater proportion of smokers were found in the COPD group (87.1%) versus the control group (36.7%). The majority of COPD patients were classified as STAGE II (51.4%) and STAGE III (37.1%) according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Levels of DHEA (SD = 17.1) and GH (SD = 0.37) were significantly lower in the COPD group ($p < 0.001$) compared to those in the controls (SD = 26.3, SD = 0.79). DHEA and GH were more significant and negatively correlated with age. The regression equation of DHEA with age produced a coefficient equal to 1.26. In this study, the difference in DHEA between COPD patients and controls was, on average, 30.2 µg/dL, indicating that the biological age of a COPD patient is on average about 24 years older than that of a control subject of the same age. Similarly, the difference in GH between COPD patients and controls was, on average, 0.42 ng/mL, indicating that the biological age of a COPD patient is on average about 13.1 years older than that of a control subject of the same age.

Conclusions: The findings of our study strongly suggest the presence of premature biological aging in COPD patients. Their biological age could actually vary from 13 to 23 years older than non-COPD controls according to DHEA and GH variation.

Keywords: *DHEA; GH; aging; biological marker; chronic obstructive pulmonary disease; dehydroepiandrosterone; growth hormone*

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Σύντομο βιογραφικό	5
Περίληψη	12
Abstract	133
Περιεχόμενα.....	144
Κατάλογος Πινάκων	16
Κατάλογος Εικόνων.....	17
Κατάλογος Σχημάτων	18
Εισαγωγή	19
1.Κεφάλαιο: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	21
1.1.Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια-Ορισμός	21
1.2.Επιδημιολογία.....	22
1.3.Αιτιολογία -Παράγοντες Κινδύνου.....	23
1.4.Παθοφυσιολογία ΧΑΠ.....	24
1.5.Κλινική Εικόνα-Διάγνωση ΧΑΠ.....	26
1.6.Εκτίμηση βαρύτητας-Σταδιοποίηση ΧΑΠ	29
1.6.1.Συμπτώματα της ΧΑΠ.....	29
1.6.2.Αξιολόγηση του υπόπτου ασθενούς ΧΑΠ.....	33
1.7.Γήρανση των Πνευμόνων και ΧΑΠ	38
1.7.1.Γήρανση Πνευμόνων και Φαινότυποι ΧΑΠ.....	41
2.Κεφάλαιο: Γήρανση.....	43
2.1.Ορισμός της Γήρανσης	43
2.2.Θεωρίες Γήρανσης.....	43
2.2.1.Γενετικές Θεωρίες.....	44
2.2.2.Στοχαστικές Θεωρίες	47
2.2.3.Εξελικτικές θεωρίες.....	50
2.3.Πειραματικές προσεγγίσεις για τη μελέτη της γήρανσης.....	53
2.3.1.Μελέτη «υγιών» αιωνόβιων.....	53
2.3.2.Σύνδρομο πρώιμης γήρανσης	54
2.4.Invitro γήρανση.....	55
2.4.1.Αναδιπλασιαστική γήρανση	56
2.4.2.Πρόωρα εναγόμενη γήρανση εξαιτίας στρες.....	56
2.5.Παράγοντες που Επηρεάζουν τη Γήρανση	57
2.5.1.Τελομεράση	58
2.5.2.Γενετικοί παράγοντες.....	58
2.5.3.Περιβαλλοντικοί (στοχαστικοί) παράγοντες	59
2.5.4.Ελεύθερες ρίζες.....	59
2.5.5.Φυσικές ουσίες.....	61
2.5.6.Οξειδωτικό στρές.....	62
3.Κεφάλαιο: Υποθάλαμος-Υπόφυση	62
3.1.Ανατομία και Φυσιολογία Υποθαλάμου.....	62

3.2.Ανατομία και Φυσιολογία της Υπόφυσης	64
3.3.Γήρανση και Ορμόνες.....	67
3.3.1.Αυξητική Ορμόνη και Γήρανση	68
3.3.2.Γήρανση και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS)	73
3.3.3.Φυσιολογία Ορμονών και Γήρανση	77
4.Κεφάλαιο:Υλικά και μέθοδοι	84
4.1.Σχεδιασμός μελέτης	85
4.2.Σπιρομετρία	85
4.3.Διάγνωση ΧΑΠ.....	86
4.4.Εργαστηριακές δοκιμές.....	86
4.5.Στατιστική Ανάλυση.....	87
5.Κεφάλαιο:Αποτελέσματα.....	92
Error! Bookmark not defined.	
6.Κεφάλαιο:Συμπεράσματα	102
6.1.Συζήτηση.....	10
2	
6.2.Περιορισμοί	106
6.3.Συμπεράσματα	106
Αναφορές	107

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΧΑΠ. Ανατύπωση και προσαρμογή από (13).....	24
Πίνακας 2: Βαθμολόγηση σοβαρότητας χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ) σύμφωνα με GOLD (4).	29
Πίνακας 3: Ηκλίμακα δύσπνοιας Medical Research Council (22).....	32
Πίνακας 4: Η κλίμακα Borg	32
Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 119 συμμετεχόντων στην έρευνα	89
Πίνακας 6: Συνοδά Νοσήματα Συμμετεχόντων	91
Πίνακας 7: Φαρμακευτική Αγωγή Συμμετεχόντων.....	92
Πίνακας 8: Αναπνευστικοί δείκτες των ασθενών και των υγιών.	92
Πίνακας 9: Δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας ασθενών και υγιών	93
Πίνακας 10: Επίπεδα δεϋδροεπιαδροστερόνης (DHEA) και αυξητικής ορμόνης (GH) στις ομάδες μελέτης.	95
Πίνακας 11: Συσχετίσεις Pearson των ορμονών DHEA και GH με την φυσική και ψυχική υγεία	95
Πίνακας 12: Τιμές ορμόνης GH ανάλογα με τα συνοδά νοσήματα στο δείγμα και ανά ομάδα	98
Πίνακας 13: Τιμές ορμόνης DHEA ανάλογα με τα συνοδά νοσήματα στο δείγμα και ανά ομάδα	99
Πίνακας 14: Τιμές ορμόνης GH ανάλογα με τα συμπτώματα στο δείγμα και ανά ομάδα	99
Πίνακας 15: Σύνδεση DHEA και GH με Δημογραφικά, δείκτες δύσπνοιας και διαστάσεις ποιότητας ζωής	100

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Κάπνισμα και ΧΑΠ (13).	23
Εικόνα 2: Διαφορά μεταξύ ενός υγιούς πνεύμονα και ενός πνεύμονα με ΧΑΠ (5)...	26
Εικόνα 3: Οι επιπτώσεις της δύσπνοιας στη ΧΑΠ (16).	31
Εικόνα 4: Καμπύλη του Hayflick	45
Εικόνα 5: Αντιπροσωπευτικές εικόνες ασθενών με σύνδρομο Werner	55
Εικόνα 6: Υποθάλαμος-Υπόφυση (Χαρσοϋλης 1998)	63
Εικόνα 7: Οπτικό χίασμα και υπόφυση, Μπατρίνος (1982)	64
Εικόνα 8: Αδενοϋπόφυση (Μπατρίνος 1982)	65
Εικόνα 9: Έκκριση της GH κατά την διάρκεια της ζωής. Η ημερήσια μέση έκκριση είναι υψηλότερη στην παιδική ηλικία, φθάνοντας την κορυφή στην εφηβεία ενώ πέφτει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στην ενήλικη ζωή, (Γιαννακοπούλου 2007).	71
Εικόνα 10: Αλλαγές του IGF-I σε σχέση με την ηλικία (Juuletal, 1994).	71
Εικόνα 11: Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και τα τελικά ορμονικά προϊόντα της. Εκείνα με εγγενή οιστρογονική δραστηριότητα σημειώνονται με μαύρο χρώμα, εκείνα με ανδρογόνο δραστηριότητα σε ανοιχτό γκρι, και εκείνα με αμφοτέρη δραστηριότητα με σκούρο γκρι. DHEAS, DHEA θεικό, HSD, υδροξυστεροειδή αφυδρογονάση, HSOR, υδροξυστεροειδής οξυδορδοκτάση, UGT, γλυκουρονουζυλ μεταφοράση ουριδίνης. Θεϊκή 5-DIOL-S, androst-5-ene-3α, 17β-diol, 5-DIOL, androst-5-ene-3α, 17β-διόλη; 3α-DIOL-G: ανδροσταν-3α, 17β-διόλη γλυκουρονίδη; 3α-DIOL-G, ανδροσταν-3α, 17β-διόλη γλυκουρονίδη, 5-DIOL-FA, androst-5-ene-3α, 17β-διόλη λιπαρό οξύ. FA, λιπαρό οξύ (213).	75
Εικόνα 12: Οι διαφορές στη φυσιολογία των ορμονών στους νέους και στους ηλικιωμένους, (Χατζητόλιος Α).	82

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής μελέτης. Σημειώσεις: Κριτήρια αποκλεισμού: Ιστορικό μη καπνίσματος, ηλικίας κάτω των 50 ετών, ιστορικό καρκινικής νόσου ή αντικατάστασης ορμονών ή ανικανότητας να εκτελέσει σπироμέτρηση. Εξαιρούμενα άτομα: 159 άτομα ηλικίας <50 ετών, 48 άτομα με αντικατάσταση ορμονών και ιστορικό όγκου και 68 άτομα που δεν πέτυχαν τη διαδικασία της σπироμετρίας **Error! Bookmark not defined.**

Σχήμα 2: Μέσες τιμές DHEA στην ομάδα ελέγχου και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ).94

Σχήμα 3: Μέσες τιμές GH στην ομάδα ελέγχου και ΧΑΠ.94

Σχήμα 4: Φυσική υγεία * DHEA96

Σχήμα 5: Φυσική υγεία * GH96

Σχήμα 6: Ψυχική υγεία * DHEA97

Σχήμα 7: Ψυχική υγεία * GH.....97

Σχήμα 8: Η GH μειώνεται με την ηλικία 100

Σχήμα 9: Η DHEA μειώνεται με την ηλικία..... 101

Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα των αεραγωγών ή/και κυψελιδικές ανωμαλίες με έντονα αναπνευστικά συμπτώματα και προκαλείται από το κάπνισμα και την σημαντική έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια (1). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), σήμερα 65 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Παγκοσμίως αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου και προβλέπεται να αυξηθεί περισσότερο από 30% μέσα στις επόμενες δεκαετίες λόγω της συνεχούς έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ και της γήρανσης του πληθυσμού. Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι η ΧΑΠ το 2030 θα αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως (2).

Η χρόνια φλεγμονή είναι ο βασικός υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός στη ΧΑΠ. Πλην της φλεγμονής, η διαταραχή στην ισορροπία πρωτεασών και αντιπρωτεασών και το οξειδωτικό stress διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Η φλεγμονή προκαλείται από συνεχή έκθεση σε εισπνεόμενους τοξικούς παράγοντες και αέρια, ενώ η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου πυροδοτεί την έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας. Συνέπεια της φλεγμονής, είναι οι ανατομικές μεταβολές στους συντελούνται στους πνεύμονες και που με τη σειρά τους ευθύνονται για τις χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές μεταβολές της ΧΑΠ. Σε αυτές ανήκουν η υπερέκκριση βλέννας, η δυσλειτουργία της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης, η απόφραξη, η πνευμονική υπερδιάταση, οι διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων, η πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική καρδιά(3). Η έκθεση Global Initiative για την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (GOLD) ορίζει τη ΧΑΠ ως μια κοινή προληπτική και θεραπεύσιμη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα που είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη απόκριση στους αεραγωγούς και τον πνεύμονα σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια(4).

Η νόσος σχετίζεται σε πολλούς ασθενείς με διάφορες συστηματικές εκδηλώσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη λειτουργική ικανότητα, μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, επιδείνωση της δύσπνοιας, γνωστική εξασθένηση και θνησιμότητα. Ένας κοινός παράγοντας όπως η συστηματική φλεγμονή έχει

αναφερθεί ευρέως ότι είναι ένας σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ ΧΑΠ και άλλων ασθενειών. Σημαντικές αναγνωρισμένες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την παρουσία καρδιαγγειακών παθήσεων που σε μεγάλο βαθμό οφείλονται σε αθηροσκλήρωση, νευρογνωστικές και ψυχιατρικές επιδράσεις που έχουν την υποξία ως το κεντρικό χαρακτηριστικό (5).

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Κεφάλαιο: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1.1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια-Ορισμός

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συνήθως αναφέρεται ως ΧΑΠ, και είναι ένας ορισμός που περιλαμβάνει μια ομάδα προοδευτικών πνευμονικών παθήσεων. Τα πιο συνηθισμένα είναι το εμφύσημα και η χρόνια βρογχίτιδα. Πολλά άτομα με ΧΑΠ παρουσιάζουν και τις δύο αυτές καταστάσεις. Το εμφύσημα καταστρέφει αργά τις κυψελίδες στους πνεύμονες, γεγονός που παρεμποδίζει τη ροή του αέρα ενώ, η βρογχίτιδα προκαλεί φλεγμονή και στένωση των βρόγχων, γεγονός που επιτρέπει τη συσσώρευση βλέννας. Αμφότερες οι συνθήκες προκαλούν παρεμπόδιση της ροής του αέρα στο αναπνευστικό σύστημα και αναπτύσσουν αναπνευστικά προβλήματα (6).

Η ΧΑΠ είναι μια θεραπεύσιμη αναπνευστική διαταραχή που προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από το κάπνισμα και τη μακροχρόνια έκθεση σε χημικά ερεθιστικά. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική, μερικώς αναστρέψιμη απόφραξη ροής αέρα και υπερπλήρωση των πνευμόνων, με σημαντικές επιπλέον πνευμονικές (συστηματικές) εκδηλώσεις και συννοσηρότητες, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στη σοβαρότητα της νόσου σε μεμονωμένους ασθενείς (7). Οι καταστάσεις συννοσηρότητας που σχετίζονται με τη ΧΑΠ περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα οστών, καχεξία και υποσιτισμό, νορμόχρωμη-νορμοκυτταρική αναιμία, απώλεια σκελετικών μυών και δυσλειτουργία των περιφερικών μυών, σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχή ύπνου, καταρράκτη και γλαύκωμα, καρκίνο του πνεύμονα. Ψυχολογικά εμφανίζεται άγχος και κατάθλιψη, όπου και τα δύο αυξάνουν τη σοβαρότητα της νόσου (6). Είναι μια ασθένεια που συνήθως χρειάζεται χρόνο για να αναπτυχθεί. Υπολογίζεται ότι περίπου 30 εκατομμύρια άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν από ΧΑΠ, ωστόσο οι μισοί δεν το γνωρίζουν (6).

Η ΧΑΠ είναι η κύρια αιτία χρόνιας νοσηρότητας και θα κατατάσσεται στην έβδομη θέση στην παγκόσμια επιβάρυνση ασθενειών το 2030. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΧΑΠ είναι 4-20% παγκοσμίως σε ενήλικες άνω των 40 ετών και 6.3% στον ασιατικό πληθυσμό (6). Επιπλέον, είναι η τέταρτη πιο συχνή αιτία νοσηλείας και η μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση μεταξύ των χρόνιων ασθενειών σε ηλικιωμένους ασθενείς (8). Η παρόξυνση της ΧΑΠ είναι ένα οξύ συμβάν που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς που είναι πέρα από τις

φυσιολογικές καθημερινές παραλλαγές και οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής (9).

Η γήρανση ορίζεται ως η προοδευτική μείωση της ομοιόστασης μετά την ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής φάσης, η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ασθένειας ή θανάτου. Με τον ταχέως αναπτυσσόμενο ηλικιωμένο πληθυσμό, οι αρνητικές πτυχές της γήρανσης γίνονται όλο και πιο εμφανείς. Ως εκ τούτου, η γήρανση είναι μια από τις κύριες κινητήριες δυνάμεις της ανάπτυξης και του αυξανόμενου φορτίου των χρόνιων ασθενειών. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι χρόνιες ασθένειες είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και ευθύνονται για 38 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο. Από αυτούς τους θανάτους, 4 εκατομμύρια μπορούν να αποδοθούν σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Σε πολλές από τις χρόνιες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων, του διαβήτη, της νόσου του Alzheimer και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), προτείνεται ότι στην επιτάχυνση της κανονικής διαδικασίας γήρανσης εμπλέκεται η παθογένεια της νόσου(10).

1.2. Επιδημιολογία

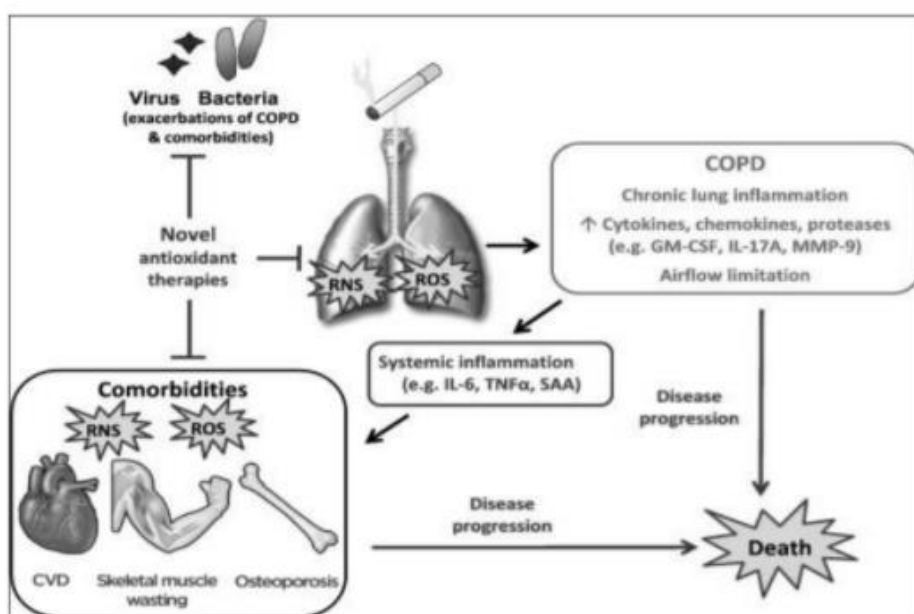
Σε παγκόσμιο επίπεδο, αναμένεται ότι περίπου 65 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Περίπου 12 εκατομμύρια ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν διαγνωστεί με ΧΑΠ. Υπολογίζεται ότι εκατομμύρια άλλοι έχουν την ασθένεια, αλλά δεν το γνωρίζουν ακόμη. Τα περισσότερα άτομα με ΧΑΠ είναι 40 ετών και άνω. Η πλειονότητα των ατόμων με ΧΑΠ είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου. Μεταξύ 20 και 30% των χρόνιων καπνιστών αναπτύσσουν ΧΑΠ που εμφανίζει συμπτώματα. Μεταξύ 10 και 20% των ατόμων με ΧΑΠ δεν έχουν καπνίσει ποτέ (11). Ένα ποσοστό έως και 5% των ατόμων με ΧΑΠ, διαπίστωσε ότι η αιτία τους είναι μια γενετική διαταραχή που προκαλεί ανεπάρκεια μιας πρωτεΐνης, της άλφα-1-αντιτρυψίνης(12).

Η ΧΑΠ είναι πιο διαδεδομένη και αποτελεί την κύρια αιτία νοσηλείας στις βιομηχανικές χώρες. Το έτος 2000, σημειώθηκε ότι υπήρχαν πάνω από 700.000 εισαγωγές σε νοσοκομείο και περίπου 1.5 εκατομμύριο εισαγωγές σε τμήματα επειγόντων περιστατικών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα, μεταξύ 40 και 70% έχουν επίσης ΧΑΠ. Περίπου 120.000 άνθρωποι πεθαίνουν από ΧΑΠ κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου. Εκτιμάται ότι ο αριθμός των ασθενών που

διαγνώστηκαν με ΧΑΠ θα αυξηθεί κατά περισσότερο από 150% από το 2010 έως το 2030 (13).

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ελλάδα εκτιμάται ότι είναι περίπου 8.4% σε άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών, με ιστορικό καπνίσματος άνω των 100 ppy, ενώ στη Βόρεια Ελλάδα εκτιμάται ότι ο επιπολασμός είναι 5.6% μεταξύ των ατόμων 21–80 ετών. Ωστόσο, σημειώνεται ότι στην Ελλάδα το ποσοστό των μη διαγνωσμένων ασθενών με ΧΑΠ είναι πολύ υψηλό(14).

1.3. Αιτιολογία -Παράγοντες Κινδύνου



Εικόνα 1:Κάπνισμα και ΧΑΠ (13).

Το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία εμφάνισης της ΧΑΠ στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Περίπου το 90% των ατόμων που έχουν ΧΑΠ είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Μεταξύ των καπνιστών μακράς διάρκειας, 20 έως 30% αναπτύσσουν ΧΑΠ. Η έρευνα αναφέρει ότι τα περισσότερα άτομα με ΧΑΠ είναι τουλάχιστον 40 ετών και έχουν τουλάχιστον κάποιο ιστορικό καπνίσματος (13). Οι χρόνιοι και εθισμένοι χρήστες καπνού διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση της ΧΑΠ. Εκτός από το κάπνισμα, ο καπνός των τσιγάρων, ο καπνός των πούρων, ο καπνός της πίπας και άλλα ήδη καπνού, μπορούν να προκαλέσουν ΧΑΠ. Ο κίνδυνος ΧΑΠ είναι ακόμη μεγαλύτερος εάν ένα άτομο πάσχει από άσθμα και συνεχίζει να καπνίζει. Το κάπνισμα και η πρόοδος στη ΧΑΠ και η επίδρασή του στο σώμα φαίνεται στην εικόνα 1 (13).

Εκτός από το κάπνισμα, μερικοί άλλοι παράγοντες, όπως η έκθεση σε χημικές ουσίες και αναθυμιάσεις στον χώρο εργασίας, η διαμονή σε περιοχή με ατμοσφαιρικούς

ρύπους, η μακροχρόνια έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση και η εισπνοή σκόνης μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ΧΑΠ. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ ποικίλλουν και παρατίθενται στον πίνακα 1. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, μαζί με το κάπνισμα, τα σπίτια συχνά αερίζονται ανεπαρκώς, αναγκάζοντας τις οικογένειες να αναπνέουν αναθυμιάσεις από καύση καυσίμων που χρησιμοποιούνται για μαγείρεμα και θέρμανση, αυξάνοντας επίσης τον κίνδυνο. Μπορεί να υπάρχει γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη ΧΑΠ, καθώς περίπου το 5% των ατόμων με ΧΑΠ έχουν ανεπάρκεια σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται άλφα-1-αντιτρυψίνη. Αυτή η ανεπάρκεια προκαλεί την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας των πνευμόνων. (13) .

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΧΑΠ. Ανατύπωση και προσαρμογή από (13)

Αύξουσα Σειρά	Παράγοντες
1.	Γονίδια
2.	Έκθεση σε σωματίδια: ➤ Καπνός τσιγάρου ➤ Οργανική και ανόργανη σκόνη ➤ Ρύπανση του αέρα εντός σπιτιού από την θέρμανση και τη χρήση βιομάζας, σε ανεπαρκώς αεριζόμενες κατοικίες ➤ Ατμοσφαιρική ρύπανση περιοχής
3.	Η αύξηση και ανάπτυξη των πνευμόνων
4.	Οξειδωτικό στρες
5.	Φύλο
6.	Ηλικία
7.	Αναπνευστικές λοιμώξεις
8.	Κοινωνικοοικονομική κατάσταση

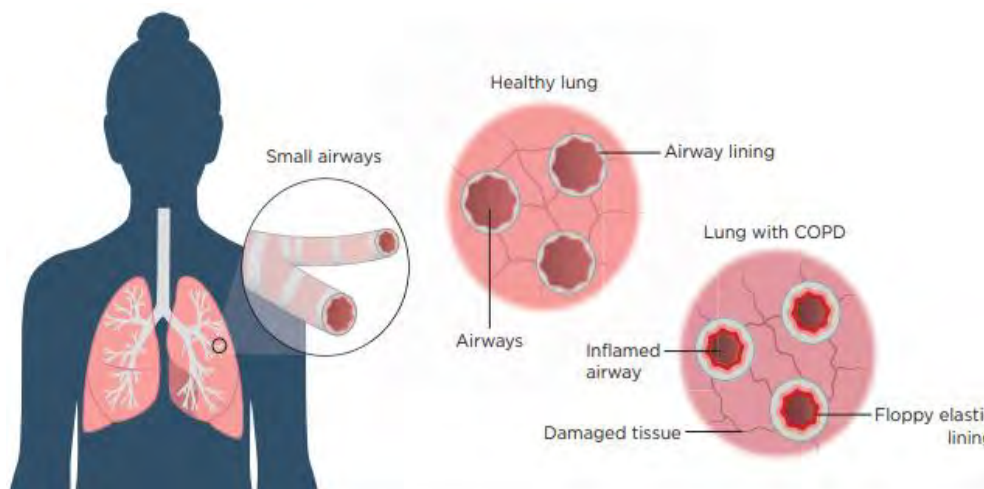
1.4. Παθοφυσιολογία ΧΑΠ

Ο ορισμός GOLD περιγράφει τη ΧΑΠ ως «ασθένεια που χαρακτηρίζεται από περιορισμό ροής αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Ο περιορισμός είναι συνήθως προοδευτικός και συνδέεται με την ανώμαλη φλεγμονώδη απόκριση των πνευμόνων σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια» (Εικ. 2).

Τα κριτήρια GOLD χρησιμοποιούν τις λειτουργικές παραμέτρους από την σπιρομέτρηση, όπως την FEV₁ (FEV₁ είναι ο μέγιστος βίαια εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο της δοκιμασίας eFVC, και παρέχει μια εκτίμηση το πόσο γρήγορα μπορεί ο πνεύμονας να εκπνεύσει, από το επίπεδο της TLC ολικής πνευμονικής χωρητικότητας σε σύγκριση με την προβλεπόμενη FEV₁) και τον λόγο FEV₁/FVC (αναγκαστική ζωτική χωρητικότητα) για την ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου (4).

Οι πιο εμφανείς παθολογικές και παθοφυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στη ΧΑΠ είναι οι προοδευτικοί περιορισμοί της ροής του αέρα και η φλεγμονή των περιφερειακών αεραγωγών. Η ΧΑΠ προκύπτει από τις συνδυασμένες διαδικασίες φλεγμονής των περιφερειακών αεραγωγών και τη στένωση των αεραγωγών. Αυτό οδηγεί σε περιορισμό της ροής αέρα και καταστροφή και απώλεια κυψελίδων, τερματικών βρογχιολίων και των γύρω τριχοειδών αγγείων και ιστών, που αυξάνει τον περιορισμό της ροής του αέρα και τους αγωγούς και οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα μεταφοράς αερίων (Εικ. 2). Η έκταση του περιορισμού της ροής του αέρα καθορίζεται από τη σοβαρότητα της φλεγμονής, την ανάπτυξη ίνωσης στον αεραγωγό και την παρουσία εκκρίσεων. Η μειωμένη ροή αέρα κατά την εκπνοή οδηγεί στην παγίδευση αέρα στις κυψελίδες, με αποτέλεσμα την μειωμένη χωρητικότητα της εισπνοής, η οποία μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια κατά την άσκηση και μειωμένη ικανότητα άσκησης. Οι διαταραχές στη μεταφορά αερίων οφείλονται στη μειωμένη ροή αέρα / αερισμό και στην απώλεια κυψελιδικής δομής και πνευμονικής αγγειακής δομής. Τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα (υποξαιμία) και τα αυξημένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα (υπερκαπνία), προκαλούνται από μειωμένη μεταφορά αερίων, και μπορούν να επιδεινωθούν καθώς η ασθένεια εξελίσσεται αναπόφευκτα(5).

Η μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στους μικρούς αεραγωγούς, μαζί με την ίνωση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε μειωμένη διάμετρο και αυξημένη αντίσταση. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η υπερέκκριση του βλεννογόνου αυξάνει τον περιορισμό της ροής του αέρα. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι μεγαλύτεροι αεραγωγοί εμπλέκονται επίσης στη φλεγμονώδη διαδικασία στη ΧΑΠ. Η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα και η αποφρακτική βρογχιολίτιδα είναι οι τρεις μορφολογικές μορφές της ΧΑΠ, ωστόσο, αυτές οι ασθένειες μπορεί να υπάρχουν σε μικτές μορφές στον ίδιο ασθενή. Επιπλέον, υπάρχουν συστηματικές συνέπειες της σοβαρής ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής υπέρτασης και της απώλειας σκελετικών μυών(15).



Εικόνα 2: Διαφορά μεταξύ ενός υγιούς πνεύμονα και ενός πνεύμονα με ΧΑΠ(5).

1.5. Κλινική Εικόνα-Διάγνωση ΧΑΠ

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΧΑΠ είναι ο χρόνιος βήχας, η παραγωγή πτυέλων και η δύσπνοια κατά την κόπωση. Η διάγνωση της νόσου θα πρέπει να διερευνάται σε κάθε ασθενή με τα παραπάνω συμπτώματα, κυρίως αν υπάρχει ιστορικό εκθέσεως σε παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε σκόνες και χημικά. Κλινικά συμπτώματα όπως η δύσπνοια και ο παρατεταμένος χρόνος δυναμικής εκπνοής, συχνά θέτουν τη υποψία της διάγνωσης της ΧΑΠ.

Τα συμπτώματα μπορεί να γίνουν σταδιακά χειρότερα και πιο δύσκολο να αγνοηθούν. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι άνθρωποι μπορεί να βιώσουν: δύσπνοια, ακόμη και μετά από ήπια άσκηση, συριγμός κατά την εκπνοή, σφίξιμο στο στήθος, χρόνιο βήχα, με ή χωρίς βλέννα, συχνά κρυολογήματα, γρίπη ή άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις καθώς και έλλειψη ενέργειας. Σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική αδυναμία και κόπωση. Μερικά άτομα με ΧΑΠ εμφανίζουν επεισόδια οξέων παροξύνσεων, για τα οποία αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων (16).

Η διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα, την φυσική εξέταση και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Ο ιατρός ενημερώνεται εάν ο ασθενής είναι καπνιστής ή έχει καπνίσει στο παρελθόν, εάν έχει εκτεθεί σε ερεθιστικές ουσίες επιβλαβείς για το αναπνευστικό του σύστημα, στη εργασία του, εάν έχει εκτεθεί σε αυξημένο παθητικό κάπνισμα, εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ, άσθμα ή άλλες αναπνευστικές καταστάσεις. Η *σπιρομέτρηση* είναι μια μη επεμβατική εξέταση για την αξιολόγηση της λειτουργίας των πνευμόνων. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, οι

ασθενείς συμβουλευόνται να πάρουν μια βαθιά εισπνοή και στη συνέχεια να φουσήξουν σε μια συσκευή που ονομάζεται σπιρόμετρο. Οι εξετάσεις απεικόνισης περιλαμβάνουν ακτινογραφία θώρακος ή αξονική τομογραφία. Αυτές οι εικόνες μπορούν να παρέχουν μια λεπτομερή εμφάνιση των πνευμόνων και της καρδιάς. Μια εξέταση αρτηριακού αερίου αίματος περιλαμβάνει τη λήψη δείγματος αίματος από μια αρτηρία για τη μέτρηση του οξυγόνου του αίματος, του διοξειδίου του άνθρακα και άλλων σημαντικών παραμέτρων. (16).

Το πιο δύσκολο κλινικό πρόβλημα είναι συχνά η διάκριση της ΧΑΠ από το επίμονο, δύσκολα αναστρέψιμο άσθμα, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, το άσθμα διαφορο-διαγιγνώσκεται από τη ΧΑΠ, ιδίως σε νέους και μεσήλικες ασθενείς, όπου συχνά το ιστορικό αρκεί, και όπου η σημαντική απόκριση σε ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό είναι διαγνωστική του άσθματος. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους ασθενείς με σημαντική προηγούμενη έκθεση στο τσιγάρο και μόνο μέτρια αναστρεψιμότητα σε βρογχοδιασταλτικό, η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη. Σε εξειδικευμένες κλινικές, οι μετρήσεις του ΝΟ στον εκπνεόμενο αέρα, οι διαφορές των κυττάρων και των μεσολαβητών σε επαγόμενα πτύελα, και τυπικά χαρακτηριστικά όπως κατακερματισμένο επιφανειακό επιθήλιο, η παρουσία ηωσινοφίλων και η παχυσμένη βασική μεμβράνη σε βιοψία βλεννογόνου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση, αλλά τις περισσότερες φορές απαιτείται πιο ρεαλιστική προσέγγιση(17).

Για τις περισσότερες από τις άλλες διαφορικές διαγνώσεις, ο συνδυασμός μιας καλής κλινικής αξιολόγησης επιλύει οποιαδήποτε αβεβαιότητα. Συχνά μια ακτινογραφία θώρακα είναι αρκετά χρήσιμη. Σε μεσήλικες και ηλικιωμένους, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια σημαντική διαφορική διάγνωση. Στη βιβλιογραφία, οι λεπτοί αναπνευστικοί υποτρίζοντες ήχοι στην ακρόαση αναφέρονται ως σημάδι καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά συχνά παρατηρούνται και στη ΧΑΠ επίσης. Η σπιρομετρία θα εμφανίζει συχνότερα περιορισμό όγκου, παρά περιορισμό ροής αέρα, αλλά ιδιαίτερα σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, ο περιορισμός ροής αέρα μπορεί να παρατηρηθεί δευτερογενώς στην καρδιακή ανεπάρκεια(18).

Η διάγνωση της βρογχιεκτασίας ενισχύεται σημαντικά από το ιστορικό μεγάλων όγκων πτυέλων. Μπορεί μερικές φορές να φανεί σε απλή ακτινογραφία θώρακα, αλλά συχνά απαιτείται υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (highresolution-computer-tomography -HRCT) για τη διάγνωση.

Η φυματίωση είναι μια σημαντική διαφορική διάγνωση σε χώρες με υψηλό επιπολασμό, και μια ακτινογραφία θώρακα είναι σημαντική. Η αποφρακτική βρογχολίτιδα παρατηρείται λιγότερο συχνά από τη ΧΑΠ, είναι πιο συχνή σε νεότερους ασθενείς και συχνά σχετίζεται με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή εκτεταμένη έκθεση σε αναθυμιάσεις, αλλά το κάπνισμα μπορεί επίσης να είναι αιτία εμφάνισης. Η διάχυτη πανβρογχολίτιδα είναι σπάνια και δεν σχετίζεται με το κάπνισμα.(4).

Κάθε άτομο με, χρόνια βήχα, δύσπνοια ,παραγωγή πτυέλων και ιστορικό έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες, με πιο κοινό το κάπνισμα, θα πρέπει να εκτιμάται για πιθανή ΧΑΠ. Η τελική όμως διάγνωση γίνεται με τη διενέργεια σπιρομέτρησης και συγκεκριμένα με την ανεύρεση του λόγου FEV1/FVC (Forced Expiratory Volume in one second / Forced Vital Capacity) < 0,7 μετά βρογχοδιαστολή, που επιβεβαιώνει την παρουσία μη αναστρέψιμου περιορισμού της ροής αέρα, οπότε και τη διάγνωση της ΧΑΠ σε ασθενείς με συμβατό ιστορικό και κλινική εικόνα (16). Η σπιρομέτρηση αποτελεί την πλέον αντικειμενική εξέταση για τη διάγνωση του περιορισμού της ροής αέρα. Είναι μια απλή, μη επεμβατική διαγνωστική εξέταση που δύναται να πραγματοποιηθεί σε κάθε ιατρείο. Ο ρόλος της σπιρομέτρησης στους ασθενείς με ΧΑΠ, εκτός από τη διάγνωση περιλαμβάνει την αξιολόγηση της βαρύτητας του περιορισμού της ροής αέρα και την παρακολούθηση του ασθενούς με επίδραση στις θεραπευτικές επιλογές.

Η εκτίμηση του περιορισμού της ροής του αέρα επιτυγχάνεται με τη σπιρομέτρηση και κατηγοριοποιείται σε ήπια ή GOLD 1 ($FEV1 \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής), μέτρια ή GOLD 2 ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής), σοβαρή ή GOLD 3 ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής) και πολύ σοβαρή ή GOLD 4 ($FEV1 < 30\%$ της προβλεπόμενης τιμής). Η επίδραση της νόσου στην γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς εκτιμάται με τη χρήση των ερωτηματολογίων κλίμακας δύσπνοιας mMRC και CAT . Με τη χρήση αυτών των ερωτηματολογίων πραγματοποιείται η αξιολόγηση των συμπτωμάτων του ασθενούς. Η εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικών επεισοδίων παρόξυνσης ΧΑΠ γίνεται με την καταγραφή των προηγούμενων γεγονότων από το ιστορικό του ασθενούς. Κάθε παρόξυνση ΧΑΠ που χρήζει νοσηλείας σχετίζεται με επιδείνωση της πρόγνωσης και αύξηση του κινδύνου θανάτου του ασθενούς, ενώ η παράμετρος που συσχετίζεται περισσότερο με αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων είναι το ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων. Με την παραπάνω ολοκληρωμένη προσέγγιση ο ασθενής με ΧΑΠ κατηγοριοποιείται κατά GOLD όσον αφορά στη βαρύτητα του περιορισμού της ροής

του αέρα όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 , ενώ ομαδοποιείται κατά ABCD με βάση τη συμπτωματολογία του και τον κίνδυνο παροξύνσεων. Σημαντική είναι και η εξαρχής διάγνωση και αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων του ασθενούς.

Πίνακας 2:Βαθμολόγηση σοβαρότητας χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ) σύμφωνα με GOLD(4).

Στάδιο	Σοβαρότητα	Προβλεπόμενη Τιμή % FEV1
Στάδιο I	Ήπια FEV1/FVC < 0.70	FEV1 ≥ 80%
Στάδιο II	Μεσαία FEV1/FVC < 0.70	50% ≤ FEV1 < 80%
Στάδιο III	Σοβαρή FEV1/FVC < 0.70	30% ≤ FEV1 < 50%
ΣτάδιοIV	Πολύ Σοβαρή FEV1/FVC < 0.70	FEV1 < 30% ή FEV1 < 50% συν Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

1.6. Εκτίμηση βαρύτητας-Σταδιοποίηση ΧΑΠ

1.6.1. Συμπτώματα της ΧΑΠ

Η συμπτωματολογία της ΧΑΠ περιλαμβάνει τη δύσπνοια, , την παραγωγή πτυέλων, το χρόνιο βήχα, τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, το συριγμό, το σφίξιμο στο στήθος, την καχεξία, την μυική αδυναμία και άλλα λιγότερα κοινά συμπτώματα. Κάθε ασθενής άνω των 40 ετών με ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω συμπτώματα και ιστορικό έκθεσης σε παραγόντες κινδύνου, με συχνότερο το κάπνισμα, θα πρέπει να εκτιμηθεί για πιθανή διάγνωση ΧΑΠ (5).

Δύσπνοια

Η δύσπνοια είναι το πιο σημαντικό σύμπτωμα στη ΧΑΠ και σχετίζεται με σημαντική αναπηρία, κακή ποιότητα ζωής και κακή πρόγνωση. Αν και ο βαθμός δύσπνοιας σε έναν ασθενή μπορεί να είναι δύσκολο να κατανοηθεί- πόσο μάλλον να εξηγηθεί, γνωρίζουμε πολλά για τους υποκείμενους μηχανισμούς στην αίσθηση δύσπνοιας στη ΧΑΠ (20). Η δύσπνοια ορίζεται ως η επίγνωση της αυξημένης ή ανεπαρκούς αναπνευστικής προσπάθειας. Οι όροι που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη δύσπνοια, μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το ερέθισμα που χρησιμοποιείται για την πρόκλησή της, και παρά τον αυξημένο χρόνο εκπνοής, πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ περιγράφουν την αίσθηση της δύσπνοιας ως δυσκολία στην εισπνοή(21). Η ένταση της δύσπνοιας σχετίζεται καλύτερα με το τέλος της εκπνοής, κατά τη διάρκεια της άσκησης και αυτό το γεγονός πιθανώς εξηγεί πως πρέπει να εξετάσουμε και άλλες παραμέτρους

εκτός από FEV₁ και FVC για τον χαρακτηρισμό των ασθενών με ΧΑΠ ή για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ, οι ασθενείς συχνά τροποποιούν τη συμπεριφορά τους για να αντιμετωπίσουν την αίσθηση της δύσπνοιας: αποφεύγουν να ανεβαίνουν σκάλες, λαμβάνουν βοήθεια με τον καθαρισμό του σπιτιού και τα ψώνια, και, συχνά, τα άτομα μπορούν να χαρακτηρίσουν την αυξανόμενη δύσπνοια που συνδέεται με τις συνήθειες εργασίες απλώς ως αποτελέσματα της «ηλικίας».

Σε πολύ σοβαρή ΧΑΠ, ο ασθενής εκδηλώνει συνήθως δύσπνοια με ελάχιστη άσκηση, αλλά λόγω της χαμηλής συσχέτισης μεταξύ FEV₁ και δύσπνοιας, μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν εκπληκτικά υψηλά επίπεδα δραστηριότητας, ακόμη και σε προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ(1).

Ο βαθμός δύσπνοιας μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας έναν αριθμό διαφορετικών κλιμάκων και ερωτηματολογίων. Η απλή κλίμακα δύσπνοιας MRC είναι ένα χρήσιμο εργαλείο καθώς αρχικά αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της δύσπνοιας σε επιδημιολογικές έρευνες στον χώρο εργασίας και είναι σχετικά ευαίσθητη στις αλλαγές. Μια ελαφρώς τροποποιημένη έκδοση του ερωτηματολογίου MRC, όπως φαίνεται στον πίνακα 3, έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες, είναι εύκολη και γρήγορη στη χρήση, σχετίζεται καλά με μέτρα για την κατάσταση της υγείας και έχει πρόσθετη προγνωστική αξία από αυτήν του FEV₁ όταν πρόκειται για την πρόβλεψη αξιοποίησης πόρων και τη θνησιμότητα (22).

Οι βασικοί και μεταβατικοί δείκτες δύσπνοιας των Mahleretal (1984) (23) είναι πολύ περισσότερο συγκεκριμένοι και πιο ευαίσθητοι σε αλλαγές, αλλά επιπλέον είναι πολύ πιο χρονοβόροι για χρήση από ιατρούς. Ο κύριος ρόλος τους έγκειται στην αξιολόγηση των παρεμβάσεων με πιθανή επίδραση στην δύσπνοια. Η κλίμακα κατηγορίας Borg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, χρησιμοποιείται συχνά στο εργαστήριο άσκησης καθώς μετρά τις βραχυπρόθεσμες αλλαγές στην αντιληπτή ένταση κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης εργασίας, π.χ. κατά τη διάρκεια δοκιμής βάρδισης. Είναι απλή και εύκολη στη χρήση, ωστόσο, αυτή η προσέγγιση προορίζεται για χρήση σε συγκεκριμένες εργασίες και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αξιολόγηση του βαθμού δύσπνοιας που σχετίζεται με τις συνήθειες καθημερινές εργασίες(24).

Αν και υπάρχει μια αυξανόμενη εστίαση στις συστημικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ, η δύσπνοια είναι η κύρια αιτία της αποδόμησης και της επακόλουθης απώλειας μυών

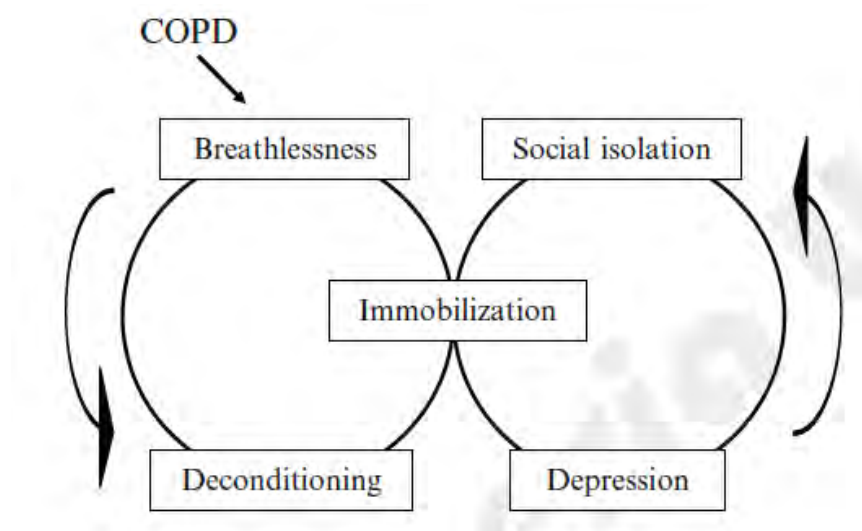
κατά ΧΑΠ. Αυτό έχει βαθιές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών με ΧΑΠ όπως φαίνεται στην εικ 3.

Παραγωγή βήχα και πτυέλων

Ο βήχας είναι ένας αναπνευστικός μηχανισμός άμυνας που προστατεύει τους αεραγωγούς και αποτελεί την κύρια μέθοδο εκκαθάρισης της υπερβολικής παραγωγής βλέννας . Σε ασθενείς με ΧΑΠ, ο βήχας ως σύμπτωμα είναι σχεδόν τόσο συχνός όσο η δύσπνοια και μπορεί στην πραγματικότητα να προηγηθεί της έναρξης της δύσπνοιας. Ο βήχας είναι συνήθως χειρότερος το πρωί, αλλά σπάνια διαταράσσει τον ύπνο του ασθενούς. Ωστόσο, μπορεί να αποτελέσει λόγο κοινωνικής απομόνωσης, λόγω της αμηχανίας που αισθάνονται πολλοί ασθενείς όταν έχουν εξάρσεις παραγωγικού βήχα σε κοινωνικές περιστάσεις (25)(Εικ. 3).

Ο πραγματικός ρόλος του βήχα και του φλέγματος στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ έχει συζητηθεί για δεκαετίες. Επί του παρόντος, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να δείχνουν ότι τα συμπτώματα της χρόνιας βρογχίτιδας δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ σε καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (16). Ωστόσο, η παρουσία αυτών των ίδιων συμπτωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ οδηγούν σε ταχύτερη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας , όσο και συχνότερες οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ (26).

Σε ασθενείς με πιο σοβαρή ΧΑΠ, η συχνότητα του βήχα είναι διαρκής. Ο βήχας είναι δύσκολο να υπολογιστεί ποσοτικά. Υπάρχουν ερωτηματολόγια αλλά η εγκυρότητά τους είναι αμφισβητήσιμη και οι συσκευές για την άμεση μέτρηση του βήχα βρίσκονται ακόμη στο στάδιο της ανάπτυξης(27).



Εικόνα 3:Οι επιπτώσεις της δύσπνοιας στη ΧΑΠ (16).

Πίνακας 3: Η κλίμακα δύσπνοιας Medical Research Council(22).

Στάδιο	Περιγραφή
0	Δεν υπάρχει πρόβλημα με την δύσπνοια, εκτός μετά από έντονη άσκηση
1	Πρόβλημα με δύσπνοια όταν ο ασθενής περπατάει βιαστικά ή όταν πρέπει να ανηφορίσει σε ελαφριά κλίση
2	Ο ασθενής περπατάει πιο αργά από τα άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσει να πάρει αναπνοή όταν περπατά με τον ίδιο ρυθμό
3	Σταματάει για να πάρει αναπνοή μετά από 100 μέτρα ή μετά από μερικά λεπτά
4	Αισθάνεται μεγάλη δύσπνοια αν πρέπει να απομακρυνθεί από την κατοικία του, ή κατά το ντύσιμο

Πίνακας 4: Η κλίμακα Borg

Βαθμός	Δύσπνοια
0	Καθόλου
0.5	Πολύ, πολύ ανεπαίσθητη (μόλις αισθητή)
1	Πολύ ανεπαίσθητη
2	Ανεπαίσθητη (ελαφριά)
3	Μέτρια
4	Κάπως σοβαρή
5	Σοβαρή
6	Αρκετά σοβαρή
7	Πολύ σοβαρή
8	Πολύ, πολύ σοβαρή
9	Πάρα πολύ σοβαρή
10	Εξαιρετικά πολύ σοβαρή

Συριγμός

Ο συριγμός αποτελεί κλινικό σημείο που σχετίζεται με τον περιορισμό της ροής του αέρα στους ασθενείς με ΧΑΠ και είναι περισσότερο συχνά εκπνευστικός, αν και δύναται να παρουσιάζεται και κατά την εισπνοή. Ωστόσο, ο νυχτερινός συριγμός είναι ασυνήθιστος στη ΧΑΠ και υποδηλώνει την παρουσία άσθματος και / ή καρδιακής ανεπάρκειας(28).

Κόπωση

Η κόπωση αναφέρεται συχνά από ασθενείς με ΧΑΠ. Είναι πανταχού παρούσα και αποτελεί πολυπαραγοντικό σύμπτωμα που δεν πρέπει να συγχέεται με την απλή σωματική εξάντληση λόγω δύσπνοιας, αλλά είναι περισσότερο μια επίγνωση της

μειωμένης ικανότητας για σωματική και ψυχική δραστηριότητα. Η κόπωση έχει αναγνωριστεί ως σοβαρή συνέπεια σε αρκετές χρόνιες παθήσεις και αναμφίβολα είναι το επίκεντρο της προσοχής στο μελλοντικό χαρακτηρισμό της ΧΑΠ. Δεν υπάρχει τυποποιημένη μέτρηση, ούτε υπάρχουν κλίμακες για κόπωση στη ΧΑΠ, αλλά η αξιολόγηση γίνεται μέσω παρατήρησης (29).

Άλλα συμπτώματα

Ο πόνος στο στήθος είναι ένα συνηθισμένο σύμπτωμα στη ΧΑΠ, κυρίως δευτερογενής από τον μυϊκό πόνο. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι συχνή σε μεγάλο πληθυσμό βαρέων καπνιστών και οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Η συχνότητα οισοφαγικής παλινδρόμησης είναι επίσης συχνή στη ΧΑΠ(16).

Το πρήξιμο των αστραγάλων μπορεί να προκύψει από την ακινησία, ως δευτερογενή αντίδραση στην δύσπνοια ή ως αποτέλεσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ανορεξία και η απώλεια βάρους συμβαίνουν συχνά, καθώς η ασθένεια εξελίσσεται και πρέπει να αντικατοπτρίζεται από μετρήσεις του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της σύνθεσης του σώματος(16).

Η ψυχιατρική νοσηρότητα είναι υψηλή στη ΧΑΠ, αντανακλώντας την κοινωνική απομόνωση, τις νευρολογικές επιδράσεις της υποξαιμίας και πιθανώς τα αποτελέσματα της συστηματικής φλεγμονής. Η ποιότητα ύπνου είναι μειωμένη σε προχωρημένη νόσο και αυτό μπορεί να συμβάλει στη νευροψυχιατρική συννοσηρότητα(30).

1.6.2. Αξιολόγηση του υπόπτου ασθενούς ΧΑΠ

Ιστορικό

Ένα ακριβές ιστορικό, κυρίως για τον αποκλεισμό διαφορικών διαγνώσεων, θα πρέπει να περιλαμβάνει το οικογενειακό ιστορικό καρδιακών και πνευμονικών παθήσεων, παιδικών παθήσεων (ατοπικές και μολυσματικές), περιβάλλον στο οποίο μεγάλωσε ο ασθενής, συμπεριλαμβανομένων των εκθέσεων σε αναθυμιάσεις αερίου και σκόνης, εκπαίδευση και επαγγελματικές εμπειρίες. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι, ή ήταν, καπνιστές, συνήθως υπερβολικά εθισμένοι. Ανάλογα με το περιβάλλον, οι ασθενείς μπορεί να υποτιμούν τη χρήση καπνού όταν έρχονται αντιμέτωποι με ερωτήσεις σχετικά με τις συνήθειες καπνίσματος σε όλη τη ζωή. Ο υπολογισμός πακέτων τσιγάρων ανά έτος παρέχει μια χρήσιμη εκτίμηση της έντασης του καπνίσματος (1

πακέτο ετησίως ισοδυναμεί με 20 τσιγάρα που καπνίζονται την ημέρα για 1 έτος - ή δέκα τσιγάρα που καπνίζονται την ημέρα για 2 χρόνια) αλλά απαιτούνται πρόσθετες πληροφορίες για την έναρξη του καπνίσματος και των συνηθειών εισπνοής. Η αντικειμενική επαλήθευση της κατάστασης του καπνίσματος μπορεί να είναι χρήσιμη και χρησιμοποιείται συχνά στα προγράμματα διακοπής καπνίσματος, συνήθως χρησιμοποιώντας μονοξειδίο του άνθρακα εκπνοής ή ουροποιητική μέτρηση νικοτίνης(16).

Οι επαγγελματικές εκθέσεις σε οργανική σκόνη και αναθυμιάσεις συμβάλλουν στην επιτάχυνση της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Τα στοιχεία για υπαίθρια καθώς και για ρύπανση των εσωτερικών χώρων δεν είναι επαρκή για ασφαλή συμπεράσματα, εκτός από περιοχές όπου η καύση σε εσωτερικούς χώρους καυσίμου βιομάζας έχει οδηγήσει σε εκτενέστερη έκθεση. Τέλος, απαιτείται ένα κοινωνικό ιστορικό στους περισσότερους ασθενείς με ΧΑΠ. Συχνά ο φροντιστής του ασθενή θα έχει την ίδια ηλικία και πιθανώς μπορεί να έχει και ο ίδιος άλλες χρόνιες ασθένειες και η ανάγκη για κοινωνική υποστήριξη μπορεί να εξαρτάται από αυτό. Επίσης, οι συνήθειες καπνίσματος της οικογένειας μπορεί να καθορίσουν το αποτέλεσμα της παρέμβασης διακοπής του καπνίσματος(31).

Φυσικά συμπτώματα

Τα φυσικά συμπτώματα στους ασθενείς με ΧΑΠ εξαρτώνται πάντοτε από τη βαρύτητα της νόσου. Μια φυσική εξέταση γενικά θα είναι ένα καλό εργαλείο για την ανίχνευση ήπιας ή μέτριας ΧΑΠ και η αναπαραγωγικότητα των φυσικών συμπτωμάτων έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ μεταβλητή. Αντίθετα, τα φυσικά συμπτώματα είναι πιο συγκεκριμένα και ευαίσθητα στην βαριά μορφή της ΧΑΠ.

Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια νόσο εμφανίζονται φυσιολογικοί στην κλινική εξέταση, και συνήθως δεν αναφέρουν μείωση των κανονικών, καθημερινών τους δραστηριοτήτων. Ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ, θα εμφανίσουν δύσπνοια ακόμη και κατά την κλινική εξέταση, και ακόμη και ένα σύντομο ιστορικό θα είναι συχνά αρκετό για να συνειδητοποιήσει κανείς ότι είναι επιβαρυνμένοι. Οι ασθενείς συχνά κάθονται κλίνοντας προς τα εμπρός με τα χέρια τους ακουμπισμένα σε ένα τραπέζι μπροστά τους ή σε κάποιο άλλο σταθερό αντικείμενο, για να χρησιμοποιήσουν τους επικουρικούς εισπνευστικούς μύες. Πρέπει να παρατηρείται το γενικό ανάστημα των ασθενών. Ειδικά η απώλεια βάρους, όταν υπάρχει καθαρή μυϊκή ατροφία, μπορεί να είναι ένα σημάδι σοβαρής νόσου, τύπου ΧΑΠ και πιθανότατα ένα συστηματικό αποτέλεσμα της ΧΑΠ, πιθανώς λόγω συστηματικής φλεγμονής. Πρέπει

επίσης να παρατηρείται η αναπνοή του ασθενούς. Η χρήση επικουρικών μυών δείχνει σοβαρή ασθένεια. Κατά την ακρόαση, οι ασθενείς με ΧΑΠ γενικά έχουν αυξημένους αναπνευστικούς ήχους, αν και ασθενείς με σημαντικό εμφύσημα σε σταθερή κατάσταση μπορεί να έχουν σημαντική μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος.(16).

Αν και έχει πραγματοποιηθεί σημαντική έρευνα σχετικά με τους αναπνευστικούς ήχους, δεν είναι σαφές εάν πρέπει να επηρεάσουν την καθημερινή διαχείριση ασθενών με ΧΑΠ, όπου η αξία της ακρόασης είναι γενικά περιορισμένη - εκτός από τις περιπτώσεις όπου συννοσηρότητες ή επιπλοκές μπορεί να εντοπιστούν με αυτόν τον τρόπο. π.χ., ετερόπλευρος συριγμός σε περιπτώσεις ενδοβρογχικού όγκου ή εξάλειψη αναπνευστικού ψιθυρίσματος λόγω πνευμοθώρακα. Η ακρόαση της καρδιάς είναι ουσιαστικό μέρος στη φυσική εξέταση των ασθενών ΧΑΠ. Η σοβαρή ΧΑΠ σχετίζεται με ταχυκαρδία σε κατάσταση ηρεμίας και με αύξηση της σοβαρότητας της νόσου, αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Ο κοιλιακός ρυθμός αυξάνει τον πνευμονικό δεύτερο ήχο της καρδιάς και η ανεπάρκεια της πνευμονικής ή της τριγλώχινας βαλβίδας μπορεί να είναι όλα σημάδια της οξείας πνευμονικής καρδιάς (corpulmonale)(1) .

Αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, ηπατομεγαλία και περιφερικό οίδημα έχουν θεωρηθεί ως σημεία πνευμονικής υπέρτασης και οξείας πνευμονικής καρδιάς. Ωστόσο, αυτά τα σημάδια δεν είναι ειδικά για το corpulmonale, καθώς αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση μπορεί να προκύψει από αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, δευτερογενής σε δυναμικό υπεραερισμό και η ηπατομεγαλία μπορεί να είναι παραπλανητική . (16).

Κατάσταση σώματος

Το βάρος, ή μάλλον ο ΔΜΣ, έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγοντας του αυξανόμενου κινδύνου θανάτου. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η μέτρηση της μάζας του λίπους του σώματος μπορούν να προσθέσουν περαιτέρω πληροφορίες(32).Ο ευκολότερος και φθηνότερος τρόπος μέτρησης της σύνθεσης του σώματος είναι με τη χρήση μετρήσεων της βιοηλεκτρικής εμπέδησης του σώματος. Μπορεί να μετρηθούν το πάχος του δέρματος ή η διάμετρος του μέσου μηρού, αλλά επί του παρόντος αυτές οι μεθοδολογίες δεν έχουν επικυρωθεί στο βαθμό της εμπέδησης σώματος. Ο ΔΜΣ $<20 \text{ kg} / \text{m}^2$ θα υποδηλώνει ένα άτομο που κινδυνεύει όπως και ο άλιπος ΔΜΣ $<15 \text{ kg} / \text{m}^2$ στις γυναίκες και $<17 \text{ kg} / \text{m}^2$ στους άνδρες(33).

Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων

Ο ρόλος τους στη ΧΑΠ είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση, την αξιολόγηση της σοβαρότητας, και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου(16).

Αέρια αρτηριακού αίματος

Σε σταθερή κατάσταση, υπάρχει μια γενική σχέση μεταξύ των μειώσεων στο FEV₁ και της αρτηριακής μερικής πίεσης οξυγόνου (PaO₂), ενώ συνήθως η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους έως ότου το FEV₁ πέσει κάτω από 1,0-1,2 l (<30% των προβλεπόμενων) και ακόμη και τότε υπάρχουν μεγάλες παραλλαγές. Η μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος συνιστάται με τον ασθενή να αναπνέει σε συνθήκες δωματίου, για την αξιολόγηση ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ. Συχνά, μια πρακτική προσέγγιση είναι η αρχική μέτρηση του αρτηριακού κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) μέσω παλμικής οξυμετρίας. Εάν το SpO₂ είναι <92%, τα αρτηριακά αέρια πρέπει να μετρηθούν(34).

Δοκιμή άσκησης

Η ικανότητα άσκησης μπορεί να εκτιμηθεί με διαφορετικούς τρόπους, αλλά εκτός εργαστηρίου. Χρησιμοποιείται είτε δοκιμή βάδισης 6 λεπτών, είτε δοκιμαστικός έλεγχος βάδισης. Ο συσχετισμός μεταξύ της πνευμονικής λειτουργίας και της ικανότητας άσκησης δεν είναι σαφής στον μεμονωμένο ασθενή, αλλά σε ομάδες υπάρχουν σαφείς συσχετίσεις, ιδιαίτερα με μετρήσεις που αντικατοπτρίζουν υπεραερισμό. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η δύσπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης μπορεί να μετρηθεί εύκολα χρησιμοποιώντας είτε την κλίμακα Borg (Πίνακας 4) είτε την οπτική αναλογική κλίμακα. Στη διάρκεια της άσκησης, η σοβαρότητα της δύσπνοιας σχετίζεται στενά με τον αερισμό και τη σοβαρότητα του δυναμικού υπεραερισμού. Πολλοί, αλλά όχι όλοι οι ασθενείς θα αποκορεσθούν κατά τη διάρκεια της άσκησης και η έκταση του αρτηριακού αποκορεσμού σχετίζεται τόσο με το TLCO όσο και με τα αέρια του αίματος σε ηρεμία. Η αξιολόγηση της ικανότητας άσκησης έχει ιδιαίτερη αξία σε ασθενείς των οποίων η δύσπνοια φαίνεται να είναι αναλογική με την απλή σπιρομέτρηση. Ο έλεγχος της άσκησης επίσης γίνεται πριν και μετά την πνευμονική αποκατάσταση και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση και άλλων παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακολογικών θεραπειών. Παράλληλα με τις δοκιμές άσκησης, μπορούν να εφαρμοστούν δοκιμές μυϊκής δύναμης. Απλές μετρήσεις, π.χ., η μυϊκή δύναμη τετρακέφαλων, έχει αποδειχθεί ότι έχει αξία στη ΧΑΠ (35).

Εξετάσεις αίματος

Οι εξετάσεις αίματος έχουν συχνά μικρή χρήση στη ΧΑΠ αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό της πολυκυτταραιμίας σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, καθώς αυτό σχετίζεται με τον κίνδυνο επακόλουθου αγγειακού συμβάντος. Όπως και σε άλλες χρόνιες ασθένειες, μπορεί να εμφανιστεί αναιμία ως συστηματική συνέπεια, και γενικά αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης. Η αναιμία που σχετίζεται με τη ΧΑΠ είναι συνήθως νορμοχρωμική και νορμοκυτταρική, χαρακτηριστική της αναιμίας χρόνιας νόσου. Δεν υπάρχει ένδειξη για την αξιολόγηση της βιοχημείας του αίματος ως ρουτίνα σε ασθενείς με ΧΑΠ, και παρόλο που υπάρχει αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον στους δείκτες της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ, τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα είναι δύσκολο να εφαρμοστούν στην κλινική εξέταση. Τα επίπεδα α1-αντιτρυψίνης πρέπει να μετρηθούν σε όλους τους ασθενείς ηλικίας <50 ετών και σε αυτούς με οικογενειακό ιστορικό εμφυσήματος σε νεαρή ηλικία(12).

Ακτινολογία

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της ΧΑΠ στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Μια ακτινολογική διάγνωση σε απλή ακτινογραφία θώρακος βασίζεται συνήθως σε πνευμονική υπερδιάταση και πρέπει να αναφέρεται ως έχει. Η υπερδιάταση των πνευμόνων οδηγεί σε χαμηλά διαφράγματα, αύξηση του οπισθοστερνικού χώρου και ασαφοποίηση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Οι αγγειακές αλλαγές που σχετίζονται με εμφύσημα μπορεί να παρατηρηθούν συχνά σε μια απλή ακτινογραφία θώρακα από τη μείωση του μεγέθους και του αριθμού των πνευμονικών αγγείων, ιδιαίτερα στην περιφέρεια του πνεύμονα, αγγειακή παραμόρφωση και περιοχές υπερδιάτασης (36). Ωστόσο, η εκτίμηση της αγγειακής απώλειας στο εμφύσημα εξαρτάται πολύ από την ποιότητα της ακτινογραφίας. Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της ΧΑΠ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αξιολόγηση της αξονικής τομογραφίας μπορεί να εντοπίσει περιοχές μακροσκοπικού εμφυσήματος με λεπτές τομές. Ωστόσο, το HRCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων εμφυσήματος. Η σάρωση μαγνητικού συντονισμού (MR) με χρήση υπερπολωμένων αερίων όπως το ήλιο είναι ακόμα σε φάση έρευνας(37)

Η τακτική ηλεκτροκαρδιογραφία δεν απαιτείται για την αξιολόγηση ασθενών με ΧΑΠ εκτός εάν υπάρχουν υποψίες καρδιακής συννοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η ηχοκαρδιογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της πνευμονικής υπέρτασης. Επιπλέον, παρέχει την ευκαιρία για έλεγχο συννοσηρότητας καρδιακών παθήσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δύσπνοια που δεν αντιστοιχεί στα ευρήματα σχετικά με τη γενική εξέταση και από τη δοκιμή πνευμονικής λειτουργίας(16).

1.7. Γήρανση των Πνευμόνων και ΧΑΠ

Κατά μέσο όρο, οι πνεύμονες του ανθρώπου αναπτύσσονται έως την ηλικία των 10-12 ετών και ωριμάζουν περαιτέρω έως τη μέγιστη αναπνευστική λειτουργία τους στην ηλικία ~20 ετών για τις γυναίκες και ~25 έτη για τους άνδρες . Από τότε και στο εξής, η λειτουργία των πνευμόνων μειώνεται προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας ως συνέπεια των δομικών και φυσιολογικών αλλαγών (38).

Μπορούμε να χωρίσουμε ευρέως τις δομικές αλλαγές του «γηράσκοντος» πνεύμονα σε τρεις κατηγορίες: αλλαγές στη δομή του πνεύμονα, αλλαγές στο θωρακικό τοίχωμα και αλλαγές στους αναπνευστικούς μύες (39). Οι αλλαγές στη δομή του πνεύμονα οφείλονται κυρίως στην αύξηση του μεγέθους του κυψελιδικού χώρου χωρίς φλεγμονή ή στην καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων, το λεγόμενο «γεροντικό εμφύσημα». Αυτό το μικροσκοπικό εμφύσημα αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία σε μη καπνιστές, αλλά στους καπνιστές μπορεί να παρατηρηθεί μια προοδευτική αύξηση του μεγέθους του κυψελιδικού χώρου σε συγκεκριμένα (ευαίσθητα) άτομα μόνο (40). Το γεροντικό εμφύσημα μπορεί να είναι συνέπεια της απώλειας της υποστηρικτικής δομής του πνευμονικού παρεγχύματος. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η ελαστική επαναφορά του πνεύμονα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Έχει υποστηριχθεί ότι το φαινόμενο αυτό προκαλείται περισσότερο από ελάττωση της επιφανειακής τάσης από τις κυψελίδες λόγω του αυξημένου μεγέθους της ατομικής διαμέτρου από τις μεταβολές στην ελαστίνη και το κολλαγόνο στο παρέγχυμα των πνευμόνων (39). Με την αύξηση της ηλικίας, η συμμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος μειώνεται σταδιακά, κάτι που μπορεί να εξηγηθεί από διάφορες διαδικασίες, σχετιζόμενες με την ηλικία. Πρώτον, το σχήμα του θώρακα μπορεί να αλλάξει με την ηλικία λόγω του μειωμένου πάχους των μεσοσπονδύλιων δίσκων, οδηγώντας σε μειωμένο

ενδοθωρακικό όγκο. Δεύτερον, η οστεοπόρωση που σχετίζεται με την ηλικία μπορεί να προκαλέσει σπονδυλικά κατάγματα, με αποτέλεσμα αλλαγές στο σχήμα του θώρακα. Τρίτον, η ακαμψία των αρθρώσεων αυξάνεται με την ηλικία, ενισχύοντας έτσι τις δυνάμεις που απαιτούνται για την κίνηση του θώρακα (41). Γενικά, η μυϊκή δύναμη μειώνεται με την ηλικία. Αυτή η απώλεια της μυϊκής δύναμης αντικατοπτρίζεται επίσης στο διάφραγμα, τον πιο σημαντικό αναπνευστικό μυ, και έτσι επηρεάζεται το αναπνευστικό μοτίβο (39). Αυτές οι δομικές αλλαγές κατά την «γήρανση» των πνευμόνων έχουν σαφή επίδραση στη αναπνευστική λειτουργία και πολλές φυσιολογικές παράμετροι μεταβάλλονται κατά τη γήρανση. Τόσο ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) όσο και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) μειώνονται με την ηλικία και ο ρυθμός μείωσης έχει αποδειχθεί υψηλότερος για τους άνδρες από ότι για τις γυναίκες. Ως συνέπεια της μειωμένης ελαστικότητας και της συμμόρφωσης του θωρακικού τοιχώματος, ο υπολειπόμενος όγκος αυξάνεται, ενώ η ζωτική ικανότητα μειώνεται (41). Είναι ενδιαφέρον ότι η συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων δεν αλλάζει με την αύξηση της ηλικίας, διότι η μείωση της ελαστικής επαναφοράς που παρατηρείται κατά τη γήρανση αντισταθμίζεται από τη μείωση της συμμόρφωσης του θωρακικού τοιχώματος και της μυϊκής δύναμης του θώρακα (41) (39). Αν και η κατανομή του κυψελιδικού αερισμού και της αιμάτωσης στους πνεύμονες είναι πολύ ετερογενής ως συνέπεια της μείωσης της κυψελιδικής επιφάνειας, της πυκνότητας των τριχοειδών των πνευμόνων και του όγκου του πνευμονικού τριχοειδούς αίματος, η συνολική ικανότητα μεταφοράς του πνεύμονα για μονοξείδιο του άνθρακα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Κλινικά, αυτό μπορεί να επηρεάσει τη σωματική δραστηριότητα και την ανάπτυξη διαταραχής του ύπνου.(39).

Εκτός από τις αλλαγές στη λειτουργία των πνευμόνων με την αύξηση της ηλικίας, οι φυσικοί μηχανισμοί άμυνας των πνευμόνων επίσης σταδιακά γίνονται λιγότερο λειτουργικοί, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης (38). Για παράδειγμα, η αντιοξειδωτική απόκριση στην μείωση της συσσώρευσης αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) επιδεινώνεται στον πνεύμονα ηλικιωμένου, σε συμφωνία με την αύξηση των επιπέδων ROS κατά τη γήρανση (42). Επιπλέον, οι διακυτταρικές επικοινωνίες καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικές με τη γήρανση, συμβάλλοντας σε δύο φαινόμενα γνωστά ως ανοσοενισχυτική και φλεγμονώδη αντίδραση(43). Το πρώτο από αυτά σχετίζεται με την εξασθένιση των ανοσολογικών αποκρίσεων μετά από μια μόλυνση ή τραυματισμό και το δεύτερο αφορά τη χρόνια ενεργοποίηση των

ανοσοαποκρίσεων σε ηλικιωμένα άτομα απουσία πραγματικής ανοσολογικής πρόκλησης (44). Ως αποτέλεσμα του ανοσογηρασμού, οι έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσοαποκρίσεις μειώνονται με την ηλικία, που χαρακτηρίζεται από αύξηση των κυττάρων μνήμης και των τελεστικών κυττάρων εις βάρος των T-κυττάρων και του συνολικού αριθμού T-κυττάρων (45). Παρουσιάζει ενδιαφέρον, ότι αρκετοί από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που σχετίζονται με φλεγμονή, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) -α, η ιντερλευκίνη (IL) -1β και η IL-6, είναι παρόντες ως φλεγμονώδεις μεσολαβητές στον εκκριτικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη γήρανση. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της φλεγμονής στους ηλικιωμένους πνεύμονες είναι η κακή απέκκριση των σωματιδίων των αεραγωγών. Με την πάροδο του χρόνου, οι μύες γίνονται ατροφικοί, με αποτέλεσμα λιγότερη δύναμη για αποτελεσματικό βήχα (46). Επίσης, η κάθαρση των βλεννογόνων είναι γνωστό ότι επηρεάζεται με την ηλικία, η οποία θα μπορούσε ειδικότερα να συμβάλει στην ιογενή και βακτηριακή φλεγμονή και συνεπώς στις οξείες αναπτύξεις των πνευμονικών παθήσεων όπως η ΧΑΠ(47).

Αναφορές που συγκρίνουν γεροντικούς πνεύμονες με φυσιολογικούς και εμφυσηματικούς πνεύμονες από τους Verbekeetal κ.ά. απέδειξαν ότι η διεύρυνση του χώρου πλήρωσης στη γήρανση, αν και συγκρίσιμη με το εμφύσημα που προκαλείται από το κάπνισμα, διέφερε στο γεγονός ότι ήταν πιο τακτική στη διανομή, χωρίς σαφή καταστροφή. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη πάχυνση του κυψελιδικού διαφράγματος χωρίς φλεγμονή ή ίνωση, με μειωμένη πυκνότητα των μεμβρανωδών βρογχιολίων. Οι Verbekeetal κ.ά. πρότειναν τον όρο «γεροντικός πνεύμονας» για αυτήν την πάθηση. Έτσι, αν και παρόμοιο όσον αφορά τη διεύρυνση των χώρων πλήρωσης, τουλάχιστον ένα μέρος της παθογένεσης φαίνεται να είναι διαφορετικό. Όσον αφορά την απώλεια ελαστικότητας, είναι λιγότερο σαφές εάν αυτό είναι αποτέλεσμα της ΧΑΠ ή εάν και στις δύο καταστάσεις υπάρχει υποκείμενο ελάττωμα στην ινογένεση της ελαστίνης. Τα λειτουργικά αποτελέσματα σε μικρούς αεραγωγούς σε ήπιες μορφές εμφυσήματος είναι, ωστόσο, συγκρίσιμα με τον γεροντικό πνεύμονα, με απώλεια ελαστικής επαναφοράς(48)(49).

Οι Ito και Barnes(50) πρότειναν ότι με την αύξηση της ηλικίας ο πνεύμονας είναι λιγότερο ικανός να διατηρήσει την ακεραιότητα του οργάνου και να προστατευτεί από οξειδωτικό τραυματισμό. Ο Kirkwood έδειξε ότι τα κυτταρικά ελαττώματα προκαλούν συχνά φλεγμονώδεις αντιδράσεις που συμβάλλουν στη βλάβη, προκαλώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο συνεχιζόμενης μικροσκοπικής βλάβης με τη γήρανση(51). Μέχρι

στιγμής, δεν είναι ξεκάθαρο σε ποιο βαθμό αυτά τα συμβάντα είναι παρόντα κατά τη διάρκεια της συνολικής διάρκειας ζωής και τότε οι επιδράσεις στην ομοιόσταση ιστών γίνονται αποτελεσματικές. Επιπλέον, δεν είναι σαφές ποια είναι η διακύμανση στη φυσική πορεία αυτών των συμβάντων όσον αφορά τη συμβολή τους στην επιδείνωση του φυσιολογικού πνεύμονα και της γήρανσης. Λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, διάφορα συστατικά που παρατηρούνται στη ΧΑΠ, όπως η συνεχιζόμενη φλεγμονή, το μη ισορροπημένο οξειδωτικό στρες και οι αλλαγές στην VLC, είναι αρκετά συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρούνται στον φυσιολογικό πνεύμονα που γηράσκει. Ωστόσο, στη ΧΑΠ, αυτές οι αλλαγές θα συμβούν γενικά σε νεαρή ηλικία και σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τη φυσιολογική γήρανση των πνευμόνων(10).

1.7.1. Γήρανση Πνευμόνων και Φαινότυποι ΧΑΠ

Όπως αναφέρθηκε η ΧΑΠ είναι μια πολύ ετερογενής πνευμονοπάθεια που παρουσιάζει διαφορετικούς (μικτούς) φαινότυπους. Οι γνωστοί φαινότυποι στη ΧΑΠ είναι η χρόνια βρογχίτιδα, με κυρίαρχες αλλαγές που σχετίζονται με τους αεραγωγούς (φλεγμονή και πάχυνση των αεραγωγών) και αυξημένη παραγωγή βλέννας και το εμφύσημα με (σοβαρή) καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων, υπερπλήρωση και μειωμένη ανταλλαγή αερίων. Άλλοι φαινότυποι της ΧΑΠ σχετίζονται με τον αριθμό των παροξύνσεων (δηλ. τον συχνό παροξυσμό) (52) ή την ηλικία έναρξης της νόσου (δηλ. σοβαρή ΧΑΠ πρώιμης έναρξης) (53). Δεδομένης της διαφοράς στην υποκείμενη παθολογία αυτών των φαινότυπων, μπορεί να θεωρηθεί ότι η γήρανση των πνευμόνων εμπλέκεται περισσότερο ή διαφορετικά σε μερικούς από αυτούς τους φαινότυπους από ό,τι σε άλλους. Όπως συζητήθηκε, το γεροντικό εμφύσημα αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της γήρανσης των πνευμόνων και μαζί με τις δομικές αλλαγές, η γήρανση του πνεύμονα τείνει ιδιαίτερα να αναπτύξει φαινότυπο που μοιάζει με εμφύσημα. Αυτό είναι διαφορετικό από τον φαινότυπο της βρογχίτιδας, όπου, εκτός από την αυξημένη φλεγμονή, υπάρχουν πολύ λίγες ομοιότητες με την γήρανση του πνεύμονα και δεν υπάρχει ένδειξη αυξημένης παραγωγής βλέννας ή πάχυνσης του τοιχώματος των αεραγωγών στον γηράσκοντα πνεύμονα, αν και η μειωμένη ακτινωτή λειτουργία με τη γήρανση, συμβάλλει πιθανώς σε αυξημένο βήχα και μειωμένη κάθαρση του βλεννογόνου (46). Ο συχνός παροξυσμός είναι ένας ενδιαφέρων φαινότυπος, καθώς οι παροξύνσεις συνδέονται γενικά με λοιμώξεις και η ευαισθησία για λοιμώξεις αυξάνεται με την ηλικία (54). Επιπλέον, η ηλικία αποτελεί παράγοντα

κινδύνου για παροξύνσεις ΧΑΠ και εισαγωγή στο νοσοκομείο για οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ (55).

Η σοβαρή ΧΑΠ πρώιμης έναρξης είναι ένας ενδιαφέρων φαινότυπος ΧΑΠ σε σχέση με τη γήρανση. Οι ασθενείς με αυτόν τον φαινότυπο αναπτύσσουν πολύ σοβαρή ΧΑΠ σε σχετικά νεαρή ηλικία (δηλ. <53 ετών, σύμφωνα με τους Silvermanetal(53)) και συχνά με σχετικά χαμηλό αριθμό τσιγάρων. Αυτή η σοβαρή ΧΑΠ πρώιμης έναρξης οδηγεί σε υψηλό προσωπικό κόστος και τεράστιο κοινωνικό κόστος λόγω απώλειας σε εργάσιμες ημέρες και συχνών νοσηλείων. Καθώς αυτοί οι ασθενείς εξελίσσονται τόσο γρήγορα, προτείνουμε ότι, εάν η επιταχυνόμενη γήρανση συμβάλλει σημαντικά στην παθολογία ΧΑΠ, θα πρέπει να είναι πιο σαφής σε αυτούς τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ πρώιμης έναρξης. Όσον αφορά την παθολογία, αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από σοβαρό εμφύσημα (53).

2. Κεφάλαιο: Γήρανση

2.1. Ορισμός της Γήρανσης

Ως γήρανση (ageing) ορίζεται η διαδικασία - σχετιζόμενη με την ηλικία - απώλειας της βιωσιμότητας και ταυτόχρονης αύξησης της ευπάθειας (56). Η γήρανση αποτελεί μια φυσιολογική, μη αναστρέψιμη διαδικασία που δεν κάνει διακρίσεις, εμφανίζεται σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, ξεκινώντας από τα κατώτερα ασπόνδυλα (π.χ. νηματώδεις σκώληκες) κι επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ειδικότερα, η γήρανση όλων των πολυκυτταρικών οργανισμών περιλαμβάνει διάφορα στάδια, τα οποία χαρακτηρίζονται από μη αντιστρεπτές μεταβολές στην ανατομία, στη φυσιολογία αλλά και στην προσαρμοστικότητα τους. Η γήρανση αφορά πολλαπλά όργανα και ιστούς (57) και τελικά οδηγεί σε προοδευτικό και γενικευμένο εκφυλισμό της κυτταρικής ομοιοστασίας, δηλαδή της ικανότητας του οργανισμού να διατηρεί τη δομική και λειτουργική του ακεραιότητα (58).

Σημαντική έκβαση της γήρανσης στο ανθρώπινο είδος όπως και σε άλλα, είναι η εκθετική αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη χρονολογική ηλικία. Επίσης σημαντικά χαρακτηριστικά της γήρανσης είναι (58)(59) α) οι βιοχημικές μεταβολές στη σύσταση των ιστών με την ηλικία [π.χ. η αυξημένη ποσότητα εξωκυττάρων ουσιών, όπως το κολλαγόνο και η διασύνδεση (cross-linking) των ινιδίων κολλαγόνου ή τα αυξημένα επίπεδα μεταφραστικών τροποποιήσεων, όπως η οξείδωση], β) η διαδοχική πτώση των φυσιολογικών λειτουργιών (όπως για παράδειγμα της καρδιακής ή της νεφρικής λειτουργίας), γ) η μειωμένη ικανότητα αντίδρασης στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (πτώση της ομοιοστασίας) και δ) η αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες.

Η γήρανση απασχόλησε τους επιστήμονες από πολύ νωρίς. Σήμερα, βασικός στόχος της μελέτης της γήρανσης είναι η αποσαφήνιση των αιτίων της και η προσπάθεια αποσύνδεσής της από τις ασθένειες που σχετίζονται με αυτήν. Ωστόσο, πολλά αδιευκρίνιστα ερωτήματα εξακολουθούν να υπάρχουν για το φαινόμενο της γήρανσης, υπογραμμίζοντας την πολυπαραγοντικότητα και την πολυπλοκότητά του(60).

2.2. Θεωρίες Γήρανσης

Πολλές θεωρίες έχουν μελετηθεί και παρουσιαστεί για να εξηγήσουν το φαινόμενο της γήρανσης(58)(59). Οι θεωρίες αυτές κατά τους Kirkwood και Rose (61)μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 κύριες κατηγορίες:

Η πρώτη περιλαμβάνει τις θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η γήρανση είναι μια γενετικά προγραμματισμένη και απαραίτητη διαδικασία προσαρμογής, η οποία προσδίδει την ικανότητα ανανέωσης στους πληθυσμούς. Οι θεωρίες αυτές καλούνται «γενετικές θεωρίες».

Η δεύτερη κατηγορία συγκεντρώνει τις θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η γήρανση επέρχεται ως αποτέλεσμα της δράσης επιβλαβών και ουδέτερων ως προς τη φυσική επιλογή γονιδίων, τα οποία εκφράζονται μετά το τέλος της πρώτης αναπαραγωγικής περιόδου των ατόμων. Οι θεωρίες αυτές καλούνται «στοχαστικές».

Τέλος, η τρίτη ενότητα συγκεντρώνει τις «εξελικτικές» θεωρίες της γήρανσης, σύμφωνα με τις οποίες η γήρανση είναι το αποτέλεσμα της εμφάνισης περιορισμών στη διατήρηση της σωματικής ακεραιότητας, που εξελίσσονται με το χρόνο (62). Οι θεωρίες αυτές υποστηρίζουν ότι το σώμα είναι φθαρτό διότι δεν εξασφαλίζεται επ' άπειρο η προστασία του από τις φθορές και τα ελαττώματα που συσσωρεύονται με το χρόνο, αφού οι οργανισμοί εξασφαλίζουν πρώτιστα τη διατήρηση των γεννητικών κυττάρων και διατηρούν τα σωματικά κύτταρα μόνο στην έκταση που είναι απαραίτητη για την επιβίωση και την αναπαραγωγή των γεννητικών κυττάρων. Οι θεωρίες αυτές καλούνται «θεωρίες του φθαρτού σώματος» (63).

2.2.1. Γενετικές Θεωρίες

Οι γενετικές θεωρίες δίνουν έμφαση στη γενετική ρύθμιση του φαινομένου της γήρανσης. Σύμφωνα με τις θεωρίες αυτές ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων ελέγχεται από ένα γενετικά προγραμματισμένο «μιτωτικό ρολόι». Το 1961, οι Hayflick και Moorhead υποστήριξαν την άποψη ότι τα κύτταρα που προέρχονται από εμβρυϊκούς ιστούς πραγματοποιούν καθορισμένο αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων και σταδιακά χάνουν το πολλαπλασιαστικό τους δυναμικό, οπότε τελικά γερνούν. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα κύτταρα σταματούν να διαιρούνται έχοντας πραγματοποιήσει κατά μέσο όρο 50 συνολικές κυτταρικές διαιρέσεις (CPDs). Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε όριο κατά Hayflick (Hayflick's limit) ή αναδιπλασιαστική γήρανση (replicative senescence).

Αντίθετα, η διατήρηση των κυττάρων για μεγάλα χρονικά διαστήματα, σε συνθήκες όπου αυτά δεν πολλαπλασιάζονται δεν οδηγεί σε μείωση του πολλαπλασιαστικού τους δυναμικού (64).

Οι επιστήμονες προσδιόρισαν, επίσης, τις φάσεις της αύξησης των κυττάρων σε συνθήκες καλλιέργειας ως εξής: φάση I, είναι η πρωτογενής καλλιέργεια κατά την

οποία τα κύτταρα, που λαμβάνονται από τον ιστό, πολλαπλασιάζονται προκειμένου να καλύψουν το χώρο που τους δίνεται, φάση II, κατά την οποία τα κύτταρα διαιρούνται στην καλλιέργεια και φάση III, στην οποία τα κύτταρα διαιρούνται με πιο αργό ρυθμό. Στο τέλος της φάσης III, τα κύτταρα σταματούν να διαιρούνται (65).

Οι φάσεις αυτές καταρτίζουν την καμπύλη του Hayflick (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Καμπύλη του Hayflick

Ο αριθμός των κυτταρικών διαιρέσεων (CPDs) που επιτυγχάνουν τα κύτταρα σε καλλιέργεια σχετίζεται με την μακροβιότητα του είδους από το οποίο προέρχονται. Για παράδειγμα, τα κύτταρα από τις χελώνες των νησιών Galapagos που ζουν περισσότερο από ένα αιώνα, διαιρούνται περίπου 120 φορές (66) ενώ κύτταρα ποντικού πραγματοποιούν μόλις 25 διαιρέσεις (67). Οι Hayflick και Moorhead μελέτησαν το φαινόμενο της αναδιπλασιαστικής γήρανσης σε ινοβλάστες, έναν κυτταρικό τύπο που απαντά μέσα στον συνδετικό ιστό, το ίδιο όμως παρουσιάζεται και σε άλλους τύπους κυττάρων: σε κερατινοκύτταρα (68), ενδοθηλιακά κύτταρα (69), λεία αγγειακά κύτταρα μυών (70), χονδροκύτταρα (71) κλπ. Το φαινόμενο της αναδιπλασιαστικής γήρανσης ισχύει, επίσης, σε κύτταρα που προέρχονται από δότες διαφόρων ηλικιών. Εξαίρεση στον παραπάνω κανόνα αποτελούν τα «αθανатоποιημένα» κύτταρα, που περιλαμβάνουν τα κύτταρα της σπερματικής σειράς και τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία δεν χάνουν το πολλαπλασιαστικό τους δυναμικό. Η ιδιότητα αυτή των κυττάρων "να γνωρίζουν την ηλικία τους" και η ένδειξη ότι η γήρανση είναι γενετικά προγραμματισμένη (εφόσον ο κάθε τύπος φυσιολογικών κυττάρων καταλήγει πάντα στη γήρανση ύστερα από συγκεκριμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων), προτείνουν πως υπάρχει κάποιος μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα «μετρούν» και «αντιλαμβάνονται» τον αριθμό κυτταρικών διπλασιασμών που έχουν

πραγματοποιήσει. Το φαινόμενο, λοιπόν, της γήρανσης έχει συνδεθεί με δύο «μηχανισμούς μέτρησης»: τη σταδιακή μείωση του μήκους των τελομερών(72), που αποτελεί το βασικότερο μηχανισμό και τη μείωση των επιπέδων μεθυλίωσης του DNA (73)(74).

Τελομερή

Τα τελομερή είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που βρίσκονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων και έχουν ως σκοπό να διατηρούν «άθικτα» τα άκρα αυτών. Στα θηλαστικά αποτελούνται από επαναλήψεις των αλληλουχιών TTAGGG (75). Σε κάθε κυτταρική διαίρεση, το μήκος των τελομερών μειώνεται σταδιακά, καθώς η DNA πολυμεράση φτάνοντας στο 3' άκρο του DNA δεν μπορεί να το πολλαπλασιάσει πλήρως. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό του «τρένου» του Olovnikov. Σύμφωνα με αυτό, το «τρένο» (DNA πολυμεράση) κινείται επάνω στις ράγες (DNA), αλλά δεν μπορεί να φτάσει στα άκρα τους (τελομερή), γιατί το ίδιο το «τρένο» έχει ένα μήκος και επικάθεται σε αυτές (76). Έτσι το μήκος των τελομερών μειώνεται σε κάθε κυτταρική διαίρεση και φτάνει σε ένα συγκεκριμένο μέγεθος, στο οποίο πιστεύεται πως ενεργοποιείται πλέον ο γηρασμένος φαινότυπος(77).

Η διαδικασία αυτή έχει ονομαστεί ρεπλικόμετρο, δηλαδή ένα είδος «μετρητή» των κυτταρικών διπλασιασμών που καθορίζει και τη γήρανση των ανθρώπινων κυττάρων (78). Στη διαδικασία αυτή εμπλέκεται και η τελομεράση, που είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση του μήκους των τελομερών. Η τελομεράση είναι ένζυμο με την ενεργητικότητα αντίστροφης μεταγραφάσης, που δρα αντισταθμιστικά στη μείωση του μήκους των τελομερών, επιμηκύνοντάς τα (79). Το ένζυμο αυτό εκφράζεται κυρίως κατά την εμβρυογένεση. Μετά τη γέννηση του ανθρώπου, η δραστηριότητα του ενζύμου καταστέλλεται στα σωματικά κύτταρα, με εξαίρεση τα βλαστικά κύτταρα, τα γεννητικά κύτταρα καθώς και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, όπου το ένζυμο παραμένει ενεργό. Ακόμα το ένζυμο εκφράζεται σε καρκινικές σειρές, που διατηρούν το πολλαπλασιαστικό τους δυναμικό σε κάθε κυτταρική διαίρεση (80).

Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, η θεωρία των τελομερών δεν μπορεί να δικαιολογήσει ορισμένα πειραματικά ευρήματα, όπως τη γήρανση των κυττάρων των τρωκτικών που έχουν ενεργή τελομεράση στα σωματικά τους κύτταρα κι εμφανίζουν το γηρασμένο φαινότυπο(81).

Επίπεδα μεθυλίωσης DNA

Κατά τη διάρκεια της παραμονής των φυσιολογικών κυττάρων στην καλλιέργεια, αυτά πολλαπλασιάζονται διαδοχικά και τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA (τόσο η μεθυλίωση των CpG νησίδων όσο και τα επίπεδα 5- μεθυλοκυτοσίνης) παρουσιάζουν σταδιακή μείωση. Αντίθετα, σε αθανатоποιημένα κύτταρα τα επίπεδα μεθυλίωσης παραμένουν σταθερά (82). Έχει προταθεί ότι η μείωση αυτή πιθανά αποτελεί έναν επιπρόσθετο μηχανισμό "μέτρησης" της ηλικίας των κυττάρων. Ωστόσο, πρόσφατα έχει αναφερθεί και αύξηση στα επίπεδα μεθυλίωσης με την ηλικία, καθώς και σταθεροποίησή τους κατά την εμμηνόπαυση. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι σημαντικά χαμηλά επίπεδα μεθυλίωσης εμφανίζουν οι αδύνατες ή ηλικιωμένες πολύτεκνες γυναίκες (83).

2.2.2. Στοχαστικές Θεωρίες

Οι στοχαστικές θεωρίες που έχουν προταθεί δίνουν μεγαλύτερη έμφαση στην επίδραση του περιβάλλοντος στην εξέλιξη του φαινομένου της γήρανσης. Ο συνδυασμός κάποιων στοιχείων από αυτές τις στοχαστικές θεωρίες, όπως η συσσώρευση μεταλλαγών, οι πρωτεϊνικές τροποποιήσεις και η θεωρία του οξειδωτικού στρες αποτελούν βασικές παραδοχές του επικρατέστερου σήμερα μοντέλου εξέλιξης της γήρανσης (θεωρία του φθαρτού σώματος) (84).

Θεωρία των σωματικών μεταλλαγών και της επιδιόρθωσης του DNA

Η θεωρία αυτή προτείνει ότι διάφορες περιβαλλοντικές επιδράσεις (π.χ. ακτινοβολία, χημικά κλπ) προκαλούν τυχαίες μεταλλαγές στο DNA. Οι μεταλλαγές αυτές συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου επηρεάζοντας διάφορους κυτταρικούς μηχανισμούς και λειτουργίες. Αν οι μεταλλαγές αυτές αφορούν σε γονίδια που σχετίζονται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, τότε οι μεταλλαγές αυτές παραμένουν, οδηγώντας σε άθροιση σφαλμάτων σε διάφορα σημεία των κυτταρικών μονοπατιών, οπότε επέρχεται η γήρανση και τελικά ο θάνατος (85).

Έχει βρεθεί ότι οι μεταλλαγές στο DNA και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνουν αναλογικά με την ηλικία, τόσο στον ποντικό(86), όσο και στον άνθρωπο(87). Δεν είναι δυνατό να καθοριστεί εάν αυτές οι μεταλλαγές είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της γήρανσης, ωστόσο φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και του ρυθμού γήρανσης σε ορισμένα είδη θηλαστικών (88). Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι τα άτομα που εκτέθηκαν στο πυρηνικό ατύχημα του Τσερνομπίλ εμφάνισαν επιτάχυνση του ρυθμού γήρανσης σε σχέση με άτομα από

την περιοχή του Κιέβου, που δεν εκτέθηκαν στη ραδιενέργεια. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στις βλάβες του DNA των ατόμων αυτών από την ακτινοβολία (89).

Εκτός του χρωμοσωμικού DNA, και το μιτοχονδριακό DNA υφίσταται μεταλλάξεις, οι οποίες συσσωρεύονται στους ιστούς των θηλαστικών και συνεισφέρουν στη διαδικασία της γήρανσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι ποντίκια που υπερεκφράζουν μία ελλειμματική, ως προς την επιδιορθωτική ικανότητα, μορφή της μιτοχονδριακής DNA πολυμεράσης συσσωρεύουν μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA και εκδηλώνουν χαρακτηριστικά επιταχυνόμενης γήρανσης (90).

Θεωρία μεταβολικής δραστηριότητας

Το 1908, ο φυσιολόγος Max Rubner κατέδειξε τη σχέση μεταξύ μεταβολικού ρυθμού, μεγέθους σώματος και μακροβιότητας. Σύμφωνα με αυτή, τα ζωικά είδη που ζουν περισσότερο είναι μεγαλύτερα και καταναλώνουν λιγότερες θερμίδες ανά γραμμάριο μάζας σώματος από τα μικρότερα, βραχύβια ζωικά είδη. Αργότερα, η θεωρία αυτή τροποποιήθηκε ώστε να περιλάβει τη μεταβολική δραστηριότητα. Έτσι, ο μεγαλύτερος μεταβολικός ρυθμός συνεπάγεται αυξημένη βιοχημική δραστηριότητα, που με τη σειρά της οδηγεί σε πρόωμη γήρανση (91). Σήμερα είναι γνωστό ότι περιορίζοντας τις θερμίδες που καταναλώνει ένα πειραματόζωο (διατηρώντας την πρόσληψη πρωτεϊνών, βιταμινών και μετάλλων σε φυσιολογικά επίπεδα) μπορούμε να επιβραδύνουμε τη γήρανση. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως «περιορισμός θερμίδων» (calorie restriction) και έχει μελετηθεί σε διάφορα ζωικά είδη και εκτενώς στους ποντικούς (92).

Στα θηλαστικά, το γονίδιο Sirt1 ελέγχει το μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Ο «περιορισμός θερμίδων» ενεργοποιεί το Sirt1 και η παραγόμενη πρωτεΐνη αναστέλλει τη δράση του πυρηνικού υποδοχέα που επάγει τη λιπογένεση (93). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λιπόλυση και τη μείωση του λίπους. Στη ζύμη, το γονίδιο Sir2, που επηρεάζεται από τον «περιορισμό θερμίδων», αποτελεί γονίδιο μακροβιότητας και είναι ανάλογο του γονιδίου Sirt1. Η θεωρία του «περιορισμού θερμίδων» τυγχάνει αμφισβήτησης από ορισμένους επιστήμονες, που αποδίδουν τα αποτελέσματα των πειραμάτων στη μείωση του λίπους του σώματος και σε ειδικά χαρακτηριστικά των ομοιοκυτταρικών σειρών των ποντικών (94)(95).

Θεωρία των ελευθέρων ριζών-οξειδωτικό στρές

Το 1956 ο Harman(96) πρότεινε πως οι αλλαγές που παρατηρούνται κατά τη γήρανση οφείλονται σε βλάβες που υφίστανται τα διάφορα κυτταρικά μακρομόρια εξαιτίας της δράσης των ελευθέρων ριζών επάνω σε αυτά. Ο ρυθμός παραγωγής των ελευθέρων ριζών στα μιτοχόνδρια των μετα- μιτωτικών κυττάρων σχετίζεται με τη διάρκεια ζωής διαφόρων ζωικών ειδών, κυρίως των θηλαστικών (97)και των πτηνών(98). Η θεωρία αυτή κάνει ιδιαίτερη αναφορά στο μιτοχονδριακό DNA και τις μεταλλαγές που αυτό υφίσταται εξαιτίας της δράσης των ελευθέρων ριζών, ο βασικός χώρος παραγωγής των οποίων είναι τα μιτοχόνδρια κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Επειδή το μεταλλαγμένο μιτοχονδριακό DNA μεταφέρεται στους απογόνους ως έχει, η ύπαρξη τροποποιημένου γενετικού υλικού διαιωνίζεται και οδηγεί στη δημιουργία απογόνων με μη λειτουργική αναπνευστική αλυσίδα. Τελευταία, γίνεται προσπάθεια συσχέτισης της οξειδωτικής βλάβης με την προηγούμενη θεωρία του «περιορισμού θερμίδων». Έτσι, βρέθηκε ότι ζώα που ακολούθησαν αυτό το πρότυπο διατροφής παρουσίαζαν μείωση της οξειδωτικής βλάβης, η οποία συσχετίστηκε με μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια. Μάλιστα, η επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής, που παρουσιάζουν τα ζώα με τον «περιορισμό θερμίδων» αποδόθηκε στο χαμηλότερο οξειδωτικό φορτίο (99).

Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ορισμένα πειραματικά δεδομένα δε συμφωνούν με τη θεωρία των ελευθέρων ριζών. Έτσι, αρκετές προσπάθειες που αφορούσαν υπερέκφραση σε γονίδια αντιοξειδωτικών ενζύμων δεν κατάφεραν να καθυστερήσουν την εμφάνιση του γηρασμένου φαινοτύπου, αν και ορισμένες από αυτές οδήγησαν σε αύξηση του προσδόκιμου ζωής (100).

Θεωρία της πρωτεϊνικής τροποποίησης

Μία ακόμα θεωρία γήρανσης είναι αυτή που αναφέρει ότι αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων και μετα-μεταφραστικά τροποποιημένων πρωτεϊνών συσσωρεύονται προϊόντος του χρόνου, δεν αποικοδομούνται κι επομένως συσσωματώνονται, γεγονός που οδηγεί στη γήρανση των κυττάρων(101).

Η συσσωμάτωση αυτή καθιστά τα τροποποιημένα πρωτεϊνικά μόρια μη λειτουργικά, με αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργίας πολλών κυτταρικών μονοπατιών. Η ανίχνευση αυξημένων επιπέδων οξειδωμένων και γενικά τροποποιημένων πρωτεϊνών σε γηρασμένα κύτταρα, αποτελεί σημαντική ένδειξη για την υποστήριξη της παραπάνω θεωρίας.

2.2.3. Εξελικτικές θεωρίες

Οι εξελικτικές θεωρίες υποστηρίζουν ότι η εξέλιξη της γήρανσης ή της μακροβιότητας του κάθε οργανισμού είναι συνάρτηση της αναπαραγωγικότητάς του σε σχέση με το περιβάλλον όπου επιβιώνει. Αν και η παλαιότερη αναφορά για την εξέλιξη της γήρανσης αποδίδεται στον Wallace, ο August Weismann φαίνεται να καταδεικνύει το ερώτημα της εξέλιξής της (102). Η πρώτη υπόθεση που διατυπώθηκε από τον ίδιο ήταν ότι η γήρανση εξελίχθηκε ως πλεονέκτημα των ειδών, όχι του ατόμου, για τη διαιώνισή τους με βάση τη φυσική επιλογή και έμεινε γνωστή ως «επιλογή ομάδων». Λόγω των αμφισβητήσεων που προκάλεσε η πρώτη θεωρία του, ο ίδιος αναθεώρησε διατυπώνοντας ότι αν δεν υπήρχε η γήρανση, τα περιβαλλοντικά αποθέματα (χώρος, πηγές τροφής κλπ) θα καταλαμβάνονταν από τους γονείς, μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες των απογόνων να επιβιώσουν, να ενηλικιωθούν και να αναπαραχθούν. Σύμφωνα, όμως, με τη θεωρία της φυσικής επιλογής, ένας πληθυσμός θεωρείται επιτυχημένος και συνεχίζει να επιβιώνει μόνο αν είναι ικανός να προσαρμοστεί σε νέες περιβαλλοντικές συνθήκες. Αυτό επιτυγχάνεται με ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ διαφορετικών ατόμων και κατά συνέπεια εφόσον συνεχίζεται η αναπαραγωγική δραστηριότητα από γενιά σε γενιά. Απουσία του φαινομένου της γήρανσης, η αναπαραγωγή δεν θα ήταν εφικτή και κατά συνέπεια, τα είδη θα οδηγούνταν στον εξαφάνιση.

Θεωρία του ανταγωνιστικού πλειοτροπισμού

Γνώστης της θεωρίας του Weismann ο Sir Peter Medawar ανέπτυξε την ιδέα-κλειδί στην εξελικτική θεώρηση της γήρανσης. Η βασική του παρατήρηση εστιάστηκε στη μείωση της δύναμης της φυσικής επιλογής πάνω στα είδη με την ηλικία. Δεδομένου ότι όλοι οι οργανισμοί τελικά πεθαίνουν λόγω ασθενειών, ατυχημάτων, θήρευσης κτλ, γονίδια που δρουν ευεργετικά, ενεργοποιούνται στην αρχή της ζωής των οργανισμών και προτιμώνται από τη φυσική επιλογή σε σχέση με ευεργετικά γονίδια που εκφράζονται αργότερα. Αυτή είναι η αρχή του ανταγωνιστικού πλειοτροπισμού. Για παράδειγμα, σε ένα είδος με μέσο όρο ζωής 2 έτη που ενηλικιώνεται σε 1 χρόνο, δεν αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα εξελικτικά η έκφραση ενός ευεργετικού γονιδίου να εμφανίζεται στα 10 χρόνια, καθώς ένα πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων του είδους (<5%) θα φτάσει την ηλικία αυτή. Κατ' αναλογία, ένα γονίδιο που οδηγεί σε θάνατο τον οργανισμό στην ηλικία των 20 ετών θα έχει μικρή επίπτωση στην επιβίωση του είδους. Έτσι, είναι δυνατή η ύπαρξη επιβλαβών γονιδίων που εκφράζονται σε προχωρημένη ηλικία. Στη θεωρία των «πλειοτροπικών μεταλλαγών», δηλαδή των

μεταλλαγών που μπορούν να έχουν θετικό αποτέλεσμα αν εμφανιστούν σε μικρής ηλικίας άτομα και αρνητικό αν εμφανιστούν σε μεγάλης ηλικίας άτομα, κατέληξε λίγο αργότερα ο Hamilton(103). Συνεπώς, η εξελικτική θεωρία της γήρανσης περιλαμβάνει δύο μοντέλα για την εξέλιξη του φαινομένου. Το πρώτο προέρχεται από τη θεωρία του Medawar και προβλέπει ότι η εξελικτική πορεία οδηγεί σε απώλεια ευεργετικών γονιδίων ή σε εμφάνιση επιβλαβών γονιδίων που δρουν σε προχωρημένη ηλικία. Στο μοντέλο του Williams, η εξέλιξη της γήρανσης οφείλεται στην πλειοτροπική δράση γονιδίων που δρουν ωφέλιμα στην αρχή της ζωής και δρουν επιβλαβώς σε προχωρημένη ηλικία. Διάφορα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την εξελικτική θεωρία της γήρανσης. Επιτρέποντας μόνο σε άτομα *Drosophila* προχωρημένης ηλικίας να αναπαραχθούν, επιτεύχθηκε καθυστέρηση της γήρανσης και αυτό είχε ως συνέπεια η δύναμη της φυσικής επιλογής να μην εξασθενίσει με την αύξηση της ηλικίας(104). Επίσης, διδελφυίδες (*Didelphis virginiana*) που ζούσαν σε ένα απομονωμένο νησί χωρίς την παρουσία θηρευτών, παρατηρήθηκε ότι γερνούσαν με πιο αργό ρυθμό και αναπαράγονταν αργότερα σε σύγκριση με άτομα του ίδιου είδους που ζούσαν στη στεριά(105). Αν και η θεωρία που διατυπώθηκε από το Medawar υποστηρίζει ότι η γήρανση ελέγχεται από μειωμένο αριθμό παραγόντων και διαδικασιών, η σύγχρονη θεώρηση της γήρανσης δέχεται ότι αποτελεί πολυπαραγοντικό φαινόμενο(106). Παρόλα αυτά, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι εξαλείψεις ενός μόνο γονιδίου οδηγούν σε καθυστέρηση της γήρανσης(107).

Θεωρία Φθαρτού Σώματος

Η θεωρία αυτή, σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες, επικεντρώνει το ενδιαφέρον της στο γεγονός ότι τα φαινόμενα που αφορούν στην κυτταρική ομοιοστασία (επιδιόρθωση του DNA, ανακύκλωση πρωτεϊνών, μηχανισμοί αντιοξειδωτικής προστασίας κ.α.) είναι ενεργειακά δαπανηρά(108). Σύμφωνα με αυτή, τα σωματικά κύτταρα έχουν ορισμένο χρόνο ζωής, ενώ τα γεννητικά κύτταρα (γαμέτες) είναι εν δυνάμει αθάνατα. Η δράση της φυσικής επιλογής ευνοεί τη διατήρηση και επιδιόρθωση βλαβών στα γεννητικά κύτταρα, σε αντίθεση με τα σωματικά κύτταρα που συσσωρεύουν, προϊόντος του χρόνου, μεταλλαγές, ορισμένες φορές θνησιγόνες και τελικά γηράσκουν(109). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, οι διαθέσιμοι ενεργειακοί πόροι θα αξιοποιηθούν ως επί το πλείστον για θερμογένεση ή αναπαραγωγή, παρά για αύξηση της επιδιορθωτικής ικανότητας (π.χ. επιδιόρθωση του DNA ή αντιοξειδωτικά συστήματα). Με βάση, λοιπόν, τη θεωρία αυτή το σώμα είναι απαραίτητο για τη διατήρηση και διαφύλαξη της γεννητικής σειράς κυττάρων. Η θεωρία εισάγει μία νέα

κατηγορία μεταλλάξεων με ανταγωνιστικές πλειοτροπικές δράσεις, που αφορούν θετική δράση ως προς την εξοικονόμηση ενέργειας για την αναπαραγωγική λειτουργία και αρνητική δράση ως προς την εξασθένιση των μοριακών μηχανισμών επιδιόρθωσης και ακρίβειας στα σωματικά κύτταρα. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, τα γονίδια που σχετίζονται με τη γήρανση μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε:

- 1) γονίδια που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ομοιοστασίας και την επιδιόρθωση των λαθών,
- 2) αρνητικά πλειοτροπικά γονίδια που προάγουν την επιβίωση σε νεαρή ηλικία αλλά η δράση τους είναι αρνητική σε μεγαλύτερη ηλικία (ανταγωνιστικός πλειοτροπισμός) και
- 3) γονίδια που επιφέρουν βλαβερές μεταλλαγές κατά τη δράση τους σε μεγάλη ηλικία.

Η προσπάθεια που καταβάλλουν οι οργανισμοί για να διατηρήσουν τόσο την κυτταρική τους ομοιοστασία όσο και τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς συνδέεται άμεσα με τη μακροβιότητα. Για παράδειγμα, τα μακρόβια τρωκτικά του είδους *Peromyscus leucopus* εμφανίζουν χαμηλότερη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), υψηλότερη ενδοκυτταρική συγκέντρωση ορισμένων αντιοξειδωτικών ενζύμων και χαμηλότερα επίπεδα οξειδωμένων πρωτεϊνών, σε σχέση με τα άτομα του είδους *Mus musculus*, που έχουν σύντομο χρόνο ζωής(110). Επίσης, διάφοροι δείκτες γλυκοοξειδωσης, που σχετίζονται με μη ενζυμική τροποποίηση αναγωγικών σακχάρων, συσσωρεύονται πιο αργά σε μακρόβιους οργανισμούς σε αντίθεση με τα θηλαστικά που έχουν σύντομο σχετικά χρόνο ζωής(111). Η θεωρία του φθαρτού σώματος συνδυάζει στοιχεία τόσο από τις αναπτυξιακές-γενετικές όσο και από τις στοχαστικές θεωρίες, κάνοντας την παραδοχή πως το φαινόμενο της γήρανσης εξελίχθηκε ως αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η θεωρία αυτή αποτελεί σήμερα το πλέον αποδεκτό μοντέλο εξέλιξης του φαινομένου της γήρανσης και αποτελεί τη βάση για να προταθεί πως οι μηχανισμοί της κυτταρικής γήρανσης εξελίχθηκαν, εκτός των άλλων, ως ένα είδος προστασίας έναντι της καρκινογένεσης, στους πολυκυτταρικούς οργανισμούς (επισκόπηση σε (112)(113)). Η θεωρία υποστηρίζει πως η κυτταρική γήρανση είναι παράδειγμα ανταγωνιστικού πλειοτροπισμού, εφόσον εμποδίζει την καρκινογένεση, αλλά οδηγεί παράλληλα στη γήρανση του οργανισμού. Προκειμένου κάποια κύτταρα που έχουν συσσωρεύσει μεταλλαγές να μην μετατραπούν σε καρκινικά, μεταπίπτουν στην κατάσταση της γήρανσης, κατά την οποία είναι μεν λειτουργικά και καταλαμβάνουν

τον χώρο στον οποίο κανονικά πρέπει να βρίσκονται, αλλά χωρίς να μπορούν να πολλαπλασιαστούν ανεξέλεγκτα(112).

2.3. Πειραματικές προσεγγίσεις για τη μελέτη της γήρανσης

Σε επιστημονικό και πειραματικό επίπεδο το φαινόμενο της γήρανσης μπορεί να κατηγοριοποιηθεί και να μελετηθεί σε δύο επίπεδα: στην *in vivo* γήρανση και στην *in vitro* γήρανση.

1. *In vivo* γήρανση μελετάται: α) με τη χρήση πειραματοζώων, β) εξετάζοντας «υγιείς» αιωνόβιους και γ) εξετάζοντας τα σύνδρομα πρόωρης γήρανσης.

2.3.1.. Πειραματικά μοντέλα της ανθρώπινης γήρανσης

Η κύρια δυσκολία στη μελέτη της ανθρώπινης γήρανσης είναι η διάρκεια της, διότι το φαινόμενο εξελίσσεται σε χρονικό διάστημα που είναι απαγορευτικό για την παρατήρησή του από έναν ερευνητή. Έτσι, οι επιστήμονες αναγκάστηκαν να καταφύγουν σε διάφορα μοντέλα πειραματοζώων προκειμένου να εξάγουν συμπεράσματα για το φαινόμενο αυτό στον άνθρωπο. Ο μικρός χρόνος ζωής ορισμένων ζώων, όπως η *Drosophila* και ο *C.elegans* τα κατέστησε ιδανικά για τη μελέτη της γήρανσης. Επίσης, μονοκύτταροι οργανισμοί, όπως ο *Saccharomyces cerevisiae*, έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί(114). Μερικοί μηχανισμοί γήρανσης έχουν καθολική ισχύ σε διάφορα πειραματικά μοντέλα. Για παράδειγμα, η μείωση του μεταβολικού ρυθμού με τον «περιορισμό θερμίδων» φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε μεγάλο αριθμό ζωικών ειδών. Ωστόσο, η φυσιολογία του ανθρώπου διαφέρει σημαντικά από τους οργανισμούς που προαναφέρθηκαν. Έτσι, η *Drosophila* και ο *C.elegans* αποτελούνται, κυρίως, από μετα-μιτωτικά κύτταρα σε αντίθεση με τον άνθρωπο, ενώ ο *Saccharomyces cerevisiae* εμφανίζει διαφορετικό φαινότυπο γήρανσης από αυτό του ανθρώπου(115). Στην πραγματικότητα, φαίνεται ότι υπάρχουν μηχανισμοί γήρανσης, οι οποίοι είναι κοινοί για τα διάφορα ζωικά είδη, όπως επίσης και μηχανισμοί μοναδικοί για κάθε είδος (116).

2.3.1. Μελέτη «υγιών» αιωνόβιων

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση στον αριθμό των αιωνόβιων, δηλαδή ατόμων που ξεπερνούν την ηλικία των 100 ετών. Αυτό οφείλεται, γενικά, στη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και ειδικότερα, στη μείωση των επιπέδων βρεφικής θνησιμότητας και στα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης μετά την ηλικία των 80 ετών. Στις αναπτυγμένες χώρες, ο αριθμός των αιωνόβιων αυξάνεται ετησίως κατά ~ 8%(117). Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε υγιείς αιωνόβιους, γιατί αυτοί αποτελούν το

καλύτερο παράδειγμα “επιτυχούς” γήρανσης. Οι άνθρωποι αυτοί έχουν ξεφύγει από τις ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως είναι η ασθένεια του Alzheimer, ο καρκίνος, το εγκεφαλικό και οι καρδιοπάθειες, και οι περισσότεροι βρίσκονται σε καλή ψυχική και πνευματική κατάσταση. Έντονο ενδιαφέρον υπάρχει για μελέτες που αφορούν στην ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τη μακροβιότητα στους ανθρώπους. Όσον αφορά σε κυτταρικό επίπεδο, έχουν γίνει μελέτες για τα χαρακτηριστικά των κυτταρικών καλλιέργειών ινοβλαστών που προέρχονται από υγιείς αιωνόβιους, όπως η κινητική αύξησή τους, η απόκρισή τους σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες, η ανάλυση του μήκους των τελομερών καθώς και τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Στην πλειονότητά τους οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι οι καλλιέργειες των αιωνόβιων παρουσίαζαν αξιοσημείωτη ομοιότητα με τις καλλιέργειες κυττάρων νεαρών δοτών(118). Κατά συνέπεια, έχει προταθεί πως οι αιωνόβιοι είναι άτομα που παρουσιάζουν είτε αυξημένα επίπεδα προστατευτικών μορίων είτε εναλλακτικά, παρουσιάζουν τα ίδια προστατευτικά μόρια με τα υπόλοιπα άτομα του πληθυσμού, αλλά έχουν αυξημένο χρόνο λειτουργίας (119).

Με βάση, λοιπόν, τα χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν, οι αιωνόβιοι και οι καλλιέργειες των κυττάρων τους χρησιμοποιούνται σε ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό μελετών ως μοντέλα "επιτυχούς" γήρανσης στον άνθρωπο. Σκοπός αυτού του μοντέλου είναι η ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων που ευθύνονται για την μακροβιότητα των ατόμων, καθώς επίσης παραγόντων που τους παρέχουν τη δυνατότητα να ξεφεύγουν από ασθένειες που σχετίζονται με τη μεγάλη ηλικία.

2.3.2. Σύνδρομο πρόωμης γήρανσης

Ένας από τους πιο ενδιαφέροντες φαινοτύπους στη βιολογία της γήρανσης είναι η επιταχυνόμενη γήρανση, που εμφανίζεται σε ανθρώπους και ζώα, ως αποτέλεσμα ορισμένων μεταλλαγών. Τα σύνδρομα προγηρίας, όπως αυτά ονομάζονται, είναι σπάνιες γενετικές νόσοι και αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αυτών είναι το σύνδρομο Werner και το σύνδρομο Hutchinson-Gilford(120).

Το βασικό χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί αυτά τα σύνδρομα μεταξύ τους είναι η ηλικία που εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά της γήρανσης και συγκεκριμένα για το σύνδρομο Hutchinson-Gilford είναι η παιδική ηλικία, ενώ το σύνδρομο Werner εμφανίζεται κατά την ενηλικίωση (Εικόνα 4). Το σύνδρομο του Werner οφείλεται σε υπολειπόμενη μεταλλαγή ενός γονιδίου, που κωδικοποιεί μια RecQελικάση(121). Η ελικάση αυτή πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA κι έτσι κύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με αυτό το σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένη γονιδιακή

αστάθεια. Η παθογένεια του συνδρόμου αυτού υποδεικνύει ότι οι τροποποιήσεις του DNA με την πάροδο του χρόνου εμπλέκονται στη γήρανση. Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια κατέδειξαν ότι τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Werner επιταχύνονται με τη μείωση του μήκους των τελομερών(122).



Εικόνα 5: Αντιπροσωπευτικές εικόνες ασθενών με σύνδρομο Werner

Κύτταρα από ασθενείς με σύνδρομο Werner πραγματοποιούν πολύ μικρότερο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων σε σύγκριση με φυσιολογικά κύτταρα(123). Όμοια με το σύνδρομο Werner, στο σύνδρομο Hutchinson-Gilford μεταλλάσσεται μία πυρηνική πρωτεΐνη, η λαμίνη A/C(124).

Η ακριβής δράση της πρωτεΐνης αυτής παραμένει άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με το μηχανισμό αντιγραφής/μεταγραφής του DNA. Άλλα σύνδρομα προγηρίας έχουν, επίσης, αναφερθεί, όπως το σύνδρομο σπασίματος Nijmegen και το σύνδρομο Cockayne τύπου I. Όλα τα παραπάνω σύνδρομα προσφέρονται ως μοντέλα για τη μελέτη των μηχανισμών που ευθύνονται για την "ανεπιτυχή" εξέλιξη της γήρανσης προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τη φυσιολογική διαδικασία του φαινομένου(124).

2.4. Invitro γήρανση

Μέχρι στιγμής, έχουν αναφερθεί δύο είδη invitro γήρανσης: η αναδιπλασιαστική γήρανση (replicative senescence) και η πρόωρα επαγόμενη γήρανση εξαιτίας στρες (stress-induced premature senescence).

2.4.1. Αναδιπλασιαστική γήρανση

Μορφολογικά χαρακτηριστικά της αναδιπλασιαστικής γήρανσης

Η αναδιπλασιαστική γήρανση περιλαμβάνει ορισμένα χαρακτηριστικά που καλούνται «δείκτες» και είναι τόσο μορφολογικά όσο και βιοχημικά. Οι μορφολογικές αλλαγές που παρουσιάζουν τα γηρασμένα κύτταρα *in vitro* έχουν μελετηθεί εκτεταμένα από τον Bayreuther(125), (126). Συγκεκριμένα, τα γηρασμένα κύτταρα είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος σε σχέση με τα νεαρά, δεν πολλαπλασιάζονται σε παράλληλες σειρές και έχουν μεγαλύτερους πυρήνες. Επίσης, η πυκνότητα των γηρασμένων κυττάρων είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με τα νεαρά κύτταρα, αν και αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των γηρασμένων κυττάρων στην αναστολή αύξησης εξ επαφής.

Συγκεκριμένα, κατά την αναδιπλασιαστική γήρανση των ανθρώπινων εμβρυϊκών ινοβλαστών συμβαίνει σταδιακή μεταβολή της μορφολογίας τους. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι ορισμένα γονίδια χρησιμοποιούνται ως δείκτες γήρανσης, ορισμένα από τα οποία είναι τα εξής(127). οστεονεκτίνη, ινονεκτίνη, απολιποπρωτεΐνη J/κλαστερίνη, τύπου II α(1)- προκολλαγόνο, των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σε ανθρώπινους γηρασμένους εμβρυϊκούς ινοβλάστες των κυτταρικών σειρών WI38 και IMR90(128), (129). Επίσης, τα γηρασμένα κύτταρα εκφράζουν υψηλά επίπεδα ενεργότητας μεταλλοπρωτεϊνών, ενζύμων που κυρίως εποικοδομούν τον εξωκυττάριο χώρο (130). Τα φυσιολογικά ανθρώπινα κύτταρα είναι διπλοειδή, όμως με κάθε καλλιέργεια των κυττάρων ο αριθμός των πολυπλοειδικών κυττάρων αυξάνει(131).

Επίσης, ο αριθμός των μεταλλαγών του μιτοχονδριακού DNA αυξάνει με τη γήρανση. Για παράδειγμα, η πρώτη μεταλλαγή του μιτοχονδριακού DNA που καταγράφηκε αφορούσε μία εξάλειψη 4977 ζευγών βάσεων στο συνολικού μεγέθους 16569 ζευγών βάσεων μιτοχονδριακό DNA που παρατηρήθηκε τόσο *in vivo*(132)όσο και *in vitro*(128). Τα γηρασμένα κύτταρα, επίσης, έχουν μειωμένη ικανότητα να εκφράζουν πρωτεΐνες θερμικού στρες τόσο *in vivo*(133)όσο και *in vitro*.

2.4.2. Πρόωρα εναγόμενη γήρανση εξαιτίας στρες

Το στρες είναι ένας παράγοντας που μπορεί να ενεργοποιήσει σε νεαρά κύτταρα την εμφάνιση μιας κυτταρικής διαδικασίας που μορφολογικά και βιοχημικά μοιάζει με την αναδιπλασιαστική γήρανση και η οποία είναι ανεξάρτητη του ρεπλικόμετρου. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως πρόωρα επαγόμενη γήρανση εξαιτίας στρες (SIPS, stress-inducedprematuresenescence) (134). Ένας εύκολος τρόπος μελέτης της πρόωρα επαγόμενης γήρανσης εξαιτίας στρες είναι η *in vitro* μελέτη. Τα κύτταρα συνήθως

καλλιεργούνται σε ατμόσφαιρα 20% οξυγόνου. Όταν, όμως, καλλιεργηθούν παρουσία 3% ατμοσφαιρικού οξυγόνου, που είναι πιο κοντά στις φυσιολογικές συνθήκες, τότε τα κύτταρα πραγματοποιούν 20 περισσότερες κυτταρικές διαιρέσεις (135). Αντίθετα, διαφορετικοί τύποι ανθρώπινων κυττάρων όταν καλλιεργούνται σε συγκεντρώσεις οξυγόνου μεγαλύτερες του 20% οξυγόνου παρουσιάζουν μειωμένο ρυθμό αύξησης και πραγματοποιούν μικρότερο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων (136),(137). Το αποτέλεσμα αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καρκινικές σειρές κυττάρων. Γενικά, όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου υπερβαίνει το 50%, τότε η δράση του είναι κυτταροτοξική(136). Εκτός από το οξυγόνο, άλλοι παράγοντες στρες - αιθανόλη, ιονίζουσα ακτινοβολία, μιτομυκίνη C, μπορεί να επάγουν, σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, όπως ινοβλάστες πνεύμονα και δέρματος, ενδοθηλιακά κύτταρα, μελανοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, πρόωρη κυτταρική γήρανση(138). Έτσι, άνθρωποι εμβρυϊκοί ινοβλάστες που εκτέθηκαν επαναληπτικά σε παράγοντες όπως, υπερϊώδης ακτινοβολία, μιτομυκίνη C ή ισχυρά ηλεκτρομαγνητικά πεδία, οδηγήθηκαν σε πρόωρα επαγόμενη γήρανση(139). Έχουν γίνει διάφορες μελέτες που καταδεικνύουν ότι άνθρωποι εμβρυϊκοί ινοβλάστες εκτεθειμένοι σε υπεροξειδίο του υδρογόνου για 2 ώρες πραγματοποιούν μικρότερο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων(140) και οδηγούνται σε πρόωρη κυτταρική γήρανση (141). Ένας άλλος παράγοντας οξειδωτικού στρες είναι το t-BHP (τερτ-βουτυλ-υδροπεροξειδίο), που μπορεί να επάγει πρόωρη κυτταρική γήρανση σε ανθρώπινους εμβρυϊκούς ινοβλάστες της κυτταρικής σειράς WI38 μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις(142). Η δόση του στρεσογόνου παράγοντα επηρεάζει και τον τρόπο που ένας κυτταρικός πληθυσμός θα αντιδράσει. Δεδομένου ότι ένας κυτταρικός πληθυσμός δεν είναι ομοιογενής, η δόση του παράγοντα στρες μπορεί να μεταβάλλει ανάλογα την απόκριση των κυττάρων(143). Προκειμένου να λάβει χώρα η πρόωρα επαγόμενη γήρανση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η σωστή υποκυτταροτοξική δόση του παράγοντα στρες, που είναι διαφορετική για κάθε κυτταρικό πληθυσμό.

2.5. Παράγοντες που Επηρεάζουν τη Γήρανση

Η γήρανση (τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*) επηρεάζεται από την δράση της τελομεράσης καθώς και από διάφορους γενετικούς και περιβαλλοντικούς (στοχαστικούς) παράγοντες. Η συνεργατική δράση των παραγόντων αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την εξέλιξη της διαδικασίας της γήρανσης.

2.5.1. Τελομεράση

Η τελομεράση είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση του μήκους των τελομερών, που συνδέεται άρρηκτα με την κυτταρική επιβίωση(144), (145). Η τελομεράση είναι ένα ριβο-νουκλεο-πρωτεϊνικό σύμπλοκο αποτελούμενο από μία καταλυτική υπομονάδα, που παρουσιάζει ενεργότητα αντίστροφης μεταγραφάσης (hTERT) και μία αλληλουχία RNA (Terc), που παρέχει τη μήτρα για την ενζυμική λειτουργία(144).

2.5.2. Γενετικοί παράγοντες

Πρόσφατα, μια μελέτη με τη βοήθεια μικροσυστοιχιών DNA (microarrays) αποκάλυψε ότι το 0.5-2% των γονιδίων που εξετάστηκαν παρουσιάζει αλλαγές κατά την αναδιπλασιαστική γήρανση(146), (147), μελέτη που δεικνύει την πολυπαραγοντικότητα του φαινομένου της γήρανσης. Τα γονίδια που επηρεάζουν τη διαδικασία της γήρανσης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε γονίδια του κυτταρικού κύκλου, γονίδια κυτταροσκελετού και επιβιωτικά γονίδια, όπως η απολιποπρωτεΐνη J, που σχετίζονται με τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστασίας.

Διάφορες μελέτες υποστήριξαν ότι η απενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων όπως, των p53 και Rb(148), του p16INK4A(149), του p19ARF, του p21 Cipi/waf 1/sdi1(150) και του p33ING⁺ (151) οδηγούν σε αύξηση του χρόνου ζωής των κυττάρων στην καλλιέργεια. Οι p53 και Rb αποτελούν δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται κατά την είσοδο των κυττάρων στη φάση της αναδιπλασιαστικής γήρανσης(152).

Τα γηρασμένα κύτταρα έχει βρεθεί να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης, σε σχέση με τα νεαρά κύτταρα, γονιδίων που κωδικοποιούν για εξωκυττάρια ουσίες και τις αντίστοιχες πρωτεάσες αυτών. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται, το κολλαγόνο και η κολλαγενάση, διάφορες πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, όπως η φιμπρονεκτίνη(153) ή η τουμπουλίνη(154). Ωστόσο, έχειδειχθεί ότι η απενεργοποίηση των γονιδίων αυτών δε συνεπάγεται αύξηση του χρόνου ζωής των κυττάρων στην καλλιέργεια. Η σύγκριση με πρωτεωμική ανάλυση μεταξύ νεαρών και γηρασμένων ανθρώπινων εμβρυϊκών ινοβλαστών οδήγησε στην ταυτοποίηση ορισμένων πρωτεϊνών που εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα σε γηρασμένα κύτταρα. Ορισμένες από αυτές είναι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, όπως η β-ακτίνη, η τουμπουλίνη και η βιμεντίνη(155). Οι πρωτεΐνες αυτές πιθανότατα αποτελούν δείκτες γήρανσης.

Η ανθρώπινη μακροβιότητα έχει σε κάποιο βαθμό κληρονομικό χαρακτήρα (156) και τα τελευταία χρόνια έχει ταυτοποιηθεί μεγάλος αριθμός γονιδίων που επηρεάζουν τη μακροβιότητα σε διάφορους οργανισμούς, όπως στο νηματώδη *C. elegans*. Έτσι, στα κύτταρα διαφόρων οργανισμών όπως της ζύμης, (157) του νηματώδους σκόληκα, της μύγας και των τρωκτικών (158) έχουν βρεθεί αρκετά γονίδια που επιδρούν στο μέγιστο προσδόκιμο ζωής του οργανισμού. Η μετάλλαξη αποκλειστικά και μόνο ορισμένων γονιδίων φαίνεται να μπορεί επιμηκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης διαφόρων οργανισμών (159). Στον άνθρωπο, το ε4 αλληλόμορφο της απολιποπρωτεϊνης E (Apo E) και ένα αλληλόμορφο του γονιδίου ACE (angiotensin-converting enzyme) έχουν συσχετισθεί με τη μακροβιότητα (160).

2.5.3. Περιβαλλοντικοί (στοχαστικοί) παράγοντες

Σύμφωνα με τη θεωρία του Harman (161) η βασική αιτία της γήρανσης είναι οι αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών, τροποποιούμενες από τα γονίδια και το περιβάλλον. Αυτές οι αντιδράσεις είναι είτε ενζυμικές είτε μη-ενζυμικές και πραγματοποιούνται, κυρίως, κατά την αναγωγή του μοριακού οξυγόνου σε νερό στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων. Κατά συνέπεια, τα γηρασμένα κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη συσσώρευση οξειδωτικών βλαβών του DNA και αυξημένα επίπεδα παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (reactive-oxygen species, ROS), επιβεβαιώνοντας το ρόλο της οξείδωσης στην εξέλιξη του φαινομένου της γήρανσης (162).

2.5.4. Ελεύθερες ρίζες

Οι ελεύθερες ρίζες και τα οξειδωτικά μόρια- όπως για παράδειγμα, το μονήρες οξυγόνο (singlet oxygen) που δεν είναι ελεύθερη ρίζα- είναι πολύ δραστικά μόρια, που μπορεί να καταστρέψουν διάφορα κυτταρικά συστατικά. Οι πιο σημαντικές ομάδες των δραστικών ριζών οξυγόνου είναι το ανιόν υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), η ρίζα υπεροξειδίου ($ROOH$), η ρίζα υδροξυλίου ($OH^{\cdot}$), η ρίζα μονοξειδίου του αζώτου ($NO^{\cdot}$), η ρίζα του υπεροξυνιτρώδους ($ONOO$) και το υποχλωριώδες οξύ ($HOCl$) (163).

Οι ελεύθερες ρίζες δεν αποτελούν μόνο παραπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού στα μιτοχόνδρια, αλλά συμμετέχουν και σε διάφορες ενζυμικές αντιδράσεις οξείδωσης και σε αναγωγικές αντιδράσεις, που πραγματοποιούνται κατά το μεταβολισμό, τη μεταγωγή σήματος και τη νευροδιαβίβαση. Επίσης, οι ελεύθερες ρίζες ασκούν άμεσα φυσιολογική δράση, κυρίως στις ανοσολογικές λειτουργίες, όπου τα φαγοκύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες ανιόντων υπεροξειδίου και

υποχλωριώδους οξέος, οπότε συμβάλλουν στον περιορισμό της βακτηριακής φλεγμονής (163).Επίσης, το οξείδιο του αζώτου συμμετέχει σε φυσιολογικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, είναι γνωστός παράγοντας χαλάρωσης των αγγείων και προέρχεται από ενδοθηλιακά κύτταρα(164)και έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση, αλλά και ως νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα(165)

Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Δεδομένου ότι οι ελεύθερες ρίζες παράγονται ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι οργανισμοί έχουν ανάγκη από συστήματα αντιοξειδωσης για την αποτοξίνωσή τους. Μεταξύ αυτών, περιλαμβάνονται χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά καθώς και αντιοξειδωτικά ένζυμα, που συχνά ενεργούν σε συνεργασία(166).

Τα χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά μόρια είτε παράγονται ενδογενώς, όπως για παράδειγμα η γλουταθειόνη, το ουρικό οξύ, το συνένζυμο Q, η χολερυθρίνη, το λιποϊκό οξύ κ.α., είτε προσλαμβάνονται εξωγενώς με τη διαίτα. Το πιο σημαντικό αντιοξειδωτικά της πρώτης κατηγορίας είναι το τριπεπτίδιογλουταθειόνη, που συντίθεται από τα αμινοξέα γ-γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Οι αντιοξειδωτικές της ιδιότητες οφείλονται κυρίως στην ομάδα τηςθειόλης της κυστεΐνης. Η γλουταθειόνη αντιδρά είτε απευθείας με ανιόντα υπεροξειδίου, οξείδιο του αζώτου ή ρίζα υδροξυλίου(166) είτε δρα ως συμπαράγοντας στις υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης στις αντιδράσεις της ενζυματικής αντιοξειδωτικής προστασίας. Στον εγκέφαλο, ο μεταβολισμός της γλουταθειόνης φαίνεται να αποτελεί ένα σύμπλοκο αλληλεπίδρασης μεταξύ των αστροκυττάρων και των νευρώνων, όπου τα αστροκύτταρα έχουν ουσιαστικό ρόλο στο να παρέχουν στους νευρώνες πρόδρομα μόρια γλουταθειόνης(167).

Από τα πιο σημαντικά μόρια με αντιοξειδωτική δράση που λαμβάνονται με τη διατροφή είναι η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) και η βιταμίνη E (τοκοφερόλη). Η βιταμίνη C μπορεί να δράσει ως δότης ηλεκτρονίων σε ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα το σχηματισμό ρίζας ασκορβικού, η οποία είναι πολύ σταθερή λόγω της μεσομερούς σταθεροποίησης του ελεύθερου ηλεκτρονίου. Έτσι, η βιταμίνη C έχει την ικανότητα να ανακόπτει τις υψηλής δραστηριότητας ελεύθερες ρίζες. Καθώς η βιταμίνη αυτή είναι υδατοδιαλυτή δεν μπορεί να απενεργοποιεί άμεσα ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται στη λιπιδική διπλοστιβάδα των κυτταρικών μεμβρανών. Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στη δραστηριότητα των ελευθέρων ριζών. Η απενεργοποίηση των ελευθέρων ριζών επιτυγχάνεται με τη δράση των τοκοφερολών και των

τοκοτριενολών, που αποτελούν την οικογένεια μορίων της βιταμίνης E. Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες αποτελούν λιποδιαλυτά μόρια που εισέρχονται στις κυτταρικές μεμβράνες. Αυτές δίνουν μονήρη ηλεκτρόνια σε ρίζες υπεροξειδίου των λιπαρών οξέων και έτσι αναστέλλουν αποτελεσματικά τις δράσεις των δραστικών ριζών στις κυτταρικές μεμβράνες. Επιπρόσθετα, οι τοκοφερόλες απομακρύνουν το μονήρες (singlet) οξυγόνο. Είναι αξιοσημείωτο ότι η βιταμίνη C δρα αναγεννώντας την οξειδωμένη βιταμίνη E (168).

2.5.5. Φυσικές ουσίες

Ορισμένες ουσίες φυσικής, κυρίως, προέλευσης έχει βρεθεί να επηρεάζουν θετικά το φαινόμενο της αναδιπλασιαστικής γήρανσης. Μερικές από τις ουσίες αυτές έχουν μελετηθεί, εκτός από την αντιοξειδωτική τους δράση, για την άμεση συσχέτιση που παρουσιάζουν με το φαινόμενο της γήρανσης. Έτσι, για παράδειγμα η βιταμίνη E, που, όπως έχει αναφερθεί, είναι μία τοκοφερόλη, έχει βρεθεί να αυξάνει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής σε ανθρώπινους εμβρυϊκούς ινοβλάστες της κυτταρικής σειράς WI38 σε *in vitro* συνθήκες (169).

Η βιταμίνη E είναι λιποδιαλυτή ουσία και παρουσιάζει σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η κινετίνη είναι συνθετική κυτταροκίνη, δηλαδή ορμόνη που ελέγχει τη φυτική ανάπτυξη, και έχει ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη και στην εμφάνιση του καρκίνου. Η κινετίνη, επίσης, βρέθηκε να καθυστερεί τη γήρανση και να ελαχιστοποιεί την εμφάνιση πολλών από τα χαρακτηριστικά της γήρανσης, όπως ο ρυθμός αύξησης, το μέγεθος του κυττάρου, η οργάνωση του κυτταροσκελετού κ.α., σε ανθρώπινους διπλοειδείς ινοβλάστες(170). Κατά ανάλογο τρόπο, η καρνοσίνη, που αποτελεί συνδυασμό δύο αμινοξέων, αλανίνης και ιστιδίνης, αποτελεί «εκκαθαριστή» του κυττάρου από ελεύθερες ρίζες, κι επίσης εμφανίζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Επίσης, έχει διαπιστωθεί η ικανότητά της να επαναφέρει το νεαρό φαινότυπο σε MRC5 κύτταρα που πλησιάζουν στο τέλος της αναδιπλασιαστικής τους γήρανσης (171). Ο συνδυασμός της καρνοσίνης με το λιποϊκό οξύ σε εγκεφάλους ηλικιωμένων αρουραίων μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, σχηματισμού καρβονυλομάδων στις πρωτεΐνες και αύξησε τις ενεργότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων(172).

Τέλος, το σκόρδο (*Allium sativum*) είναι άλλο ένα παράδειγμα φυτού που περιέχει ουσίες με ιδιότητες διατήρησης της νεότητας και αντιγήρανσης σε ανθρώπινους ινοβλάστες, σε ότι αφορά το πολλαπλασιαστικό δυναμικό και την εμφάνιση μορφολογικών χαρακτηριστικών (173). Παρά τις πολλά υποσχόμενες

ιδιότητες των φυσικών ουσιών που προαναφέρθηκαν, ο μηχανισμός της δράσης τους δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Ωστόσο, πιστεύεται ότι η αντιοξειδωτική τους δράση πιθανά σχετίζεται με το μηχανισμό αντιγήρανσης(174)(175).

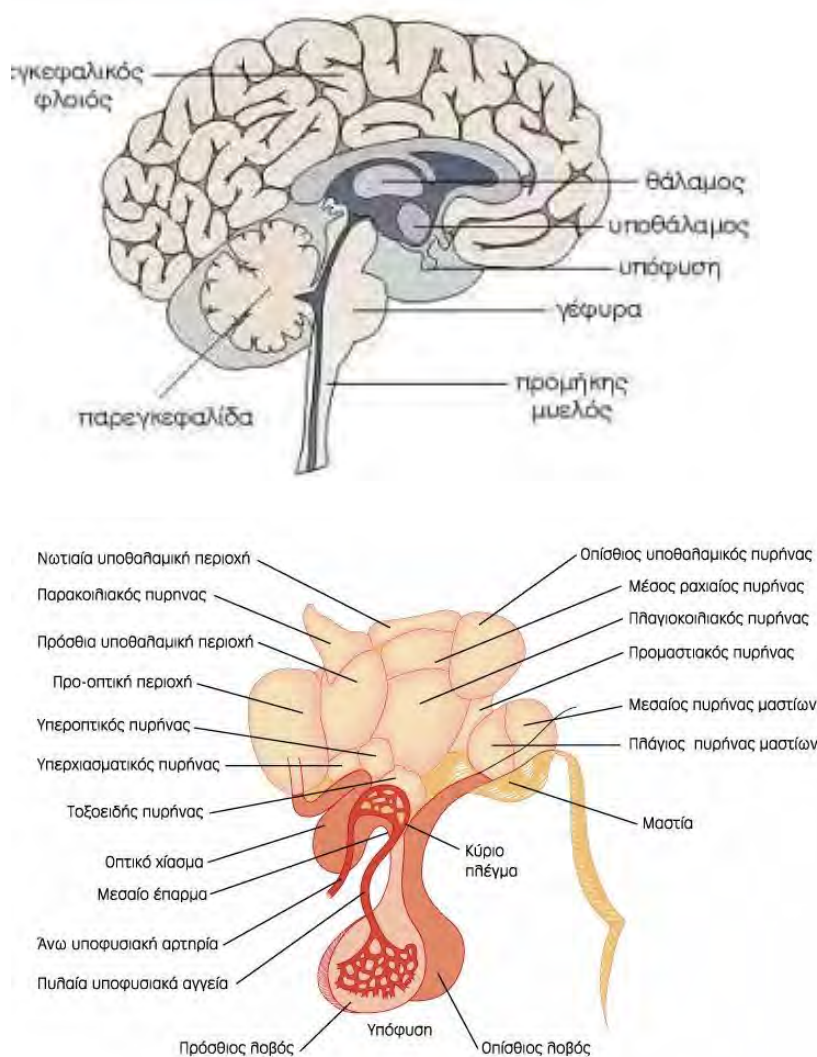
2.5.6. Οξειδωτικό στρες

Γενικά, ο όρος οξειδωτικό στρες αναφέρεται σε μία ανισορροπία μεταξύ παραγωγής και εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Κατά συνέπεια, αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών σε συνδυασμό με ελαττωματική λειτουργία των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του κυττάρου συμβάλλουν σε αυξημένη συσσώρευση ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν επιζήμιες επιπτώσεις σε όλα σχεδόν τα κυτταρικά συστατικά, δηλαδή DNA, πρωτεΐνες και λιπίδια. Η απόκριση των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες περιλαμβάνει είτε ενεργοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης είτε, εφόσον η βλάβη είναι εκτεταμένη, επαγωγή των μηχανισμών απόπτωσης. Όταν οι παραγόμενες δραστικές ρίζες οξυγόνου δεν εξουδετερώνονται από τα αντιοξειδωτικά συστήματα του κυττάρου, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες σε κάθε μακρομόριο ή συστατικό χαμηλού μοριακού βάρους. Το προϊόν αυτής της βλάβης συνήθως είναι μη λειτουργικό ή μπορεί να προκαλέσει βλάβη με τη σειρά του(176).

3. Κεφάλαιο: Υποθάλαμος-Υπόφυση

3.1. Ανατομία και Φυσιολογία Υποθαλάμου

Ο υποθάλαμος, μια μικρή περιοχή του εγκεφάλου στο έδαφος και στα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας, αποτελείται από πυρήνες (ραχιαίος, παρακοιλιακός, πρόσθιος, προοπτικός, υπεροπτικός, υπερχιασματικός, τοξοειδής, οπίσθιος, ραχιομεσαίος, μεσοκοιλιακός, προμαστικός, μέσος και πλάγιος μαστικός) και νευρικές ίνες, με τις οποίες συνδέεται με τις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου (Εικόνα 6) (177).



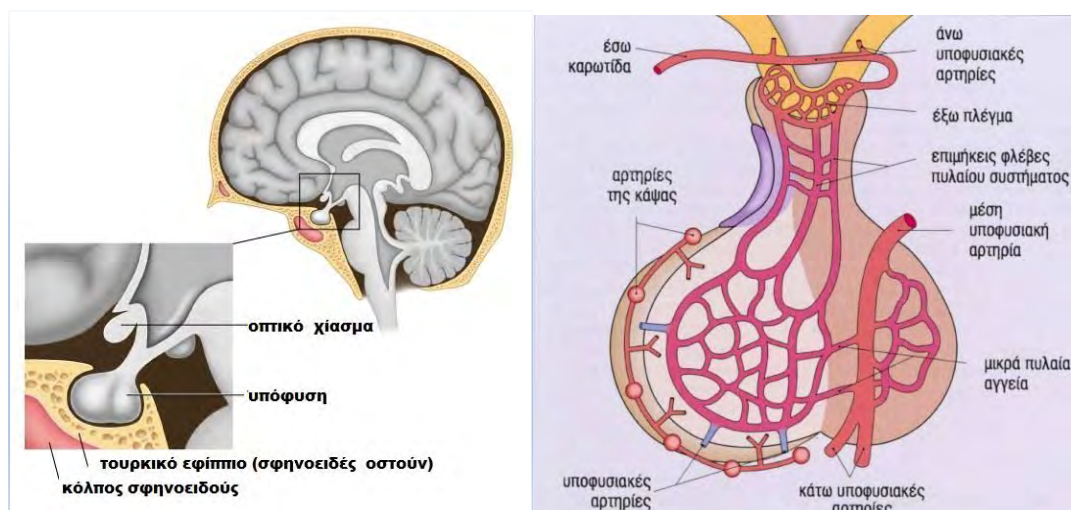
Εικόνα 6:Υποθάλαμος-Υπόφυση (Χαρσοϋλης 1998)

Οι πυρήνες του υποθαλάμου από νευροενδοκρινικής πλευράς, διακρίνονται σε δυο ομάδες: στην πρώτη περιλαμβάνεται το ζεύγος των υπεροπτικών και παρακοιλιακών πυρήνων, που ελέγχουν τη λειτουργία του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης και στη δεύτερη οι λεγόμενοι υποθάλαμοι- υποφυσιοτρόποι πυρήνες, που ελέγχουν τη λειτουργία του πρόσθιου λοβού. Οι ορμόνες που εκκρίνονται από τους πυρήνες του υποθαλάμου και δρουν στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ανέρχονται σε έξι (TRH, GnRH, σωματοστατίνη, GHRH, CRH, ντοπαμίνη),(177)ενώ δύο άλλες ορμόνες μεταφέρονται στον οπίσθιο λοβό, απ' όπου εκκρίνονται η ωκυτοκίνη και η βασοπρεσσίνη (ADH). Οι υποφυσιοτρόπες υποθαλαμικές ορμόνες προάγουν τη σύνθεση και έκκριση των υποφυσιακών ορμονών ενεργοποιώντας ενδοκυττάριους μηχανισμούς σύνθεσης ορμονών, είτε μέσω διέγερσης της αδενυλοκυκλάσης της μεμβράνης και δημιουργία 3,5 αδενοσινομονοφωσφορικού οξέος (GHRH, CRH), είτε μέσω του μηχανισμού της φωσφοινοσιτόλης, που έχει ως αποτέλεσμα την αναγωγή του

ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου (TRH, GnRH). Η λειτουργία του υποθαλάμου ρυθμίζεται τόσο από ορμονικά, όσο και από νευρικά σήματα από μια ευρεία ποικιλία πηγών, ώστε μπορεί να θεωρηθεί ότι ο υποθάλαμος αποτελεί την τελική κοινή οδό, μέσω της οποίας πληροφορίες από πολλαπλά συστήματα φθάνουν στην υπόφυση. Τα νευρικά σήματα μεταβιβάζονται μέσω νευροδιαβιβαστών όπως η ακετυλοχολίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, σεροτονίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ και οπιοειδή και έτσι επηρεάζουν την έκκριση των υποφυσιακών ορμονών (177).

3.2. Ανατομία και Φυσιολογία της Υπόφυσης

Η υπόφυση αποτελεί ωοειδές μόρφωμα που κρέμεται από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου, ως επέκταση του υποθαλάμου, με μίσχο, ο οποίος καλείται στέλεχος της υπόφυσης. Προστατεύεται από την οστέινη θήκη του σφηνοειδούς οστού του κρανίου, το τουρκικό εφίπιο και περιβάλλεται από άνω από την σκληρά μήνιγγα, η οποία αφήνει άνοιγμα για το στέλεχος, το διάφραγμα του εφιπίου και από κάτω, εμπρός και πίσω από το έδαφος και την πρόσθια και οπίσθια κλινοειδή απόφυση του σφηνοειδούς οστού, αντίστοιχα (178). Στο πλάι η υπόφυση έρχεται σε επαφή με τον σφραγγώδη κόλπο και βρίσκεται έτσι σε άμεση σχέση με την καρωτίδα. Το οπτικό χίασμα βρίσκεται μόλις 10mm υπεράνω της υπόφυσης (Εικόνα 7, Μπατρίνος 1982).



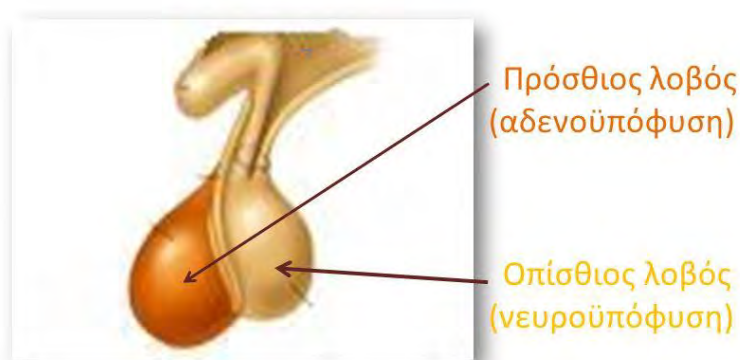
Εικόνα 7: Οπτικό χίασμα και υπόφυση, Μπατρίνος(1982)

Η υπόφυση αποτελείται από δύο μοίρες: την πρόσθια ή αδενούπόφυση και την οπίσθια ή νευροϋπόφυση, που έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση, ιστολογική υφή και λειτουργία. Εμβρυολογικά η πρόσθια υπόφυση προέρχεται από μία προς τα άνω προεξοχή του στοματικού εξωδέρματος, γνωστού ως θύλακα του Rathke, ενώ η νευροϋπόφυση από μια προς τα κάτω προεξοχή του νευροεξωδέρματος του

διεγκεφάλου. Ο θύλακας του Rathke κάνει την εμφάνισή του την 4^η με 5^η εμβρυϊκή εβδομάδα και η ώριμη υποθαλαμο-υποφυσιακή μονάδα είναι καλά ανεπτυγμένη περίπου την 21^η εμβρυϊκή εβδομάδα (179).

Η αδενοϋπόφυση καταλαμβάνει το 75-80% του αδένα και αποτελείται από τρία τμήματα: Τον πρόσθιο λοβό (parsdistalis), τον διάμεσο λοβό (parsintermediate) και τη χοανική μοίρα (parstuberulusinfundibularis). Η νευροϋπόφυση περιλαμβάνει το μέσο έπαρμα του υποθαλάμου, το μίσχο και τον οπίσθιο λοβό. Η αιμάτωση της υπόφυσης είναι η πιο πλούσια όλων των ιστών των θηλαστικών και του ανθρώπου και εξασφαλίζεται από ένα πλουσιότατο δίκτυο κολποειδώς διευρυσμένων τριχοειδών αγγείων, το πυλαίο σύστημα το οποίο σχηματίζεται από τις άνω, μέσες και κάτω υποφυσιακές αρτηρίες, που εκπορεύονται από την έσω καρωτίδα και ενώνεται με ένα παρόμοιο φλεβικό πυλαίο σύστημα που απολήγει στους άνω και κάτω λιθοειδείς φλεβώδεις κόλπους και από εκεί στις έσω σφαγίτιδες φλέβες (178)(Εικόνα 8).

Υπόφυση



Εικόνα 8: Αδενοϋπόφυση (Μπατρίνος 1982)

Διακρίνονται ιστολογικά τα εξής είδη κυττάρων: 1) σωματοτρόπα κύτταρα που είναι οξεόφιλα και εκκρίνουν την αυξητική ορμόνη (GH) 2) λακτοτρόπα κύτταρα που είναι οξύφιλα και εκκρίνουν την προλακτίνη (PRL) 3) θυρεοειδοτρόπα βασεόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) 4) κορτικοτρόπα βασεόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν τη φλοιοτρόπο ορμόνη και εμβρυολογικά προέρχονται από το διάμεσο λοβό 5) γοναδοτρόπα βασεόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν τις γοναδοτροπίνες (FSH, LH). Η ανάπτυξη των διαφόρων κυτταρικών σειρών του προσθίου λοβού της

υπόφυσης καθορίζεται από ειδικούς παράγοντες μεταγραφής: α) Rpx (γνωστός και ως Hesx1), β) Ptx (γνωστός και ως Pitx) που έχει δύο υποτύπους: Pitx1 και Pitx2 (υπάρχουν στην υπόφυση του εμβρύου και του ενήλικα). Ο Pitx2 εκφράζεται στα θυρεοτρόπα, γοναδοτρόπα, σωματοτρόπα και λακτοτρόπα κύτταρα, γ) Lhx3 (γνωστός και ως LIM-3 και P-Lim που δρα στα προηγούμενα είδη κυττάρων, δ) Prop-I που δρα στον καθορισμό των σωματοτρόπων, λακτοτρόπων και θυροειδοτρόπων κυττάρων, καθώς και στη διαφοροποίηση των γοναδοτρόπων κυττάρων. ε) Piti που είναι απαραίτητος στην ανάπτυξη των σωματοτρόπων, λακτοτρόπων και θυροειδοτρόπων κυττάρων (180).

Ο διάμεσος λοβός δεν καθορίζεται σαφώς, αλλά αποτελείται από κύτταρα που είναι διάχυτα σε ολόκληρο τον πρόσθιο λοβό, είναι κορτικοτρόπα, παράγουν την ACTH και άλλες ορμόνες: την MSH, β-λιποτροπίνη και ενδορφίνη(181). Η χοανική μοίρα της αδενούπόφυσης αποτελεί το άνω τμήμα του λοβού, το οποίο επεκτείνεται προς την κάτω επιφάνεια του υποθαλάμου, ενώ περιβάλλει και το μίσχο της υπόφυσης. Ο μίσχος της υπόφυσης αποτελείται από αδενικά, νευρικά και αγγειακά λειτουργικά στοιχεία. Τα αδενικά στοιχεία είναι μέρος της χοανικής μοίρας της αδενούπόφυσης, χωρίς ιδιαίτερη λειτουργικότητα. Τα αγγειακά κύτταρα, αποτελούν την οδό μεταφοράς των υποθαλαμικών παραγόντων και ορμονών στην αδενούπόφυση. Τα νευρικά στοιχεία του μίσχου είναι ίνες χωρίς μυέλινη από νευρικές οδούς, οι οποίες αρχίζουν από τον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα και καταλήγουν στη νευροϋπόφυση. Ειδικά στο ανώτερο τμήμα του μίσχου ανευρίσκονται οι τελικές απολήξεις των νευρώνων που εκκρίνουν τους εκλυτικούς παράγοντες(182).

Νευροεκκριτική ρύθμιση της αυξητικής ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης

Η μελέτη διαφόρων φαρμάκων στα διάφορα σημεία της μεταβολικής οδού των κατεχολαμινών, έδειξε επίσης ότι ουσίες που ενεργοποιούν το ντοπαμινεργικό σύστημα, μπορεί να διαιρεθούν σε αγωνιστές (agonists) και ανταγωνιστές (antagonists), σχετικά με το πόσο μεταβάλλουν τη σύνθεση ή επαναπρόσληψη της ενδογενούς ντοπαμίνης ή έχουν άμεση δράση στους υποδοχείς της ντοπαμίνης (DA). Έτσι έχει αποδειχθεί ότι οι α- και β- αδρενεργικοί χημειούποδοχείς του ΚΝΣ, εκτός των νευροδιαβιβαστών, συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης ορισμένων ορμονών της υπόφυσης και ειδικότερα της GH και της προλακτίνης. Η διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της GH, μέσω πάντοτε φαρμακολογικών ερεθισμάτων. Έτσι όσον αφορά μελέτες στον άνθρωπο, βρέθηκε ότι

η έκκριση της αυξητικής ορμόνης διεγείρεται με χορήγηση αργινίνης, L-Dopa, κατόπιν σωματικής κόπωσης, από στρεσογόνα ερεθίσματα, την πρόκληση υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη, ενώ αναστέλλεται με τη χορήγηση φαιντολαμίνης (αποκλεισμός α-αδρενεργικών υποδοχέων (183)).

Περαιτέρω επίταση της έκκρισης GH επιτυγχάνεται μετά χορήγηση γλυκαγόνης, αντιδιουρητικής ορμόνης και L-Dopa, αφού έχει προηγηθεί αποκλεισμός των αδρενεργικών υποδοχέων με χορήγηση προπρανολόλης. Άλλες μελέτες έχουν καταλήξει στο ότι η διέγερση των β-αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων αναστέλλει την έκκριση της GH, ενώ η διέγερση των ντοπαμινεργικών και α-αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της έκκρισής της (184). Έτσι αποκλεισμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο επίπεδο του υποθαλάμου με χλωροπρομαζίνη, πιμοζίδη και αλοπεριδόλη, οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης της GH. Οι πρόδρομες ουσίες της σεροτονίνης, όπως η L-τρυπτοφάνη ή η 5-υδροξυτρυπταμίνη (5HTP) προκαλούν έκκριση της GH στον άνθρωπο και τον πίθηκο, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών της σεροτονίνης, όπως της μεθυλσεργίδης και της κυπροεπταδίνης, αναστέλλει την έκκριση GH σε υπογλυκαιμικό ερέθισμα (185). Ουσίες όπως η χορηγούμενη γλυκόζη ή σωματοστατίνη και οι διάφορες μονοαμίνες, όπως οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, η απομορφίνη, η βρωμοεργοκρυπτίνη, καθώς και οι αναστέλλουσες τη δράση (δηλ. αποκλειστές) των αδρενεργικών χημειοϋποδοχέων (φαιντολαμίνη, φαινοξυβενζαμίνη, ισοπροτερενόλη), ανταγωνιστές της σεροτονίνης (P-χλωροφαινυλαλανίνη, μεθυλσεργίδη, κυπροεπταδίνη) χορηγούμενες, αναστέλλουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Αντιθέτως, ουσίες που διεγείρουν την έκκριση αυξητικής ορμόνης είναι η χορήγηση ινσουλίνης, τα αμινοξέα, τα πεπτίδια και οι μονοαμίνες (όπως η L-Dopa), οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, η απομορφίνη, η βρωμοεργοκρυπτίνη, οι α-αδρενεργικοί διεγέρτες, η επινεφρίνη, η κλονιδίνη, τα πρόδρομα της σεροτονίνης, η τρυπτοφάνη, η 5-υδροξυτρυπτοφάνη και η μελατονίνη (186).

3.3. Γήρανση και Ορμόνες

Η διαδικασία γήρανσης επιφέρει πολλές αλλαγές στη σύνθεση του σώματος, συχνά χωρίς ταυτόχρονες αλλαγές στο σωματικό βάρος και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Σε γενικές γραμμές, καθώς τα άτομα μεγαλώνουν, το ποσοστό σωματικού λίπους αυξάνεται και η άπαχη μάζα και η οστική πυκνότητα μειώνεται. Επιπλέον, η αύξηση της μάζας λίπους κατανέμεται πιο συγκεκριμένα στην κοιλιακή περιοχή, μια περιοχή που σχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις και διαβήτη. Είναι γενικά

αποδεκτό ότι οι αλλαγές στη σύνθεση του σώματος οφείλονται σε μεταβολές στην ενεργειακή ισορροπία, με θετικό ενεργειακό ισοζύγιο που οδηγεί σε αύξηση βάρους και αρνητική ισορροπία που οδηγεί σε απώλεια βάρους. Ωστόσο, αλλαγές στη σύνθεση του σώματος που σχετίζονται με τη γήρανση συμβαίνουν συχνά απουσία διακυμάνσεων βάρους(187).

Η έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH), είτε αυθόρμητα είτε από προκλητικά ερεθίσματα, μειώνεται στην παχυσαρκία. Στην πραγματικότητα, οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, μειωμένο χρόνο ημιζωής, συχνότητας εκκριτικών επεισοδίων και ημερήσιο ρυθμό παραγωγής της ορμόνης. Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς η έκκριση GH μειώνεται σε απόκριση σε όλα τα παραδοσιακά φαρμακολογικά ερεθίσματα που δρουν στον υποθάλαμο (υπογλυκαιμία που προκαλείται από ινσουλίνη, αργινίνη, γαλανίνη, L-ντόπα, κλονιδίνη, οξεία χορήγηση γλυκοκορτικοειδούς) και διέγερση σωματοτροπινών με απελευθέρωση εξωγενούς αυξητικής ορμόνης (GHRH). Οι ενώσεις που πιστεύεται ότι αναστέλλουν την απελευθέρωση υποθαλαμικής σωματοστατίνης (SRH) (πυριδοστιγμίνη, αργινίνη, γαλανίνη, ατενολόλη) την βελτιώνουν συνεχώς, αν και δεν ομαλοποιούν, όπως η απόκριση σωματοτροπίνης στην GHRH στην παχυσαρκία(188).

3.3.1. Αυξητική Ορμόνη και Γήρανση

Η έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) ρυθμίζεται από διεγερτικές ορμόνες, π.χ. ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH) και πεπτίδια απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRPs), η ανασταλτική ορμόνη σωματοστατίνη και αρνητικά σήματα ανατροφοδότησης από δράσεις της GH και ινσουλινοειδούς παράγοντα ανάπτυξης (IGF) -1. Οι προσωρινές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των σημάτων οδηγούν σε έκκριση GH τόσο βασικής (μη παλμικής) όσο και παλμικής (παρόμοιας με ριπή). Η έκκριση GH τροποποιείται περαιτέρω από την ηλικία, το φύλο, τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, τις φυλετικές ορμόνες, τη σίτιση, το στρες, την λιποθυμία, την οξεία και χρόνια ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας και της φαρμακευτικής αγωγής. Οι περισσότερες από τις παρούσες γνώσεις σχετικά με την έκκριση GH βασίζονται σε μεμονωμένες μετρήσεις GH ή σε οξείες δοκιμές με διεγερτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των GHRH και GHRPs(189).

Οι μεμονωμένες μετρήσεις GH και οι διεγερμένες συγκεντρώσεις GH ή η απέκκριση GH στα ούρα δεν αντικατοπτρίζουν γενικά την έκκριση GH. Ο μόνος τρόπος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της είναι με συχνές μετρήσεις των συγκεντρώσεων GH κατά τη διάρκεια 24 ωρών. Τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε

επιλεγμένες ομάδες υγιών ατόμων και σε ασθενείς με διάφορες ενδοκρινικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ακρομεγαλίας, της ανεπάρκειας GH και της νόσου του Cushing, καθώς και σε ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές όπως η ναρκοληψία, νόσος του Πάρκινσον και νόσο του Huntington, αλλά σπάνια σε μεγάλο βαθμό ομάδες εθελοντών χωρίς ασθένειες και φάρμακα ηλικίας αρκετών δεκαετιών με ευρύ φάσμα δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (190).

Το ποσό της αυξητικής ορμόνης που απελευθερώνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης είναι μειωμένο σε υγιείς ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους υγιείς νέους ενήλικες. Με την εισαγωγή αξιόπιστων ραδιοανοσολογικών δοκιμασιών, αναγνωρίστηκε ότι η κυκλοφορούσα GH είναι μειωμένη σε παχύσαρκα άτομα και ότι η φυσιολογική γήρανση συνοδεύεται από σταδιακή μείωση των επιπέδων GH. Έχει υποτεθεί ότι πολλές από τις μεταβολές στη σύνθεση του σώματος και τη λειτουργία των σωματικών οργάνων σχετίζονται ή προκαλούνται από μειωμένη GH (191).

Μελέτες που διεξήχθησαν στα τέλη της δεκαετίας του '90 έχουν τεκμηριώσει ότι οι ενήλικες με σοβαρή ανεπάρκεια GH χαρακτηρίζονται από αυξημένη μάζα λίπους και μειωμένη μυϊκή μάζα σώματος (LBM) (192). Είναι επίσης γνωστό ότι τα φυσιολογικά επίπεδα GH μπορούν να αποκατασταθούν σε παχύσαρκα άτομα μετά από μαζική απώλεια βάρους και ότι η υποκατάσταση GH σε ενήλικες με ανεπάρκεια GH ομαλοποιεί τη σύνθεση του σώματος (193). Αυτό που παραμένει άγνωστο είναι η σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ μειωμένων επιπέδων GH και αλλαγών στη σύνθεση του σώματος. Είναι η τάση για αύξηση του λίπους και απώλεια άπαχης μάζας ή προηγήθηκε από μια πρωτογενή εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση της έκκρισης και της δράσης της GH; Εναλλακτικά, η συσσώρευση μάζας λίπους δευτεροβάθμια σε παράγοντες που δεν εξαρτώνται από την GH (π.χ. τρόπος ζωής, διατροφικές συνήθειες) έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης της GH ανατροφοδότησης. Επιπλέον, λίγα είναι γνωστά για πιθανές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στη φαρμακοκινητική της GH και τη βιοδραστικότητα.

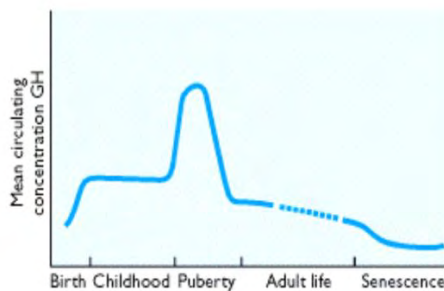
Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της σύνθεσης του σώματος και της διεγερμένης απελευθέρωσης GH σε υγιή άτομα δείχνουν ότι οι ενήλικες (μέση ηλικία 50 ετών) έχουν χαμηλότερη απόκριση GH στα εκκριματικά (κλονιδίνη και αργινίνη), ενώ οι γυναίκες είχαν υψηλότερη ανταπόκριση αργινίνη σε σύγκριση με τους άνδρες. Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, ωστόσο, αποκαλύπτει ότι η ενδοκοιλιακή μάζα λίπους είναι ο πιο σημαντικός και αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για τα μέγιστα επίπεδα GH, όπως αναφέρθηκε

προηγούμενως(194). Στον ίδιο πληθυσμό, τα επίπεδα αυθόρμητης GH 24 ωρών συσχετίζονταν επίσης κυρίως αντίστροφα με την ενδοκοιλιακή μάζα λίπους.

Με την επίδραση ενός κατάλληλου ερεθίσματος ένας ηλικιωμένος ενήλικας μπορεί να παρουσιάσει έκκριση αυξητικής ορμόνης ανάλογη με αυτή που παρατηρείται σε νεότερους ενήλικες (195). Χρησιμοποιώντας την ευαισθησία στις δοκιμασίες της GH που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες, με συχνές δειγματοληψίες σε διάστημα 24 ωρών, έχει φανεί ότι η έκκριση της GH συνεχίζεται καθ' όλη την ενήλικη ζωή. Το ποσό της GH που απελευθερώνεται από την πρόσθια υπόφυση, σταδιακά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, σε ποσοστό περίπου 14% ανά δεκαετία στην ενήλικη ζωή. Η μέση έκκριση της GH στην διάρκεια της ημέρας, μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, γεγονός που προκαλείται από μείωση στη συχνότητα έκκρισης της GH όσο και στην ποσότητα της GH που εκκρίνεται στο 24ωρο, ενώ, ο χρόνος ημιζωής της επίσης μειώνεται (196).

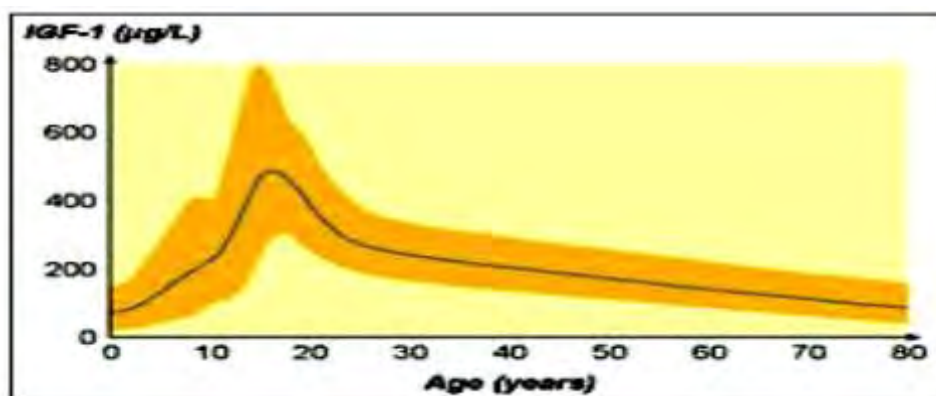
Η αιτία της μείωσης στην έκκριση της GH σχετίζεται με την ηλικία και μπορεί να συσχετιστεί με τις αλλαγές στον τρόπο έκκρισης της GHRH και της σωματοστατίνης από τον υποθάλαμο. Η GHRH διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση της GH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και καθορίζει το εύρος της έκκρισης της GH. Η σωματοστατίνη, αναστέλλει την απελευθέρωση της GH από την πρόσθια υπόφυση, χωρίς να επηρεάζεται η σύνθεση της GH. Η μείωση της έκκρισης σωματοστατίνης οδηγεί σε αύξηση στην έκκριση της GH και αυτός είναι ο μηχανισμός που καθορίζει το χρονισμό της έκκρισης της GH. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο συνδυασμός μείωσης της δράσης της GHRH και αύξησης της επίδρασης της σωματοστατίνης προκαλεί μείωση της έκκρισης της GH που συνδέεται με την αύξηση της ηλικίας. Στους ηλικιωμένους, η συχνότητα των «παλμών έκκρισης» της GH είναι το ίδιο με τους νέους ενήλικες, ωστόσο, το «εύρος των παλμών» δηλαδή η συνολική έκκριση, μειώνεται γεγονός που υποδηλώνει ότι η δραστηριότητα της GHRH επίσης μειώνεται(197).

Η μεγάλη ηλικία σχετίζεται με πιο περιορισμένες συγκεντρώσεις των φυλετικών στεροειδών στην κυκλοφορία και μικρότερη έκκριση της αυξητικής ορμόνης Έτσι, αναμένεται, ότι στην ηλικία των 70 ετών, τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης θα είναι στο 20% των επιπέδων που παρατηρούνται κατά την ηλικία των 30 ετών. Επιπλέον, η απελευθέρωση της GH σε απάντηση άσκησης, μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, τόσο σε μη αθλητικά άτομα, όσο και μετά από μήνες προπόνησης(198).



Εικόνα 9: Έκκριση της GH κατά την διάρκεια της ζωής. Η ημερήσια μέση έκκριση είναι υψηλότερη στην παιδική ηλικία, φθάνοντας την κορυφή στην εφηβεία ενώ πέφτει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στην ενήλικη ζωή, (Γιαννακοπούλου 2007).

Μια λεπτομερής ανάλυση της έκκρισης GH σε σχέση με τη σύνθεση του σώματος σε ηλικιωμένα άτομα δεν έχει πραγματοποιηθεί. Αντ' αυτού, ο IGF-I ορού έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο για την κατάσταση GH σε αρκετές μελέτες ηλικιωμένων ανδρών. Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν μεγάλους πληθυσμούς περιπατητικών, κατοίκων κοινότητας ηλικίας μεταξύ 50-90 ετών, αλλά και νεότερων αντρών. Όπως αναμενόταν, η IGF-I ορού μειώθηκε με την ηλικία (Εικόνα 10), αλλά ο IGF-I απέτυχε να δείξει σημαντική σχέση με τη σύνθεση του σώματος ή τη φυσική απόδοση(199)(200).



Εικόνα 10: Αλλαγές του IGF-I σε σχέση με την ηλικία (Juuletal, 1994).

Σε φυσιολογικούς ενήλικες, η μείωση της γήρανσης στα επίπεδα της GH είναι παράλληλη με τη μείωση του IGF-I στον ορό, γεγονός που υποδηλώνει μια καθοδική ρύθμιση του άξονα GH-IGF-I. Η χορήγηση GH σε ηλικιωμένους υγιείς ενήλικες έχει γενικά συσχετιστεί με προβλέψιμες, αν και μέτριες, επιδράσεις στη σύνθεση του σώματος και παρενέργειες όσον αφορά την κατακράτηση υγρών και μέτρια αντίσταση στην ινσουλίνη (191)(201). Το αν αυτό αντικατοπτρίζει μια δυσμενή ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων και των παρενεργειών σε ηλικιωμένους ή χρήση υπερβολικών δόσεων GH είναι αβέβαιο, αλλά είναι προφανές ότι τα ηλικιωμένα άτομα δεν είναι ανθεκτικά

στη GH. Μελέτες βραχυπρόθεσμης δόσης-απόκρισης καταδεικνύουν σαφώς ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρειάζονται χαμηλότερη δόση GH για να διατηρήσουν ένα δεδομένο επίπεδο IGF-I στον ορό και έχει παρατηρηθεί ότι ο IGF-I ορού αυξάνεται σε μεμονωμένους ασθενείς μακροπρόθεσμα θεραπεία εάν η δοσολογία GH παραμένει σταθερή(202). Επιπλέον, οι ασθενείς με ανεπάρκεια GH ηλικίας άνω των 60 ετών αποκρίνονται σε μεγάλο βαθμό ακόμη και σε μια μικρή δόση GH (203). Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει μια απόκριση διαφοράς φύλου στη θεραπεία GH με τους άνδρες να ανταποκρίνονται περισσότερο όσον αφορά τη δημιουργία IGF-I και την απώλεια λίπους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πιθανώς λόγω των χαμηλότερων επιπέδων οιστρογόνων που επηρεάζουν αρνητικά την επίδραση GH στην παραγωγή IGF-I στο ήπαρ (204).

Η φαρμακοκινητική και οι βραχυπρόθεσμες μεταβολικές επιδράσεις ενός σχεδόν φυσιολογικού ενδοφλέβιου GH bolus (200μg) συγκρίθηκαν σε μια ομάδα νεαρών (30 ετών) και ηλικιωμένων (50 ετών) υγιών ενηλίκων (205). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη GH ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες, γεγονός που υποδηλώνει τόσο αυξημένο ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης όσο και φαινόμενο όγκο κατανομής της GH σε ηλικιωμένα άτομα. Και οι δύο παράμετροι έδειξαν ισχυρή θετική συσχέτιση με τη μάζα του λίπους, αν και η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η ηλικία ήταν ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός παράγοντας. Η βραχυπρόθεσμη λιπολυτική απόκριση στην GH ήταν υψηλότερη στους νέους σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα άτομα. Είναι ενδιαφέρον ότι η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι πρωτεΐνες δέσμευσης GH συσχετίστηκαν έντονα και θετικά με την κοιλιακή μάζα λίπους (206).

Μια προοπτική μακροχρόνια μελέτη φυσιολογικών ενηλίκων με σειριακές ταυτόχρονες εκτιμήσεις της κατάστασης της GH και της λιποθυμίας θα παρείχε χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της κατάστασης της GH και της σύνθεσης του σώματος ως συνάρτηση της ηλικίας. Εν τω μεταξύ, προτείνεται η ακόλουθη υπόθεση:

1. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και στις γενετικές προθέσεις προάγουν τη συσσώρευση σωματικού λίπους με τη γήρανση.
2. Η αυξημένη μάζα λίπους, οδηγεί σε αυξημένη διαθεσιμότητα FFA και προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία.
3. Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης καταστέλλουν την πρωτεΐνη δέσμευσης IGF (IGFBP) -1 με αποτέλεσμα τη σχετική αύξηση των επιπέδων ελεύθερου IGF-I.

4. Συστηματικές αυξήσεις της FFA, της ινσουλίνης και του ελεύθερου IGF-I καταστέλλουν την απελευθέρωση GH της υπόφυσης, η οποία αυξάνει περαιτέρω τη μάζα του λίπους.

5. Η ενδογενής GH καθορίζεται ταχύτερα σε άτομα με υψηλή ποσότητα λιπώδους ιστού. Προς το παρόν δεν δικαιολογείται η αντιμετώπιση της ηλικιακής επιδείνωσης της σύνθεσης του σώματος και της φυσικής απόδοσης με GH, ιδίως λόγω ανησυχίας ότι η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων IGF-I μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασματικής νόσου(207).

Κατά τη διάρκεια οξείας νόσου, υπάρχει επίσης διαταραχή του IGF συμπλέγματος (ALS, IGFBP-3 και IGF-I), λόγω των μειωμένων επιπέδων ALS(208). Οι Frostetal (1996) ανέφεραν επίσης ότι το IGFBP-1 σημείωσε αύξηση σε ηλικιωμένα άτομα, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η κυρίαρχη ισομορφή IGFBP-1 βρέθηκε στον ορό των ηλικιωμένων ατόμων ως φωσφορυλιωμένο προϊόν, το οποίο έχει αυξημένη συγγένεια για τον IGF-I.

Οι Mohan και οι συνεργάτες του (1989) αναφέρουν ότι η ηλικία συνδέεται με αύξηση του IGFBP-4 στον ορό και με μείωση του IGBP-5(209). Στην εμμηνόπαυση στις γυναίκες πραγματοποιείται δραματική αλλαγή στη δραστηριότητα του ενδοκρινικού συστήματος. Αυτή η μείωση της δραστηριότητας των ωοθηκών συνοδεύεται από αγγειοκινητικές αντιδράσεις, κατάθλιψη, αλλαγές στη σύσταση του σώματος, μείωση της μυϊκής μάζας και αύξηση του σωματικού λίπους. Εντοπίζεται υψηλή συχνότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων, καρδιαγγειακών ασθενειών, γνωστική εξασθένηση και ανεπάρκειας οιστρογόνων (210).

3.3.2. Γήρανση και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS)

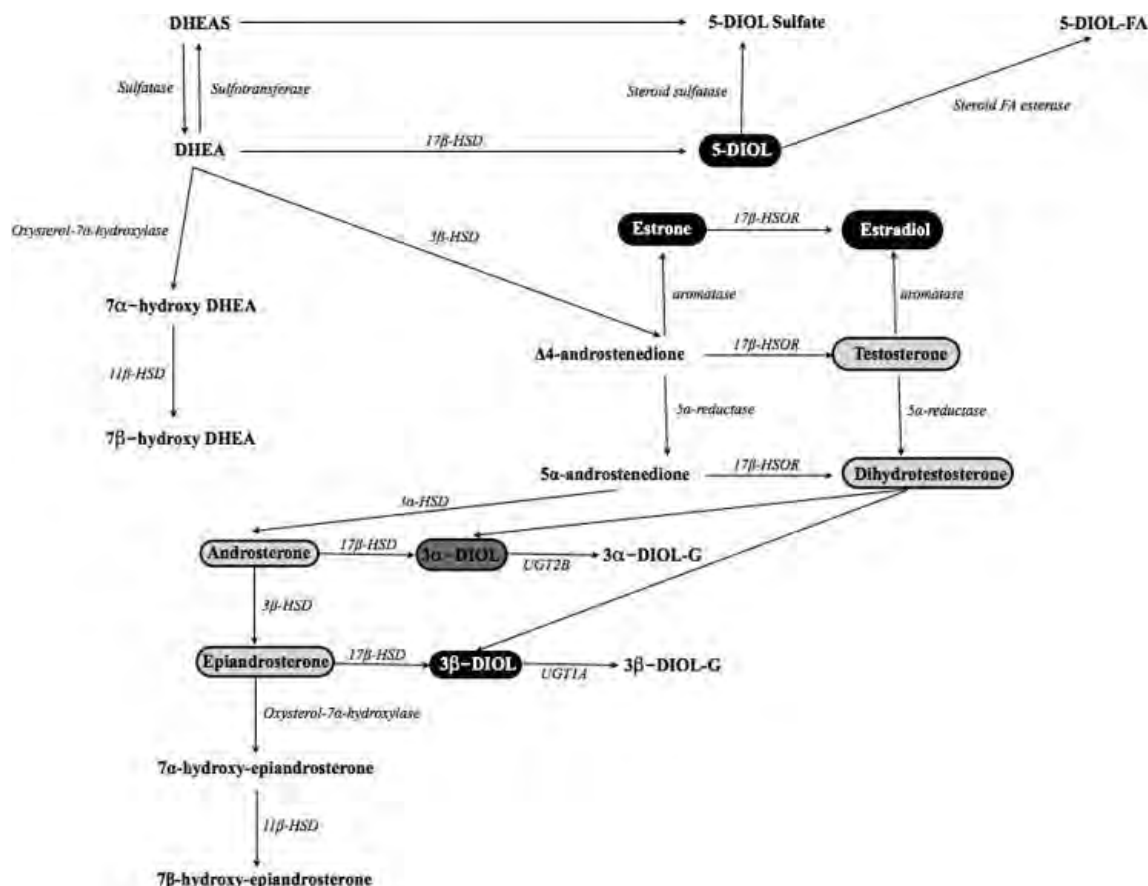
Το δεύτερο ενδοκρινικό σύστημα του οποίου η λειτουργία μειώνεται με την ηλικία, αποδεικνύεται ότι σχετίζεται με την ηλικία και είναι η αλλαγή στα επινεφρίδια.

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και ο θεϊκός εστέρας της (DHEAS) είναι τα πιο άφθονα στεροειδή στον άνθρωπο. Η DHEA παράγεται από χοληστερόλη κυρίως στα επινεφρίδια, αλλά και από τους όρχεις, τις ωοθήκες, το δέρμα και τον εγκέφαλο. Η DHEAS παράγεται αποκλειστικά από DHEA στα επιδερμικά zonareticularis, πλούσια σε δραστηριότητα σουλφουρυλτρανσφεράσης. Η αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) διεγείρει έντονα την έκκριση DHEA, αλλά έχει μόνο μια μικρή οξεία επίδραση στα επίπεδα DHEAS των οποίων ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι πολύ μεγαλύτερος (10-20 ώρες σε σύγκριση με 1-3 ώρες για DHEA) και παρέχει ένα σταθερό αποθεματικό DHEA. Μετασχηματίζεται σε ιστούς από σουλφοτρανσφεράσες

και υδροξυστεροειδείς σουλφατάσες πάλι σε DHEA. Το μεγαλύτερο μέρος της DHEAS συνδέεται χαλαρά με την αλβουμίνη του πλάσματος. Δεν έχει εντοπιστεί συγκεκριμένη πρωτεΐνη δέσμευσης πλάσματος υψηλής συγγένειας. Η σφαιρίνη σύνδεσης ορμονών φύλου (SHBG) δεσμεύει ασθενώς τη DHEA αλλά όχι τη DHEAS(211).

Οι DHEA και DHEAS είναι προ-ορμόνες. Η DHEAS είναι υδρόφιλη και αποτελεί κυκλοφορούν υλικό. Μόνο η λιπόφιλη DHEA μπορεί να μετασχηματιστεί σε περιφερειακούς ιστούς σε πιο ισχυρά ανδρογόνα και οιστρογόνα(212). Η παραγωγή στεροειδών σε επίπεδο ιστού επιτρέπει μια αυτόματη ρύθμιση του τοπικού ορμονικού περιβάλλοντος σύμφωνα με τις τοπικές ανάγκες, με λιγότερα συστηματικά αποτελέσματα. Στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, το 50% -75% των οιστρογόνων και η πλειονότητα των ανδρογόνων παράγονται μέσω ενδοκρινικών μηχανισμών από τη DHEA. Μετά την εμμηνόπαυση, σχεδόν όλα τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα συντίθενται σε επίπεδο ιστού. Σε άνδρες, των οποίων οι όρχεις συνεχίζουν να εκκρίνουν ανδρογόνα καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής, συμβαίνει επίσης τοπική παραγωγή ορμονών αλλά είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί(213).

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει διαφορετικά ενδοκρινικά πρότυπα σε άνδρες και γυναίκες μετά τη χορήγηση DHEA. Έτσι, η DHEA αυξάνει κυρίως τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα στις γυναίκες και τα οιστρογόνα στους άνδρες(214). Ωστόσο, είναι πρακτικά αδύνατο να μετρηθούν επακριβώς τα ορμονικά τελικά προϊόντα της χορήγησης DHEA. Πρώτον, τα επίπεδα των περιφερικών ορμονών δεν αντιστοιχούν πάντα στα επίπεδα των ορμονών των ιστών που παράγονται μέσω ενδοκρινικών μηχανισμών. Δεύτερον, άλλα προϊόντα μεταβολισμού στεροειδών που προέρχονται από DHEA μπορεί επίσης να έχουν οιστρογονικές ή ανδρογόνες ιδιότητες, που δεν λαμβάνονται υπόψη κατά τη μέτρηση των περιφερειακών στεροειδών (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και τα τελικά ορμονικά προϊόντα της. Εκείνα με εγγενή οιστρογονική δραστηριότητα σημειώνονται με μαύρο χρώμα, εκείνα με ανδρογόνο δραστηριότητα σε ανοιχτό γκρι, και εκείνα με αμφοτέρη δραστηριότητα με σκούρο γκρι. DHEAS, DHEA θεικό, HSD, υδροξυστεροειδή αφυδρογονάση, HSOR, υδροξυστεροειδή ζυθορδοουκτάση, UGT, γλυκουρονουζυλτρανσφεράση ουριδίνης. Θεϊκή 5-DIOL-S, androst-5-ene-3α, 17β-diol, 5-DIOL, androst-5-ene-3α, 17β-διόλη; 3α-DIOL-G: ανδροσταν-3α, 17β-διόλη γλυκουρονίδης; 3α-DIOL-G, ανδροσταν-3α, 17β-διόλη γλυκουρονίδης, 5-DIOL-FA, androst-5-ene-3α, 17β-διόλη λιπαρό οξύ. FA, λιπαρό οξύ (213).

Μετά την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων κατά τη διάρκεια της τρίτης δεκαετίας της ζωής, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) σταδιακά μειώνεται σε ποσοστά κάτω του 10-20% του ανώτατου επιπέδου, περίπου στην ηλικία των 70 ετών. Αυτή η μείωση έχει ονομαστεί αδρενόπαυση (adrenopause), παρά το γεγονός ότι η έκκριση κορτιζόλης δεν μεταβάλλεται σημαντικά με την ηλικία. Υπάρχει μια σαφής διαφορά επίδρασης του φύλου στη DHEAS, με χαμηλότερες συγκεντρώσεις στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η αδρενόπαυση είναι ανεξάρτητη από την εμμηνόπαυση και εμφανίζεται και στα δύο φύλα ως μια σταδιακή διαδικασία που σχετίζεται με την ηλικία (215).

Η μειωμένη αναλογία DHEAS/κορτιζόλης συσχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας και μπορεί να επιδράσει στην επικρατούσα καταβολική δράση της κορτιζόλης, αν και τα διαθέσιμα στοιχεία δεν το αποδεικνύουν σε όλα τα ηλικιωμένα άτομα (216).

Το ένα τρίτο των ασθενών άνω των 65 και οι μισοί από τους ηλικιωμένους σε γηροκομεία πέφτουν τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Ο κίνδυνος για κάταγμα μετά από τα 50 χρόνια είναι 51% για τις γυναίκες και 20% για τους άνδρες. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για πτώση στους ηλικιωμένους είναι μυϊκή αδυναμία. Η μυϊκή μάζα μειώνεται με την ηλικία με ρυθμό 6% ανά δεκαετία, ξεκινώντας περίπου την ηλικία των 45. Δεν έχει εντοπιστεί συγκεκριμένος υποδοχέας DHEA στον μυϊκό ιστό. Πιθανές επιδράσεις θα μπορούσαν να μεσολαβούν από μια σχετιζόμενη με την DHEA αύξηση των επιπέδων αυξητικού παράγοντα-ινσουλίνης-1 (IGF-1) και της βιοδιαθεσιμότητας (μείωση της πρωτεΐνης-1 που συνδέει τον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης [IGFBP-1] 14) σε άνδρες και γυναίκες και αύξηση των επιπέδων ανδρογόνων κυρίως στις γυναίκες(213).

Μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα υποστηρίζουν μια θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων DHEA στο αίμα και της μυϊκής μάζας, την δύναμη, την κινητικότητα, και το χαμηλότερο κίνδυνο πτώσεων. Έχει επίσης αναφερθεί επίδραση της χορήγησης DHEA στη σύνθεση του σώματος, μυϊκή δύναμη, και φυσική απόδοση. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν ένα τέτοιο αποτέλεσμα. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών θα μπορούσαν να σχετίζονται με την μάλλον μέτρια επίδραση της DHEA, αλλά κυρίως λόγω των μεγάλων διαφορών μεταξύ του σχεδιασμού των μελετών, της μικρής διάρκειας της θεραπείας και των μικρών δειγμάτων. Μέχρι σήμερα, ακόμη και αν η σχέση μεταξύ DHEA και μυοσκελετικών διαταραχών φαίνεται σαφής, η χρησιμότητα καθώς και οι τρόποι χρήσης της DHEA σε πρωτόκολλα αποκατάστασης για ηλικιωμένους ασθενείς δεν είναι γνωστά(213).

Η άνοια και συγκεκριμένα ο επιπολασμός της νόσου του Alzheimer μετά την ηλικία των 65 είναι περίπου 6% –8% και 4.4%, αντίστοιχα. Οι πραγματικές εκτιμήσεις έθεσαν τον αριθμό των ασθενών που πάσχουν από άνοια παγκοσμίως σε περίπου 34 εκατομμύρια. Οι αριθμοί θα μπορούσαν να αυξηθούν στο τριπλάσιο το 2050 εάν δεν εφαρμοστούν αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης. Οι σχετικές προσωπικές, κοινωνικές και οικονομικές επιβαρύνσεις είναι εξαιρετικά υψηλές(217).

Μελέτες *in vitro* σε ανθρώπινα νευρικά κύτταρα υποστήριξαν νευροτροφικές και νευροπροστατευτικές επιδράσεις της DHEA και των μεταβολιτών της, κυρίως μέσω διέγερσης νευρικών βλαστικών κυττάρων που εξαρτώνται από τη DHEA, διαμόρφωση γονιδιωματικής δραστηριότητας και αύξηση των επιπέδων των υποδοχέων ανδρογόνων(218). Επιπλέον, η DHEA αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-

6). Υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που βρίσκονται σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς και να αυξήσουν την παραγωγή $\alpha\beta$ -40 και $\alpha\beta$ -42 πεπτιδίων, που σχηματίζουν τις αμυλοειδείς πλάκες, χαρακτηριστικό της νόσου του Alzheimer. Ωστόσο, από όσα γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των ανοσορυθμιστικών επιδράσεων της DHEA στην πρόληψη της άνοιας(219).

Σε κλινικές μελέτες, τα επίπεδα DHEAS έχουν συσχετιστεί με καλύτερη εκτελεστική λειτουργία και υψηλότερες βαθμολογίες στην εξέταση Mini Mental Scale. Παραδόξως, έχει επίσης περιγραφεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων DHEA και της γνωστικής απόδοσης. Ταυτόχρονα, οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της συμπλήρωσης DHEA στη γνωστική λειτουργία δεν έδειξαν παρά μόνο μια μικρή επίδραση σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς όπως η λεκτική ευχέρεια. Ωστόσο, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες ήταν πολύ σύντομες (2 εβδομάδες έως 1 έτος) και περιελάμβαναν μόνο μικρές ομάδες ασθενών. Έτσι, τα τρέχοντα δεδομένα δεν αντιμετωπίζουν κατάλληλα τον πιθανό ρόλο της DHEA στην πρόληψη και τη θεραπεία της άνοιας(213).

3.3.3. Φυσιολογία Ορμονών και Γήρανση

Ο τρίτος άξονας του ενδοκρινικού συστήματος που σταδιακά μειώνεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης είναι ο άξονας GH/IGF-I. Η GH είναι ο κύριος διεγέρτης της έκκρισης IGF-I και IGFBP-3 από το ήπαρ και τα επίπεδα μειώνονται λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, επιστρέφοντας στο φυσιολογικό μετά την αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, η GH δεν είναι ο μόνος παράγοντας που ελέγχει τη συγκέντρωση IGF-I στην κυκλοφορία. Η ινσουλίνη, η θυρεοειδής ορμόνη και τα ανδρογόνα διεγείρουν όλα την απελευθέρωση του IGF-I και τα οιστρογόνα σε χαμηλά επίπεδα διεγείρουν και σε υψηλές δόσεις αναστέλλουν την έκκριση. Ο υποσιτισμός έχει επίσης ισχυρή ανασταλτική επίδραση στους IGF-I, IGFBP-3 και ALS και οι συγκεντρώσεις στον ορό μειώνονται από καταστάσεις που επηρεάζουν τη διατροφή. Ο υποσιτισμός μπορεί να δράσει τουλάχιστον εν μέρει μέσω της αύξησης του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών, ο οποίος καταστέλλει τη δράση της GH και επίσης αυξάνει τη συγκέντρωση IGFBP-1 στον ορό (220).

Η χρόνια φλεγμονή, όπως φαίνεται για παράδειγμα στη νόσο του Crohn ή στη νεανική χρόνια αρθρίτιδα μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογική συνέργεια των GH και IGF-I, γνωστή ως η θεωρία διπλού τελεστή. Αυτό βασίζεται στην αρχή ότι η GH ρυθμίζει την έκφραση του τοπικά παραγόμενου IGF-I, το οποίο στη συνέχεια ενεργεί

με τρόπο αυτοκρινή / παρακρινή. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF- α , παρεμβαίνουν τόσο στην κυκλοφορία παραγωγής IGF-I με αποτέλεσμα τόσο την ηπατική αντοχή GH όσο και με τη δράση του τοπικά παραγόμενου IGF-I μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων(221).

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων βρίσκεται ως προσαρμοστικός ρυθμιστής της απόκρισης στο στρες και είναι αναπόσπαστο μέρος της ομοιόστασης. Είναι ίσως τα στεροειδή DHEA και DHEA-S των επινεφριδίων που έχουν προκαλέσει τη μεγαλύτερη προσοχή στην αναζήτηση αποτελεσματικών αντιγηραντικών ορμονών (222). Τα DHEA και DHEA-S είναι τα πιο άφθονα από τις στεροειδείς ορμόνες και μπορεί να δράσουν ως νευροστεροειδή, με υποτιθέμενα ανοσοπροστατευτικά και αντικαρκινικά αποτελέσματα (223). Σε αντίθεση με άλλες ορμόνες των επινεφριδίων, η παραγωγή DHEA συνδέεται στενά με τη γήρανση, έτσι ώστε η έκκριση να είναι μεγαλύτερη στις αρχές της δεύτερης δεκαετίας της ζωής, που μειώνεται στη συνέχεια. Αυτή η μείωση, η οποία οδηγεί σε πτώση των επιπέδων DHEA κατά περίπου 2-3% ετησίως, πιστεύεται ότι ακολουθεί την εμπλοκή της ζώνης του φλοιού του επινεφριδίου (222).

Ορισμένες μελέτες διατομής αποκάλυψαν μια στενή, αν και περιστασιακή, συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων DHEA-S και μιας σειράς νοσηροτήτων, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του διαβήτη τύπου 2 και της νόσου του Alzheimer(224). Το αν αυτή η σχέση είναι αιτιώδης, πρέπει να καθοριστεί, με μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που να αποκαλύπτει μόνο αυξημένη λίμπιντο και επιλεκτικά βελτιωμένη κατάσταση του δέρματος και κύκλου των οστών σε ηλικιωμένες γυναίκες και όχι σε άνδρες που έλαβαν συμπλήρωμα DHEA (225). Μια διπλή τυφλή μελέτη, η οποία εξέτασε την επίδραση της αντικατάστασης DHEA σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ορμόνης, δεν αναγνώρισε καμία ευεργετική επίδραση από τη συμπλήρωση DHEA στις φυσιολογικές παραμέτρους της υγείας. Αυτός ο φαινομενικός σεξουαλικός διμορφισμός της απελευθέρωσης των επινεφριδικών ορμονών μπορεί να έχει μεγαλύτερη σημασία στην παθογένεση των καρδιαγγειακών παθήσεων και της γνωστικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα δεδομένων των υποδείξεων ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα DHEA (S) και υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, και επομένως υψηλότερο λόγο κορτιζόλης / DHEAS, από τους άνδρες (226).

Σε αντίθεση με πολλές άλλες ορμόνες, οι συγκεντρώσεις τόσο της κορτιζόλης όσο και της δεσμευτικής σφαιρίνης παραμένουν σχετικά σταθερές καθ' όλη τη γήρανση

(227). Υπάρχουν, ωστόσο, ορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν μειωμένη αρνητική ανατροφοδότηση σχετικά με την παραγωγή κορτιζόλης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ανταπόκριση στην πρόκληση της ορμόνης που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH), ιδιαίτερα στις γυναίκες (228). Παρομοίως, η αλδοστερόνη παρουσιάζει μέτρια μείωση κατά τη διάρκεια της ζωής και τόσο αυτή όσο και μια σχετική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα θεωρείται ότι επηρεάζουν ελάχιστα στις φυσιολογικές διεργασίες στους ηλικιωμένους (227).

Η μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας των γυναικών στα τέλη της τέταρτης έως της πέμπτης δεκαετίας της ζωής συνοδεύεται από ποικίλα επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου οστεοπόρωσης, ψυχογενών διαταραχών και μεγαλύτερου βάρους καρδιαγγειακών και αγγειακών παθήσεων (229). Ωστόσο, οι προσπάθειες βελτίωσης των απωλειών στα οιστρογόνα μέσω της θεραπείας αντικατάστασης ορμονών (HRT) έχουν προκαλέσει σημαντική διαμάχη που σχετίζεται τόσο με αυξημένους κινδύνους κακοήθειας όσο και με αγγειακά επεισόδια, ως εκ τούτου αποτελεί παράδειγμα για τη δυσκολία στη διαχείριση της ισορροπίας των ορμονών κατά τη γήρανση (230). Οι αναγνωρισμένες αλλαγές στα γυναικεία στεροειδή φύλου ταιριάζουν με την ανδρόπαυση, μια σχετικά ανεπαρκώς καθορισμένη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική, εξαρτώμενη από την ηλικία απώλεια της αναβολικής τεστοστερόνης ανδρογόνων στους άνδρες (231).

Σε αντίθεση με τις δραματικές αλλαγές που παρατηρούνται στις γυναίκες, η απώλεια τεστοστερόνης που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ανδρόπαυσης είναι τόσο ύπουλη όσο και πιο αμφιλεγόμενη. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη ηλικία κατά την οποία ξεκινά αυτή η διαδικασία και μελέτες έχουν δείξει ότι οδηγείται από παγκόσμιες μειώσεις της δραστηριότητας στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, αν και η μειωμένη νευρωνική απελευθέρωση GnRH θεωρείται ότι είναι η κύρια αλλαγή.

Τα επίπεδα της δεσμευμένης ορμόνης φυλετικής σφαιρίνης (SHBG) αυξάνονται κατά τη διάρκεια της γήρανσης, πράγμα που σημαίνει ότι η ανδρόπαυση εκδηλώνεται βιοχημικά από μια σχετικά μεγαλύτερη μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης από το συνδεδεμένο αντίστοιχο (223).

Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, η απώλεια ορμονών φύλου κατά τη γήρανση συμβάλλει σε αλλαγές στη σωματική μάζα, τη μυοσκελετική ακεραιότητα, τη σεξουαλική δυσλειτουργία και τους μακροπρόθεσμους κινδύνους για την υγεία και τις ασθένειες. Είναι ενδιαφέρον ότι η μειωμένη λίμπιντο στις γυναίκες μετά την

εμμηνόπαυση μπορεί να αποδοθεί σε μειώσεις της τεστοστερόνης, η επιπρόσθετη επίδραση των οποίων στους άνδρες μπορεί να είναι η στυτική δυσλειτουργία (232). Η βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο των αλλαγών των ορμονών του φύλου σε μια σειρά από πρόσθετες γνωστικές αλλαγές στους ηλικιωμένους άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι πιο διαφορετική, με ασυνεπείς μελέτες τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Η επίμονα αυξημένη FSH στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ωστόσο, έχει συνδεθεί με τη νόσο του Alzheimer (233).

Ίσως η πιο αναγνωρισμένη αλλαγή που προκύπτει από την εμμηνόπαυση είναι αυτή της οστεοπόρωσης. Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε μειώσεις του μεταβολικώς ενεργού δοκιδωτού οστού, που οφείλονται στην αποσύνδεση του κύκλου αναδιαμόρφωσης των οστών δευτερογενών μετά την απώλεια οιστρογόνων και οδηγεί σε σημαντική αύξηση του κινδύνου κατάγματος στις ηλικιωμένες γυναίκες (234). Ενώ οι άντρες είναι σχετικά πιο προστατευμένοι από τις επιπτώσεις της μειωμένης οστικής πυκνότητας λόγω της επίτευξης υψηλότερης μέγιστης οστικής μάζας, ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης είναι γνωστό ότι αυξάνεται μεταξύ των ηλικιωμένων ανδρών. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η διατήρηση της οστικής πυκνότητας μετά από συμπλήρωση τεστοστερόνης κατά τη γήρανση όσο και μια θετική σχέση μεταξύ των ενδογενών επιπέδων ανδρογόνων και της οστικής πυκνότητας(235).

Αυτό, και η έρευνα που εντοπίζει ότι τα οιστρογόνα ορού συσχετίζονται στενότερα με τη μέγιστη οστική μάζα από την τεστοστερόνη, δείχνει ότι τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά φυλετικά στεροειδή απαιτούνται για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας κατά τη γήρανση. Επιπλέον, δεν είναι ακόμη γνωστό εάν το συμπλήρωμα τεστοστερόνης παρέχει οποιαδήποτε μείωση στη συχνότητα των καταγμάτων μεταξύ των ηλικιωμένων ανδρών(235).

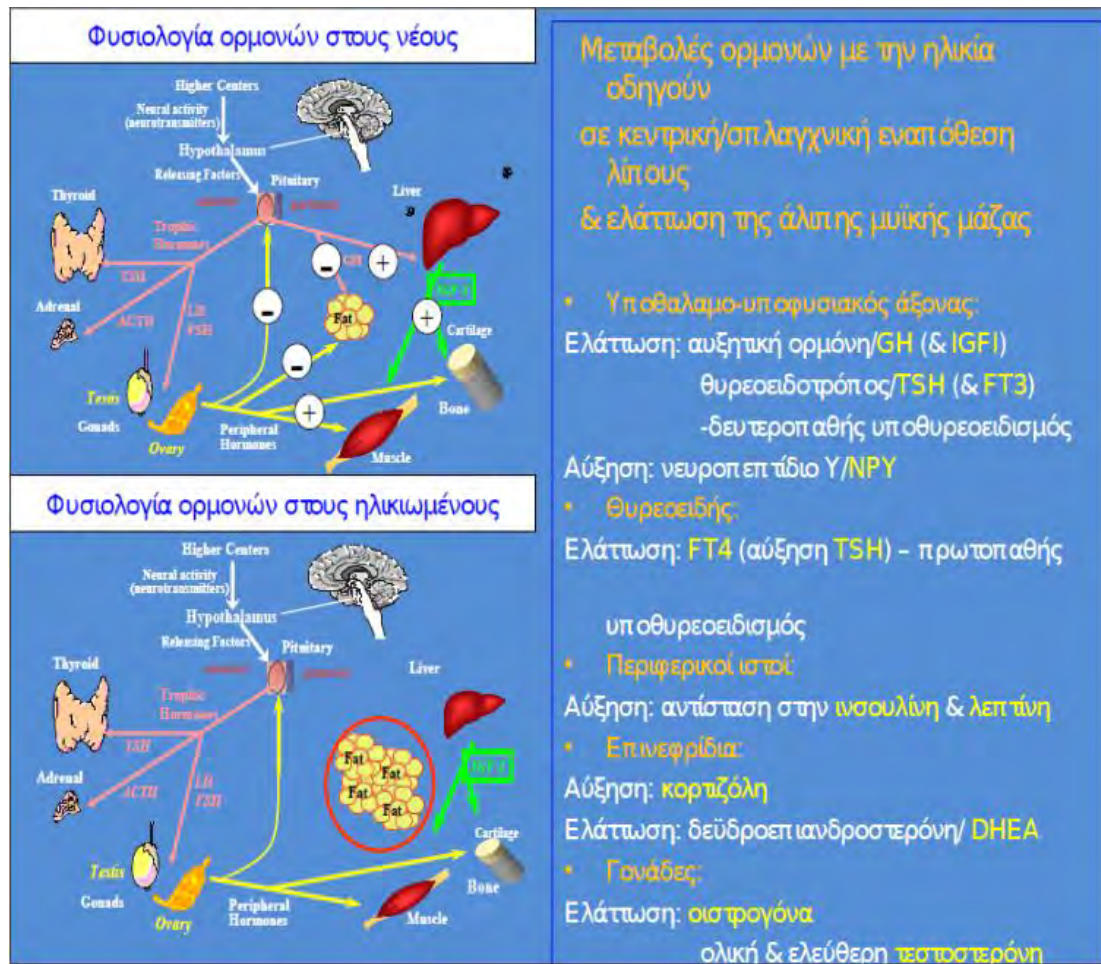
Η σημαντική αύξηση του κινδύνου καρδιακής νόσου σε γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση, σε συνδυασμό με το σχετικά μειωμένο βάρος των καρδιακών παθήσεων μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες που ταιριάζουν με την ηλικία, υποδηλώνει έναν καρδιοπροστατευτικό ρόλο για τα οιστρογόνα που χάνεται σε μεταγενέστερη ηλικία. Η σχέση μεταξύ τεστοστερόνης και καρδιακών παθήσεων σε άνδρες και γυναίκες είναι λιγότερο σαφής. Στις γυναίκες, μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση έδειξε ότι, ενώ είναι ευεργετική για τη σεξουαλική λειτουργία, η προσθήκη τεστοστερόνης στην HRT μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενή αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης. Αυτή η μελέτη, ωστόσο, δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη

νοσηρότητα. Αντίθετα, ενώ μελέτες που επικεντρώνονται στη συμπλήρωση τεστοστερόνης μεταξύ των ανδρών έχουν εκδηλώσει βραχυπρόθεσμα κέρδη στη σεξουαλική λειτουργία, τη δύναμη και την ευεξία, ορισμένες μελέτες έχουν εντοπίσει σημαντικές αυξήσεις στα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα αποτελέσματα μεταξύ ανδρών με υπογοναδισμό αργής έναρξης που λαμβάνουν συμπλήρωση τεστοστερόνης (236).

Ένα λιγότερο σημαντικό αλλά παρόμοιο αποτέλεσμα για την τεστοστερόνη έχει αναγνωριστεί μεταξύ των ηλικιωμένων ανδρών (237). Αν και ο τρόπος με τον οποίο οι ορμόνες του φύλου ρυθμίζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι ασαφής, θεωρείται ότι περιλαμβάνει αλλαγές στη χοληστερόλη και τις λιποπρωτεΐνες υψηλής και χαμηλής πυκνότητας. Είναι πιθανό να σχετίζεται επιπλέον, έστω και έμμεσα, με αυξήσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη που οφείλονται σε πτώση των συγκεντρώσεων σεξουαλικών ορμονών. Η τεστοστερόνη μπορεί επιπλέον να επηρεάσει άμεσα το μυοκάρδιο μέσω υποδοχέων ανδρογόνων(223).

Η δυσλειτουργία του άξονα του θυρεοειδούς είναι συχνή στον γενικό πληθυσμό και ακόμη πιο διαδεδομένη στους ηλικιωμένους, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμφανούς θυρεοειδούς ή υπερδραστηριότητας. Αυτό αυξάνεται από σημαντικό αριθμό ασθενών με υποκλινική παθολογία του θυρεοειδούς, η οποία βρίσκεται σε περισσότερο από το 10% των ασθενών ηλικίας άνω των 80 ετών (238).

Το πρόβλημα που προκύπτει από διαταραχές του θυρεοειδούς στους ηλικιωμένους είναι, ωστόσο, ασαφές. Οι συγχυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το «σύνδρομο μη-θυρεοειδικής νόσου», που χαρακτηρίζεται από μειωμένη τριωδοθυρονίνη απαλλαγμένη από ορό (T3), χαμηλή ή φυσιολογική TSH, υψηλή αντίστροφη T3 και σχετικά φυσιολογικές συγκεντρώσεις ελεύθερης θυροξίνης (T4). Είναι σημαντικό να γίνει μια διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτού του συνδρόμου ευθυρεοειδούς και του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού. Η αποτυχία αύξησης της TSH στον ορό σε απόκριση σε χαμηλές συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών σε κρίσιμη ασθένεια προκύπτει από έναν βαθμό κεντρικού υποθυρεοειδισμού που προκαλείται από μεταβολές στο σημείο ρύθμισης του άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης-θυρεοειδούς . Ένα παρόμοιο μοτίβο μπορεί επίσης να βρεθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών και αγωνιστών ντοπαμίνης(238).



Εικόνα 12: Οι διαφορές στη φυσιολογία των ορμονών στους νέους και στους ηλικιωμένους, (Χατζητόλιος Α).

Η χορήγηση GH σε υγιή ηλικιωμένα άτομα για 6 μήνες φάνηκε να αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη με μέτριες ευεργετικές επιπτώσεις στα λιπίδια. Στις γυναίκες, η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης με οιστρογόνα, φαίνεται να διατηρεί την ευαισθησία στην ινσουλίνη όταν συγχρηγείται με αυξητική ορμόνη (239)

Έχει αναφερθεί ότι η αύξηση της ηλικίας, οι αλλαγές της τεστοστερόνης, καθώς και αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους οδηγεί σε μεγαλύτερη ποσοτική αταξία (entrophy) στην απελευθέρωση της GH (240). Επιπλέον, το φύλο μπορεί να είναι κρίσιμο. Η ενδογενής παραγωγή οιστρογόνων μπορεί επίσης να είναι κρίσιμη, διότι οι αρνητικές επιπτώσεις της ηλικίας, της σωματικής αδράνειας και του σπλαχνικού λίπους στις συγκεντρώσεις GH στον ορό στους άνδρες είναι διπλάσια από ό,τι είναι στις γυναίκες. Όλοι οι ρυθμιστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απελευθέρωση GH δρουν μέσω της σωματοστατίνης και της πορείας του GHRH (241).

Η θεραπεία με GH σε ενήλικες με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης προκαλεί ραγδαίες αλλαγές στη σύσταση του σώματος, με μείωση του ολικού και σπλαχνικού λίπους, αύξηση της μυϊκής μάζας και μια συνολική θετική επίδραση στο λιπο-πρωτεϊνικό προφίλ και στην καρδιαγγειακή λειτουργία (242).

Οι Papadakis et al (1996) (243), χορήγησαν GH σε άνδρες μεγάλης ηλικίας και ήταν σε θέση να αποδείξουν τη λειτουργική βελτίωση, παρά τις σημαντικές αυξήσεις του IGF-I στον ορό και μια πολύ μικρή αύξηση στην περιεκτικότητα των οστών σε ανόργανα άλατα. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ του IGF-I και της οστικής μάζας ή των καταγμάτων σε ηλικιωμένους ανθρώπους. Σε μια αξιολόγηση των γυναικών από τη μελέτη Framingham Heart Study, η υψηλότερη τιμή IGF-I στον ορό σχετίζεται με την υψηλότερη πυκνότητα των οστών στη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και τον καρπό (244). Επιπλέον, στη μελέτη Osteoporotic Fractures, το χαμηλότερο τεταρτημόριο συγκέντρωσης του ορού σε IGF-I, συσχετίστηκε με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο (245). Είναι προφανές ότι περαιτέρω προοπτικές μελέτες θα απαιτηθούν για να καθορίσουν την ακριβή σχέση μεταξύ του IGF-I και του κινδύνου κατάγματος.

Ωστόσο, παρά τα ευρήματα αυτά, υπάρχουν λίγα στοιχεία ότι ο IGF-I μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη λειτουργικών αποτελεσμάτων βελτίωσης της ποιότητας ζωής στους ηλικιωμένους. Εν κατακλείδι, η ηλικία συνδέεται με αλλαγές στη φυσιολογία των ορμονών, ειδικότερα το ποσοστό απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση μειώνεται σταδιακά σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας όπου συνδέεται με αλλαγές των εκκρίσεων της GHRH και της σωματοστατίνης. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο IGF-I στον ορό μειώνεται σε συνάρτηση με την ηλικία. Με τη μείωση έκκρισης της GH παρατηρούνται παράλληλα αλλαγές στη σύσταση σώματος με αύξηση του ποσοστού λιπώδους μάζας και στην οστική πυκνότητα.

4. Κεφάλαιο:Υλικά και μέθοδοι

Τα δεδομένα από τους συμμετέχοντες συλλέχτηκαν σε 20 Κέντρα Υγείας Πρωτοβάθμιας Φροντίδας στη Θεσσαλία, για μια περίοδο 24 μηνών (από Ιανουάριο του 2015 έως Δεκέμβρη του 2016).

Όλοι οι εθελοντές ήταν ηλικίας άνω των 40 ετών, κάτοικοι περιοχής πρωτοβάθμιας φροντίδας, και ήταν πρόθυμοι να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα σπιρομέτρησης που διοργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 70 πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς με ΧΑΠ και 48 ασθενείς χωρίς ΧΑΠ σύμφωνα με το τεστ σπιρομέτρησης. Οι συμμετέχοντες που αποκλείστηκαν, ήταν αυτοί που δεν μπορούσαν να πραγματοποιήσουν τη δοκιμασία σπιρομέτρησης, είχαν ιστορικό λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος τις τελευταίες 4 εβδομάδες, ιστορικό ορμονικής διαταραχής ή νεοπλασματική νόσο, ή ακολουθούσαν θεραπεία αντικατάστασης ορμονών ή θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (6051 / 29-1-2014). Όλοι οι συμμετέχοντες παρέδωσαν ενημερωμένη γραπτή συγκατάθεση και επέτρεψαν τη χρήση των προσωπικών τους δεδομένων για ερευνητικούς σκοπούς.

4.1. Σχεδιασμός μελέτης

Ένα ερευνητικό ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση. Τα προσωπικά δεδομένα (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, επίπεδο εκπαίδευσης, επαγγελματική κατάσταση, αγροτική κατοικία) αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των σωματομετρικών μετρήσεων όπως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το ιατρικό ιστορικό συννοσηροτήτων ή οποιοδήποτε είδος θεραπείας φαρμάκων, ιστορικό πρόσφατων ή χρόνιων συμπτωμάτων του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βήχας, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια) και συνήθειες καπνίσματος. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε ως σωματικό βάρος διαιρούμενο με το ύψος στο τετράγωνο (εκφραζόμενο σε kg / m²).

Οι συμμετέχοντες με ενεργή συνήθεια καπνίσματος, θεωρήθηκαν καπνιστές, ενώ εκείνοι που είχαν σταματήσει το κάπνισμα τους τελευταίους 12 μήνες, πρώην καπνιστές. Η κατάσταση καπνίσματος μετρήθηκε ανά πακέτο-έτη (PYS), και ορίστηκε ως ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα, ο οποίος διαιρείται με το 20 και πολλαπλασιάζεται με τα έτη καπνίσματος. Σύμφωνα με τις συνήθειες καπνίσματος, οι ερωτηθέντες ταξινομήθηκαν ως μη καπνιστές, πρώην καπνιστές και τρέχοντες καπνιστές.

Το ερωτηματολόγιο της μελέτης ακολούθησαν οι δοκιμές, που χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν και να ενημερώσουν σχετικά με τη ψυχική και σωματική κατάσταση των ίδιων των ασθενών, όπως το τεστ αξιολόγησης ΧΑΠ (βαθμολογία CAT), το κλινικό ερωτηματολόγιο ΧΑΠ (CCQ) και η σύντομη μορφή SF-12 του ερωτηματολογίου για την υγεία (SF-12).

Ελήφθη ένα πρωινό δείγμα αίματος για να εξεταστούν οι δύο ορμόνες της γήρανσης, GH και DHEA .

4.2. Σπироμετρία

Η σπιομέτρηση πραγματοποιήθηκε με ξηρό σπιομέτρο (Spirolab MIR-Italy) σύμφωνα με τις συστάσεις της American Thoracic Society (ATS) (246). Εξειδικευμένοι ιατροί, πραγματοποίησαν το τεστ σπιομέτρησης. Οι δοκιμές επαναλήφθηκαν έως ότου αποκτήθηκαν τρία αναπαραγώγιμα αποδεκτά αποτελέσματα και καταγράφηκαν οι καλύτερες αναλογίες FEV₁, FVC και FEV₁ / FVC αναλογία. Πραγματοποιήθηκε δοκιμή αναστρεψιμότητας βρογχοδιασταλτικών με χρήση 400mcg σαλβουταμόλης σε όλους τους ασθενείς με αποφρακτικά ευρήματα σπιομέτρησης. Η

αποφρακτική σπυρομετρία ορίστηκε ως FEV_1 / FVC αναλογία από $<0,7$ σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD. Η αύξηση του $FEV_1 > 12\%$ και > 200 ml από την αρχική τιμή θεωρήθηκε αναστρέψιμη (247).

4.3. Διάγνωση ΧΑΠ

Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν από πνευμονολόγους, οι οποίοι πραγματοποίησαν τη διάγνωση της ΧΑΠ. Όλοι οι ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ αξιολογήθηκαν και πάλι από ιατρούς και η τρέχουσα σπυρομετρία επιβεβαίωσε τη διάγνωση και ταξινόμησε τον ασθενή σύμφωνα με τα στάδια GOLD. Μια προηγούμενη διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε σε ληφθέντα φάρμακα και στα ιατρικά αρχεία των ασθενών. Η ταξινόμηση της ΧΑΠ βασίστηκε στο μετα-βρογχοδιασταλτικό FEV_1 , σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD (Στάδιο I - ήπια ΧΑΠ, $FEV_1 > 80.0\%$ προβλεπόμενη. Στάδιο II - μέτρια ΧΑΠ, $50.0\% \leq FEV_1 < 80.0\%$ προβλεπόμενη. Στάδιο III - σοβαρή ΧΑΠ, $30.0\% \leq FEV_1 < 50.0\%$; Στάδιο IV - πολύ σοβαρή ΧΑΠ, $30.0\% \leq FEV_1$ ή $FEV_1 < 50\%$ προβλέπεται με αναπνευστική ανεπάρκεια).

4.4. Εργαστηριακές δοκιμές

Η εξέταση αίματος προήλθε από συμμετέχοντες, οποίοι πραγματοποίησαν αιμοδοσία μόνο τις πρωινές ώρες και το αίμα ελήφθη σε δύο 10 mL φιαλίδια. Όλο το αίμα φυγοκεντρήθηκε αμέσως και κλασματοποιήθηκε και ο ορός αποθηκεύτηκε στους -80°C μέχρι και την πραγματοποίηση των τεστ. Τα επίπεδα του DHEA-θεικού ορού (DHEA-S) και GH μετρήθηκαν σε μια ανοσομετρική δοκιμή χημικής φωταύγειας στερεάς φάσης, δύο θέσεων σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το σύστημα ανάλυσης του ορού ήταν ο ανοσοπροσδιορισμός Immulite 2000 (Siemens AG, Βερολίνο, Γερμανία) με συντελεστή διακύμανσης μικρότερο από 5.23%. Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος ήταν ο μικροσωματικός ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός (MPEIA). Ο έλεγχος και ο υπολογισμός πραγματοποιήθηκαν πριν από το τεστ.

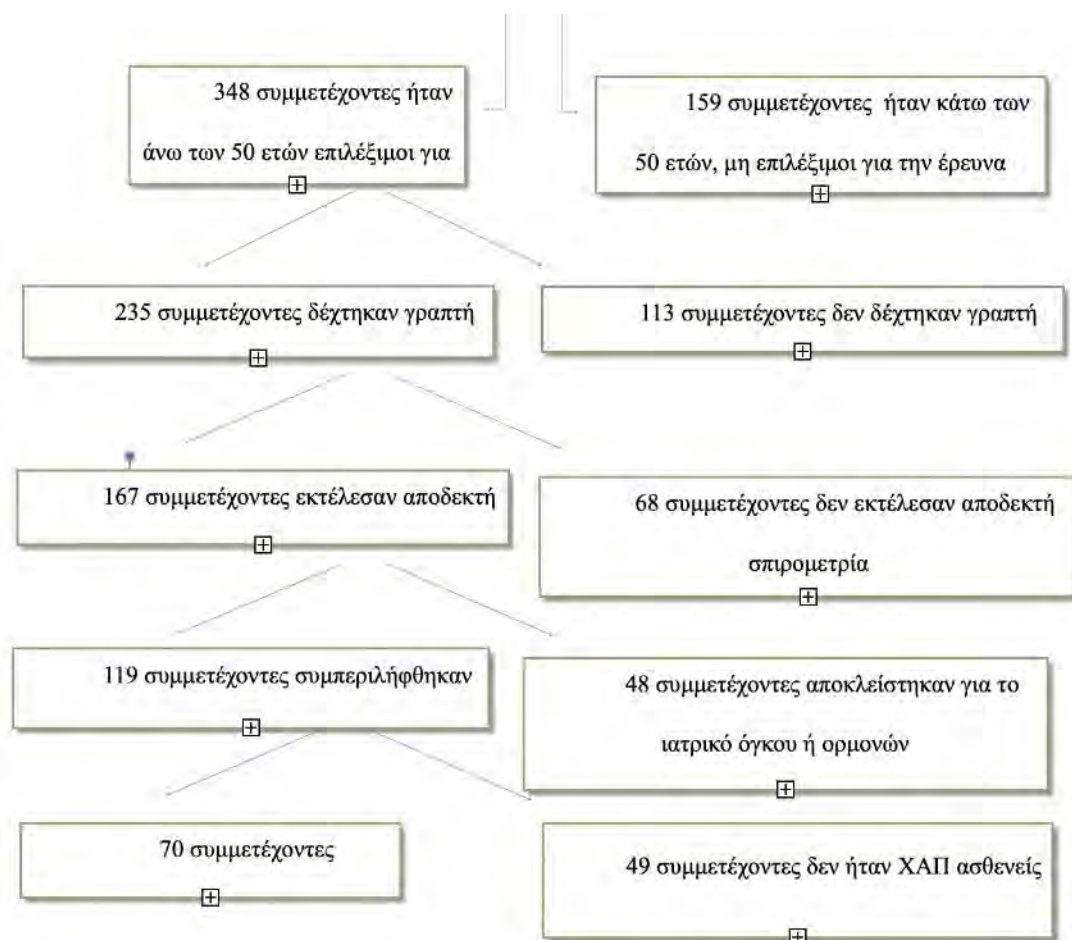
Το εύρος της εργαστηριακής ανάλυσης (20–80 εκατοστημόριο) για συμμετέχοντες ηλικίας 15–80 ετών ήταν 100–290 $\mu\text{g} / \text{dL}$ για DHEA και 3–8 ng / mL για GH και εξαρτήθηκε από την ηλικία, με υψηλότερες τιμές στις νεότερες ηλικίες (248).

4.5. Στατιστική Ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με μέσους όρους (Μ.Ο.) και τυπική απόκλιση (Τ.Α.). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των ποσοστών, χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι χ^2 και Fisher. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της συσχέτισης δύο συνεχών μεταβλητών. Ο έλεγχος independent samples t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων, η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δύο ομάδων και η διόρθωση κατά Bonferroni για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, όπου το επίπεδο αξιοπιστίας ορίστηκε α σε 0.05. Παρουσιάστηκαν επίσης οι μέσες διαφορές μαζί με τα τυπικά σφάλματα (SE). Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για να βρεθούν ανεξάρτητα σχετιζόμενοι παράγοντες με DHEA και DH. Οι συντελεστές της παλινδρόμησης που αντικατοπτρίζουν την αλλαγή στην τιμή των εξαρτημένων μεταβλητών, με αλλαγή μονάδας της ανεξάρτητης μεταβλητή β , μαζί με το SE, υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των αναλύσεων γραμμικής παλινδρόμησης. Όλες οι τιμές p που αναφέρονται είναι δίπλευρες. Η στατιστική αξιοπιστία ορίστηκε στα 0.05 και οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 19.0).

5. Κεφάλαιο:Αποτελέσματα

Το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζεται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής μελέτης. Σημειώσεις: Κριτήρια αποκλεισμού: Ιστορικό μη καπνίσματος, ηλικίας κάτω των 50 ετών, ιστορικό καρκινικής νόσου ή αντικατάστασης ορμονών ή ανικανότητας να εκτελέσει σπιρομέτρηση. Εξαιρούμενα άτομα: 159 άτομα ηλικίας <50 ετών, 48 άτομα με αντικατάσταση ορμονών και ιστορικό όγκου και 68 άτομα που δεν πέτυχαν τη διαδικασία της σπιρομετρίας.

Κατά τη διάρκεια των δύο ετών της μελέτης, 507 συμμετέχοντες παρακολούθησαν το πρόγραμμα σπιρομέτρησης. Μεταξύ αυτών, 168 συμμετέχοντες (33.13%) μπόρεσαν να πραγματοποιήσουν σωστά το τεστ σπιρομέτρησης, 48 διαγνώστηκαν με ορμονική διαταραχή, ενώ μόνο 119 (23.47%) από ολόκληρο το δείγμα συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη. Το δείγμα αποτελούνταν από 119 συμμετέχοντες, 70 από τους οποίους αρχικά διαγνώστηκαν με ΧΑΠ και 49 χωρίς ΧΑΠ (ομάδα ελέγχου), με μέσο όρο ηλικίας 74.5 ετών (Τ.Α. = 6.5). Στον πίνακα 5 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων καθώς και στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό τους ιστορικό και στη νόσο των ασθενών, χωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 119 συμμετεχόντων στην έρευνα

	Ομάδα		P
	Έλεγχος N (%)	ΧΑΠ N (%)	
Φύλο			
Άντρες	28 (57.1)	49 (70.0)	0.149 ⁺
Γυναίκες	21 (42.9)	21 (30.0)	
Ηλικία, Μ.Ο. (Τ.Α.)	73.5 (5.5)	75.4 (6.9)	0.114 [‡]
ΔΜΣ, Μ.Ο. (Τ.Α.)	27.2 (4.2)	27.1 (4.1)	0.867 [‡]
ΔΜΣ			
Κανονικός-ή	14 (28.6)	20 (28.6)	0.773 ⁺
Υπέρβαρος-η	25 (51.0)	32 (45.7)	
Παχύσαρκος-η	10 (20.4)	18 (25.7)	
Οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ	2 (4.1)	8 (11.4)	0.194 ⁺⁺
Άλλο οικογενειακό ιστορικό	5 (10.2)	8 (11.4)	0.833 ⁺
Κάπνισμα			
Όχι	31 (63.3)	9 (12.9)	<0.001 ⁺
Ναι	18 (36.7)	61 (87.1)	
Ηλικία έναρξης καπνίσματος, Μ.Ο. (Τ.Α.)	19.9 (3.1)	18.3 (4.0)	0.100 [‡]
Ηλικία διακοπής καπνίσματος, Μ.Ο. (Τ.Α.)	57.9 (9.7)	62.6 (9.9)	0.084 [‡]
Πακέτα-έτη, Μ.Ο. (Τ.Α.)	63.5(35.3)	77.1 (37)	0.141 [‡]
Στάδιο			
I	-	6 (8.6)	-
II	-	36 (51.4)	-
III	-	26 (37.1)	-
IV	-	2 (2.9)	-
Υπέρταση κατά την εξέταση	19 (38.8)	28 (40)	0.893 ⁺
Υπέρταση	30 (61.2)	43 (61.4)	0.982 ⁺
Δυσλιπιδαιμία	11 (22.4)	29 (41.4)	0.031 ⁺
Αρρυθμία	10 (20.4)	23 (32.9)	0.135 ⁺
Καρδιαγγειακή νόσος	9 (18.4)	29 (41.4)	0.008 ⁺
Διαβήτης	16 (32.7)	27 (38.6)	0.508 ⁺
Νόσος του θυρεοειδούς αδένα	8 (16.3)	5 (7.1)	0.114 ⁺

Γαστρεντερικές διαταραχές	6 (12.2)	14 (20.3)	0.251 ⁺
Ηπατική νόσος	2 (4.1)	1 (1.4)	0.569 ⁺⁺
Αλλεργία	5 (10.2)	2 (2.9)	0.123 ⁺⁺
Κατάθλιψη	3 (6.1)	5 (7.1)	1.000 ⁺⁺
Εγχείρηση	13 (26.5)	14 (20)	0.403 ⁺
Άλλη ασθένεια	14 (28.6)	15 (21.4)	0.372 ⁺

+ Pearson's χ^2 ++ Το ακριβές τεστ του Fisher. ‡ Τα δεδομένα του Student's t-test εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή ως συχνότητα (ποσοστό).

Οι συγκρινόμενες ομάδες αποτελούνταν από κατοίκους της υπαίθρου, με παρόμοια χαρακτηριστικά όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ, χρόνο έναρξης καπνίσματος, πακέτα-έτη, παρουσία υπέρτασης, αρρυθμίας, διαβήτη, αλλεργιών, κατάθλιψης και προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων. Και οι δύο ομάδες ήταν υπέρβαρες σύμφωνα με τον ΔΜΣ τους.

Το 57,1% των ατόμων της ομάδας ελέγχου και το 70% των ασθενών ήταν άντρες. Επίσης, η μέση ηλικία των υγιών ήταν 73.5 έτη (SD=5.5 έτη) και των ασθενών ήταν 75.4 έτη (SD=6.9 έτη). Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ως προς το φύλο και την ηλικία. Το 57.1% των συμμετεχόντων της ομάδας ελέγχου έμεναν σε αγροτική περιοχή ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών ήταν σημαντικά χαμηλότερο και ίσο με 32.9%. Η πλειοψηφία και των δύο ομάδων ήταν υπέρβαροι με τα ποσοστά να είναι 51.0% για την ομάδα ελέγχου και 45.7% για την ομάδα των ασθενών. Το 11.4% των ασθενών είχε οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ καθώς και το 4.1% των υγιών. Το ποσοστό των καπνιστών ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς (87.1%) σε σύγκριση με τους υγιείς (36.7%). Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ήταν σταδίου II, με το ποσοστό να είναι 51.4%.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ διαγνώστηκαν πρόσφατα για πρώτη φορά σε ποσοστό 70% άνδρες, 87.5% τρέχοντες καπνιστές, με 77 PYS (αριθμός τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως διαιρούμενο με 20 και πολλαπλασιασμένο επί χρόνια καπνίσματος) που ήταν ήδη στο 51.4% ΣΤΑΔΙΟ II της ταξινόμησης της ΧΑΠ.

Στον πίνακα 6 που ακολουθεί δίνονται τα συνοδά νοσήματα των συμμετεχόντων, χωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 6:Συνοδά Νοσήματα Συμμετεχόντων

	Ομάδα		P
	Ελέγχου N (%)	ΧΑΠ N (%)	
Υπέρταση κατά την εξέταση	19 (38.8)	28 (40)	0.893
Υπέρταση	30 (61.2)	43 (61.4)	0.982
Υπερλιπιδαιμία	11 (22.4)	29 (41.4)	0.031
Αρρυθμία	10 (20.4)	23 (32.9)	0.135
ΣΝ/ΚΑ	9 (18.4)	29 (41.4)	0.008
Σακχαρώδης διαβήτης	16 (32.7)	27 (38.6)	0.508
Θυρεοειδικά νοσήματα	8 (16.3)	5 (7.1)	0.114
Γαστρεντερικά νοσήματα	6 (12.2)	14 (20.3)	0.251
Κίρρωση	2 (4.1)	1 (1.4)	0.569+
Αναπνευστικά νοσήματα	4 (8.2)	46 (65.7)	<0.001
Αλλεργία	5 (10.2)	2 (2.9)	0.123+
Κατάθλιψη	3 (6.1)	5 (7.1)	1.000+
Χειρουργική επέμβαση	13 (26.5)	14 (20)	0.403
Άλλα νοσήματα	14 (28.6)	15 (21.4)	0.372

Η δυσλιπιδαιμία (41.4%) και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (41.4%) ήταν επίσης συχνότερες στην ομάδα ΧΑΠ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην παρουσία υπέρτασης μεταξύ των ομάδων. Το συχνότερο συνοδό νόσημα στην ομάδα ελέγχου ήταν η υπέρταση και ακολουθεί ο σακχαρώδης διαβήτης, με ποσοστά 61.2% και 32.7% αντίστοιχα. Στην ομάδα των ασθενών το συχνότερο συνοδό νόσημα ήταν τα αναπνευστικά με ποσοστό 65,7% και ακολουθεί η υπέρταση με ποσοστό 61.4%.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ ήταν πιο συχνά άνδρες, υπέρβαροι, μεγαλύτεροι, τρέχοντες ή πρώην βαριά καπνιστές. Όλα τα αναπνευστικά συμπτώματα (βήχας, πτύελα, δύσπνοια) ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί δίνεται η φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων, χωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 7:Φαρμακευτική ΑγωγήΣυμμετεχόντων

	Ομάδα		P
	Ελέγχου N (%)	ΧΑΠ N (%)	
LAMA	6 (12.2)	22 (31.4)	0.015
LABA	2 (4.1)	21 (30)	<0.001
LAMA/LABA	0 (0)	2 (2.9)	0.511+
LAMA/ICS	0 (0)	2 (2.9)	0.510+
LABA/ICS	8 (16.3)	23 (32.9)	0.043
LAMA/LABA/ICS	0 (0)	11 (15.7)	0.003+
ICS	3 (6.1)	13 (18.6)	0.050
ROFLUMILAST	0 (0)	2 (2.9)	0.511+
THEOPHYLLINE	0 (0)	3 (4.3)	0.267+
MONTELUKAST	3 (6.1)	4 (5.7)	1.000+
HYPERTENSIVES	33 (67.3)	55 (78.6)	0.170
STATINS	23 (46.9)	51 (72.9)	0.004
ANTIPLATELETS	18 (36.7)	43 (61.4)	0.008
ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ	12 (24.5)	29 (41.4)	0.056
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	7 (14.3)	6 (8.6)	0.325
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ	2 (4.1)	4 (5.7)	1.000+
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	1 (2)	11 (15.7)	0.015+

+Fisher's exact test

Οι ασθενείς λάμβαναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό LAMA, LABA, LABA/ICS, LAMA/LABA/ICS, ICS, STATINS, ANTIPLATELETS και ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η συχνότητα εμφάνισης βήχα, συριγμού, απόχρεμψης και δύσπνοιας βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς είχαν συχνότερα τα συμπτώματα αυτά σε σύγκριση με τους υγιείς.

Στον παρακάτω πίνακα 8 δίνονται οι αναπνευστικοί δείκτες των ασθενών και των υγιών.

Πίνακας 8:Αναπνευστικοί δείκτες των ασθενών και των υγιών.

	Ομάδα		P
	Ελέγχου Μέση τιμή (SD)	ΧΑΠ Μέση τιμή (SD)	
SATO₂	96,7 (1,7)	93,1 (3)	<0,001
FEV₁ml	2094,7 (482)	1461,9 (514)	<0,001
FEV₁%	83 (13,6)	57 (17,2)	<0,001
FVCml	2836,7 (691,7)	2316,9 (676,6)	<0,001
FVC%	89,7 (15)	69,7 (19,3)	<0,001
FEV₁/FVC	79,6 (5,9)	62,7 (7,4)	<0,001

Οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε όλους τους αναπνευστικούς δείκτες σε σύγκριση με τους υγιείς.

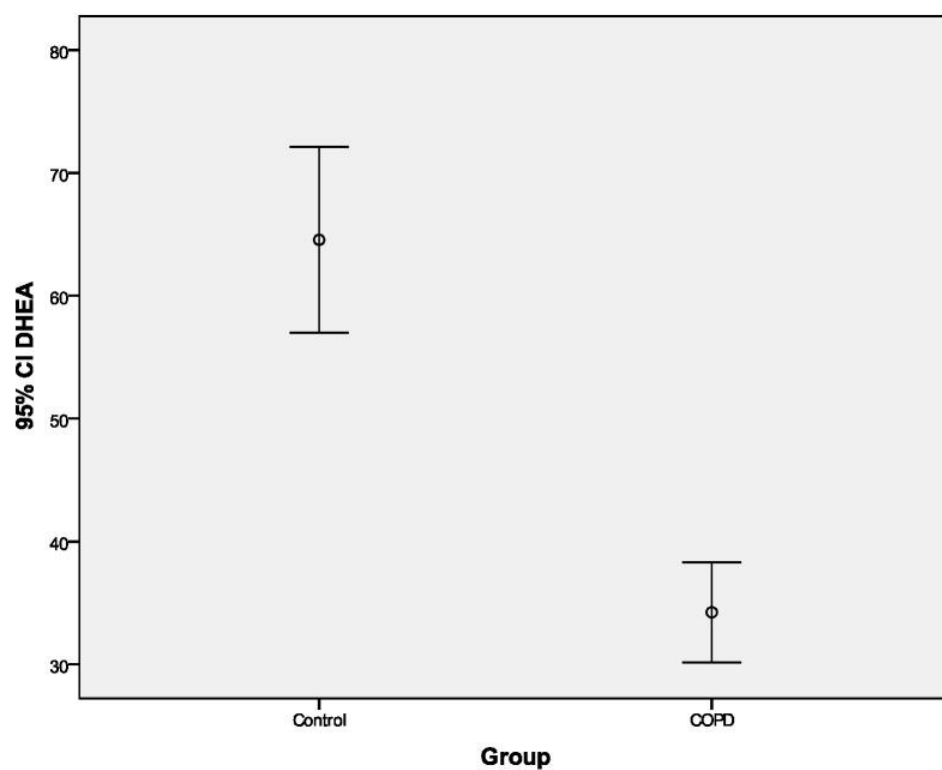
Στον παρακάτω Πίνακα 9, δίνονται οι δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών και των υγείων.

Πίνακας 9: Δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας ασθενών και υγείων

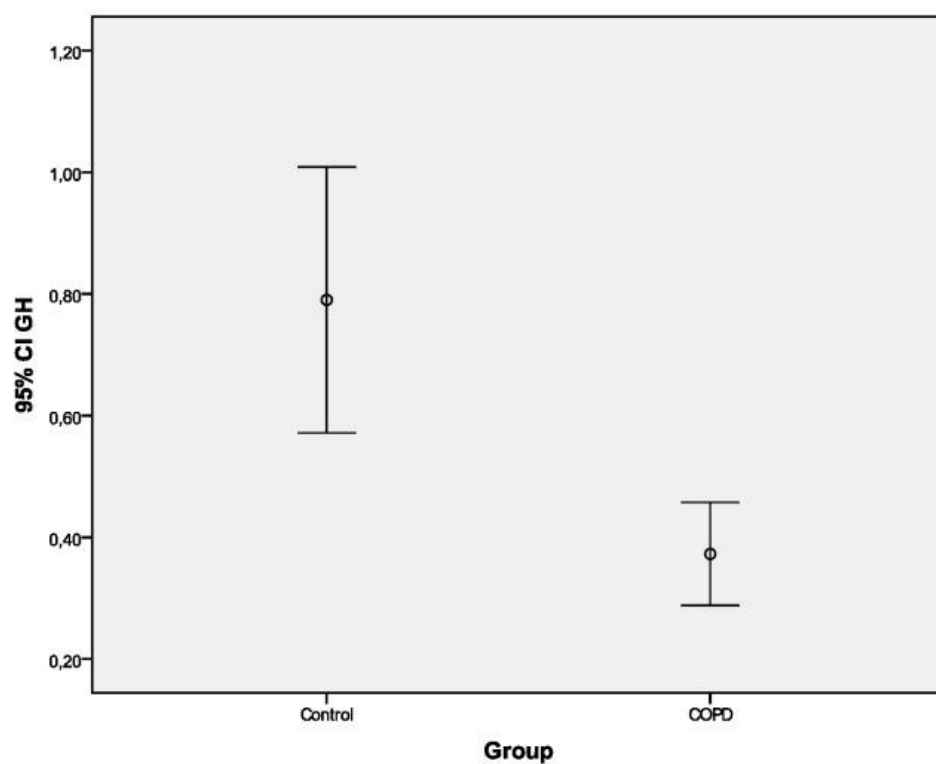
	Ομάδα		P
	Ελέγχου	ΧΑΠ	
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	
CAT	8,41 (5,72)	22,16 (6,67)	<0,001
MRC	0,71 (0,71)	2,51 (0,63)	<0,001

Σημαντικά υψηλότερες τιμές είχαν οι ασθενείς στους δείκτες CAT και MRC σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Μονομεταβλητή ανάλυση για DHEA και GH: Επίπεδα DHEA (μέση διαφορά: 30.2 (SE = 9.0)) και GH (μέση διαφορά: 0.42 (SE = 0.16)) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$ Student-t-test) (Πίνακας 10, Σχήμα 2 και Σχήμα 3). Επιπλέον, η ανάλυση αποκάλυψε ότι τα επίπεδα DHEA και GH ήταν διαφορετικά μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, των μη καπνιστών και των καπνιστών. Συγκεκριμένα, οι post hoc συγκρίσεις μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα DHEA και GH σε σύγκριση με τους ελέγχους των μη καπνιστών ($p < 0.001$ και $p = 0.019$, για DHEA και GH, αντίστοιχα) και τους ελέγχους καπνιστών ($p < 0.001$ και $p = 0.001$, για DHEA και GH, αντίστοιχα).



Σχήμα 2: Μέσες τιμές DHEA στην ομάδα ελέγχου και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ).



Σχήμα 3: Μέσες τιμές GH στην ομάδα ελέγχου και ΧΑΠ.

Πίνακας 10: Επίπεδα δεϋδροεπιαδροστερόνης (DHEA) και αυξητικής ορμόνης (GH) στις ομάδες μελέτης.

	DHEA		GH	
Ομάδα	M.O. (T.A.)	P	M.O. (T.A.)	P
Έλεγχος	64.6 (26.3)	<0.001 ⁺	0.79 (0.76)	<0.001 ⁺
ΧΑΠ	34.2 (17.1)		0.37 (0.36)	
Έλεγχος μη καπνιστών	64.77 (29.91)	<0.001 ⁺⁺	0.71 (0.61)	<0.001 ⁺⁺
Έλεγχος καπνιστών	64.17 (19.44)		0.94 (0.96)	
ΧΑΠ	34.23 (17.09)		0.37 (0.36)	

+ Student's t-test++ ANOVA. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως συχνότητα (ποσοστό). (Σημαντικά χαμηλότερη DHEA και GH μεταξύ ομάδας ελέγχου και ΧΑΠ, όχι στην ομάδα καπνιστών).

Όπως αναμενόταν, οι κλίμακες CAT, MRC αναπνοής και CCQ είχαν μεγαλύτερες βαθμολογίες στην ομάδα ΧΑΠ, ενώ οι διαστάσεις SF-12 (Βλέπε Παράρτημα Α) είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στην ομάδα ΧΑΠ ($p < 0.001$ Student t-test). Τα DHEA και GH συσχετίστηκαν θετικά με FEV₁ml ($p < 0.001$), FEV₁% ($p < 0.001$) και FEV₁ / FVC ($p < 0.001$). Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς το φύλο για DHEA και GH, αλλά και οι DHEA και GH συσχετίστηκαν σημαντικά και αρνητικά με την ηλικία. Επιπλέον, τα επίπεδα DHEA ήταν χαμηλότερα στους καπνιστές. Τόσο η DHEA όσο και η GH συσχετίστηκαν σημαντικά και αρνητικά με το τεστ αξιολόγησης ΧΑΠ (CAT), την κλίμακα αναπνοής MRC και όλες τις διαστάσεις του κλινικού ερωτηματολογίου ΧΑΠ (Πίνακας 11).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson των ορμονών DHEA και GH με τις συνοπτικές κλίμακες φυσικής και ψυχικής υγείας των συμμετεχόντων, στο σύνολο του δείγματος καθώς και ανάλογα με την ομάδα τους.

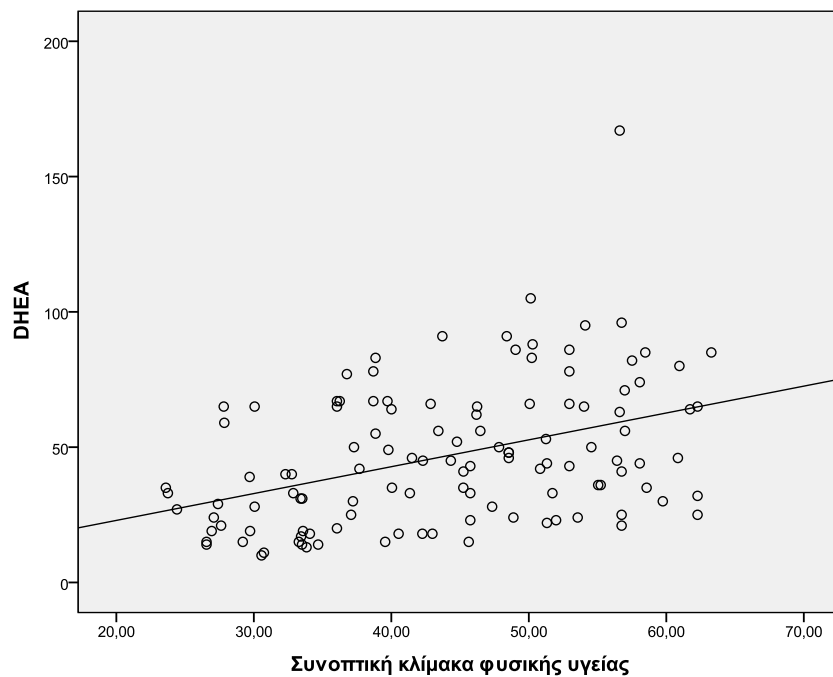
Πίνακας 11: Συσχετίσεις Pearson των ορμονών DHEA και GH με την φυσική και ψυχική υγεία

		DHEA			GH		
		Σύνολο δείγματος	Ομάδα ελέγχου	ΧΑΠ	Σύνολο δείγματος	Ομάδα ελέγχου	ΧΑΠ
Συνοπτική κλίμακα φυσικής υγείας	r	0,41	-0,04	0,23	0,18	-0,14	0,06
	P	<0,001	0,761	0,053	0,047	0,352	0,601
Συνοπτική κλίμακα ψυχικής υγείας	r	0,35	0,06	-0,09	0,20	-0,05	0,03
	P	<0,001	0,660	0,484	0,031	0,732	0,832

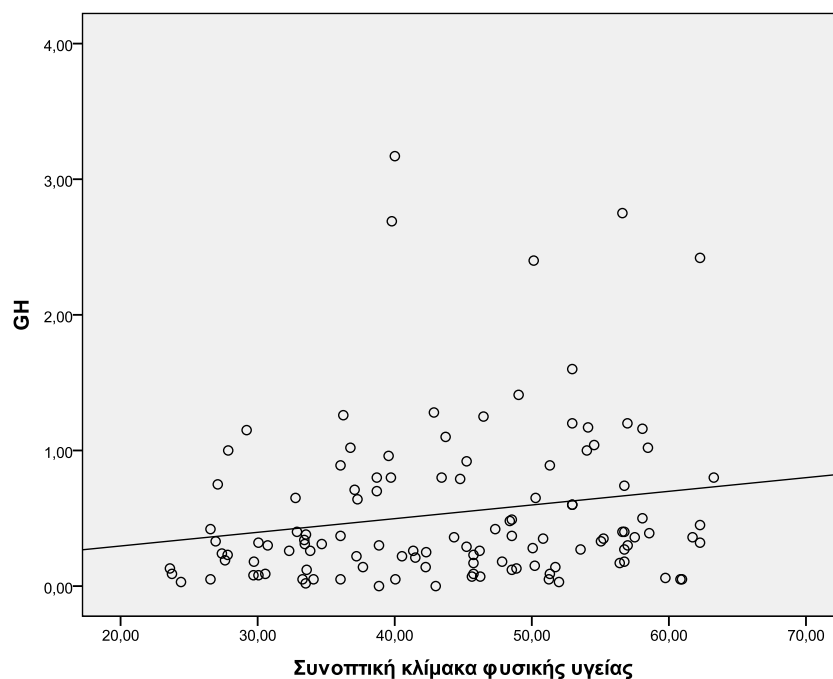
Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των ορμονών DHEA και GH με τις συνοπτικές κλίμακες φυσικής και ψυχικής υγείας των συμμετεχόντων στο σύνολο του δείγματος.

Όταν ελέγχθηκαν οι συσχετίσεις χωριστά σε κάθε ομάδα, δεν βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με τις ορμόνες.

Στα σχήματα 4-5 που ακολουθούν δίνεται η συσχέτιση της συνοπτικής κλίμακας φυσικής και ψυχικής υγείας με τις ορμόνες DHEA και GH στο σύνολο του δείγματος.

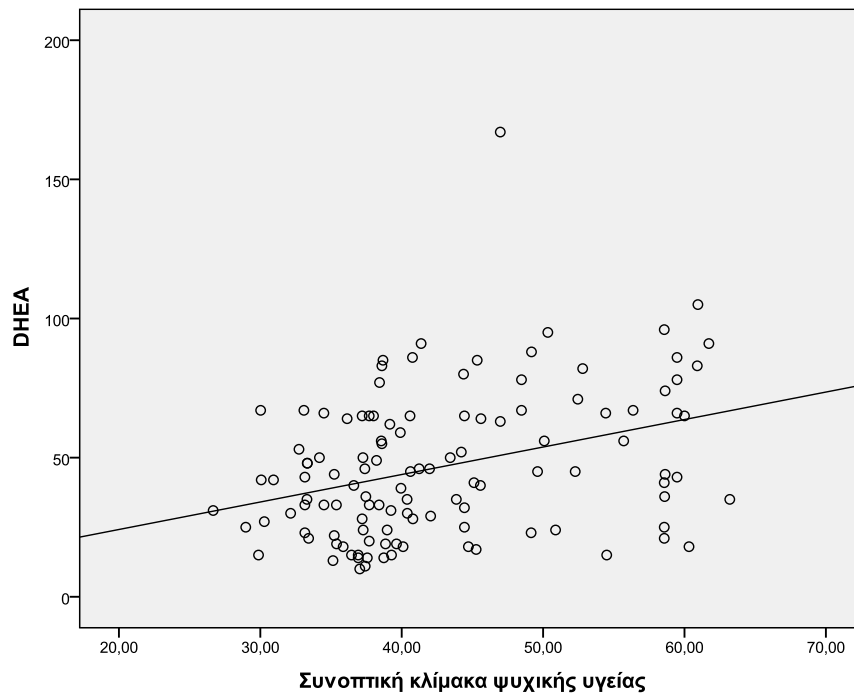


Σχήμα 4: Φυσική υγεία * DHEA

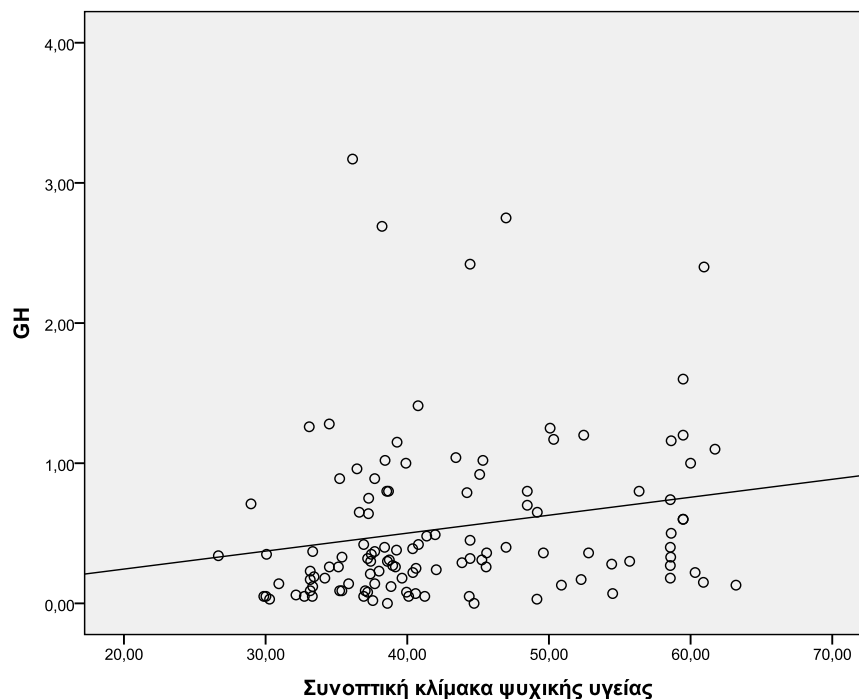


Σχήμα 5: Φυσική υγεία * GH

Στα σχήματα 6-7 που ακολουθούν δίνεται η συσχέτιση της συνοπτικής κλίμακας ψυχικής υγείας με τις ορμόνες DHEA και GH στο σύνολο του δείγματος.



Σχήμα 6: Ψυχική υγεία * DHEA



Σχήμα 7: Ψυχική υγεία * GH

Στο σύνολο του δείγματος, σημαντικά χαμηλότερες τιμές DHEA είχαν οι συμμετέχοντες που έπασχαν από υπερλιπιδαιμία, αρρυθμία, ΣΝ/ΚΑ και αναπνευστικά νοσήματα. Στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές. Στους ασθενείς, σημαντικά χαμηλότερες τιμές DHEA είχαν οι εκείνοι που έπασχαν από υπέρταση,

υπερλιπιδαιμία, αναπνευστικά νοσήματα και κατάθλιψη. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της ορμόνης GH ανάλογα με τα συνοδά νοσήματα των συμμετεχόντων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανά ομάδα.

Πίνακας 12: Τιμές ορμόνης GH ανάλογα τα συνοδά νοσήματα στο δείγμα και ανά ομάδα

	Σύνολο δείγματος		GH		ΧΑΠ	
	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P
Υπέρταση						
Όχι	0.6 (0.63)	0.382	0.81 (0.85)	0.904	0.46 (0.37)	0.094
Ναι	0.51 (0.57)		0.78 (0.71)		0.32 (0.34)	
Υπερλιπιδαιμία						
Όχι	0.6 (0.66)	0.126	0.8 (0.84)	0.911	0.43 (0.37)	0.144
Ναι	0.43 (0.4)		0.77 (0.38)		0.3 (0.33)	
Αρρυθμία						
Όχι	0.62 (0.65)	0.017	0.87 (0.82)	0.125	0.42 (0.36)	0.134
Ναι	0.34 (0.33)		0.46 (0.28)		0.28 (0.34)	
ΣΝ/ΚΑ						
Όχι	0.6 (0.63)	0.124	0.79 (0.76)	0.980	0.42 (0.4)	0.217
Ναι	0.42 (0.49)		0.78 (0.8)		0.31 (0.28)	
Σακχαρώδης διαβήτης						
Όχι	0.53 (0.59)	0.666	0.74 (0.76)	0.523	0.36 (0.33)	0.760
Ναι	0.58 (0.61)		0.89 (0.77)		0.39 (0.39)	
Θυρεοειδικά νοσήματα						
Όχι	0.54 (0.61)	0.937	0.8 (0.81)	0.856	0.38 (0.36)	0.405
Ναι	0.56 (0.46)		0.75 (0.47)		0.26 (0.26)	
Γαστρεντερικά νοσήματα						
Όχι	0.56 (0.63)	0.539	0.82 (0.79)	0.493	0.37 (0.36)	0.579
Ναι	0.47 (0.39)		0.59 (0.46)		0.43 (0.36)	
Κίρρωση						
Όχι	0.53 (0.57)	0.106	0.76 (0.72)	0.193	0.38 (0.36)	-++
Ναι	1.1 (1.38)		1.48 (1.71)		0.33 (.)	
Αναπνευστικά νοσήματα						
Όχι	0.67 (0.66)	0.005	0.79 (0.74)	0.979	0.45 (0.39)	0.168
Ναι	0.37 (0.43)		0.8 (1.07)		0.33 (0.33)	
Αλλεργία						
Όχι	0.57 (0.6)	0.128	0.85 (0.78)	0.085	0.38 (0.36)	0.384
Ναι	0.21 (0.18)		0.24 (0.2)		0.16 (0.15)	
Κατάθλιψη						
Όχι	0.55 (0.6)	0.822	0.8 (0.78)	0.853	0.37 (0.35)	0.996
Ναι	0.5 (0.42)		0.71 (0.34)		0.37 (0.45)	
Χειρουργική επέμβαση						
Όχι	0.55 (0.61)	0.762	0.82 (0.8)	0.641	0.38 (0.35)	0.679
Ναι	0.51 (0.55)		0.7 (0.64)		0.34 (0.4)	
Άλλα νοσήματα						
Όχι	0.59 (0.66)	0.138	0.91 (0.85)	0.069	0.38 (0.38)	0.615
Ναι	0.4 (0.28)		0.48 (0.3)		0.33 (0.24)	

++δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Στο σύνολο του δείγματος, σημαντικά χαμηλότερες τιμές GH είχαν οι συμμετέχοντες που έπασχαν από αρρυθμία και αναπνευστικά νοσήματα. Ούτε στην ομάδα ελέγχου αλλά ούτε και στην ομάδα των ασθενών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές.

Στον πίνακα 13 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της ορμόνης DHEA ανάλογα με τα συμπτώματα των συμμετεχόντων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανά ομάδα.

Πίνακας 13: Τιμές ορμόνης DHEA ανάλογα τα συνοδά νοσήματα στο δείγμα και ανά ομάδα

	Σύνολο δείγματος		DHEA Ομάδα ελέγχου		ΧΑΠ	
	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P
Βήχας						
Όχι	58.33 (25.1)	0.005	62.68 (24.1)	0.504	36.6 (19.35)	0.750
Ναι	42.88 (25.41)		67.83 (28.74)		34.05 (17.06)	
Συριγμός						
Όχι	58.61 (24.69)	0.001	64.43 (23.11)	0.811	36.75 (17.85)	0.661
Ναι	41.2 (25.02)		66.33 (31.54)		33.9 (17.11)	
Απόχρεμψη						
Όχι	56.87 (23.87)	0.012	62.44 (22.64)	0.463	33.67 (12.53)	0.934
Ναι	43.22 (26.07)		68.09 (29.96)		34.28 (17.53)	

Στο σύνολο του δείγματος, σημαντικά χαμηλότερες τιμές DHEA είχαν οι συμμετέχοντες που είχαν βήχα, συριγμό και απόχρεμψη. Ούτε στην ομάδα ελέγχου αλλά ούτε και στην ομάδα των ασθενών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της ορμόνης DHEA.

Στον πίνακα 14 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της ορμόνης GH ανάλογα με τα συμπτώματα των συμμετεχόντων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανά ομάδα.

Πίνακας 14: Τιμές ορμόνης GH ανάλογα τα συμπτώματα στο δείγμα και ανά ομάδα

	Σύνολο δείγματος		GH Ομάδα ελέγχου		ΧΑΠ	
	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P	Μέση τιμή (SD)	P
Βήχας						
Όχι	0.75 (0.72)	0.029	0.83 (0.74)	0.782	0.36 (0.51)	0.924
Ναι	0.48 (0.53)		0.77 (0.81)		0.37 (0.35)	
Συριγμός						
Όχι	0.67 (0.58)	0.126	0.76 (0.6)	0.623	0.34 (0.42)	0.760
Ναι	0.49 (0.6)		0.87 (1)		0.38 (0.35)	
Απόχρεμψη						
Όχι	0.64 (0.6)	0.293	0.72 (0.63)	0.471	0.32 (0.32)	0.681
Ναι	0.51 (0.59)		0.88 (0.9)		0.38 (0.36)	

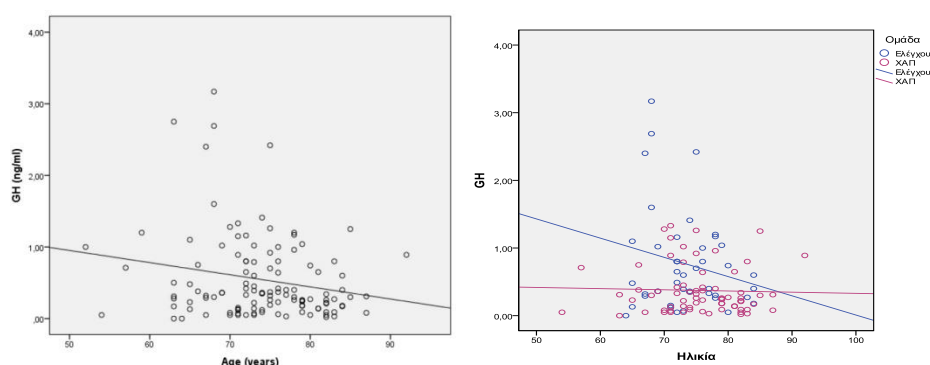
Στο σύνολο του δείγματος, σημαντικά χαμηλότερες τιμές GH είχαν οι συμμετέχοντες που είχαν βήχα. Ούτε στην ομάδα ελέγχου αλλά ούτε και στην ομάδα των ασθενών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της ορμόνης GH (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Σύνδεση DHEA και GH με Δημογραφικούς, δείκτες δύσπνοιας και διαστάσεις ποιότητας ζωής

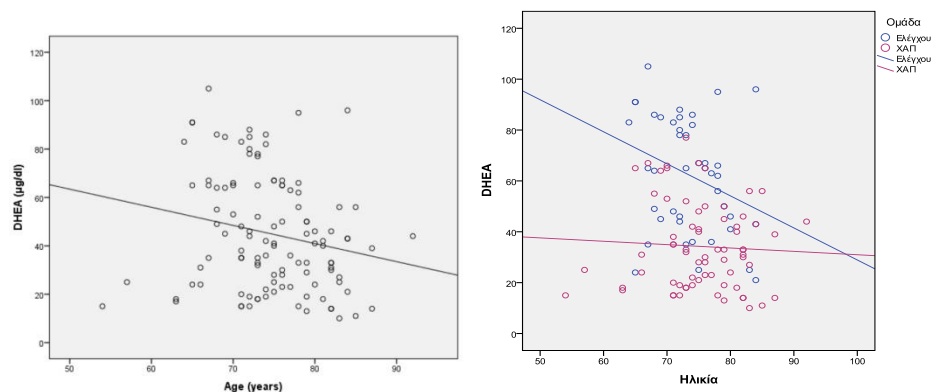
	DHEA		GH	
	M.O. (T.A.)	P	M.O. (T.A.)	P
Φύλο				
Αντρες	45.25 (22.29)	0.407 ⁺⁺	0.53 (0.57)	0.761 ⁺⁺
γυναίκες	49.4 (31.89)		0.57 (0.65)	
Ηλικία, r ⁺	-0.20	0.031	-0.20	0.027
Κάπνισμα				
Όχι	56.5 (31.07)	0.003 ⁺⁺	0.64 (0.58)	0.229 ⁺⁺
Ναι	41.76 (21.63)		0.5 (0.6)	
CAT, r ⁺	-0.48	<0.001	-0.27	0.003
MRC, r ⁺	-0.48	<0.001	-0.26	0.004
CCQ, r ⁺	-0.48	<0.001	-0.28	0.002
CCQ-ΣΥΜΠΤΩΜΑ, r ⁺	-0.49	<0.001	-0.29	0.002

+ Συντελεστής συσχέτισης Pearson. ++ Student's t-test.

Οι εξισώσεις παλινδρόμησης των DHEA και GH με την ηλικία έδειξαν ότι η αύξηση της ηλικίας ενός έτους συσχετίστηκε με μείωση 1.226 μονάδων στο DHEA και 0.032 μονάδες μείωση στη GH. Στην παρούσα μελέτη, η διαφορά στο DHEA μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ομάδων ελέγχου ήταν, κατά μέσο όρο, 30.2 $\mu\text{g} / \text{dL}$, υποδεικνύοντας ότι η βιολογική ηλικία ενός ασθενούς ΧΑΠ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου $30.2 / 1.26 = 24$, δηλαδή, 24 χρόνια μεγαλύτερη από την ηλικία ενός ατόμου ελέγχου της ίδιας ηλικίας. Ομοίως, η διαφορά στην GH μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ομάδων ελέγχου ήταν, κατά μέσο όρο, 0.42 ng / mL , υποδεικνύοντας ότι η βιολογική ηλικία ενός ασθενούς με ΧΑΠ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου $0.42 / 0.032 = 13.1$, δηλαδή, 13.1 χρόνια μεγαλύτερη ενός ατόμου ελέγχου της ίδιας ηλικίας (Σχήμα 8 και Σχήμα 9).

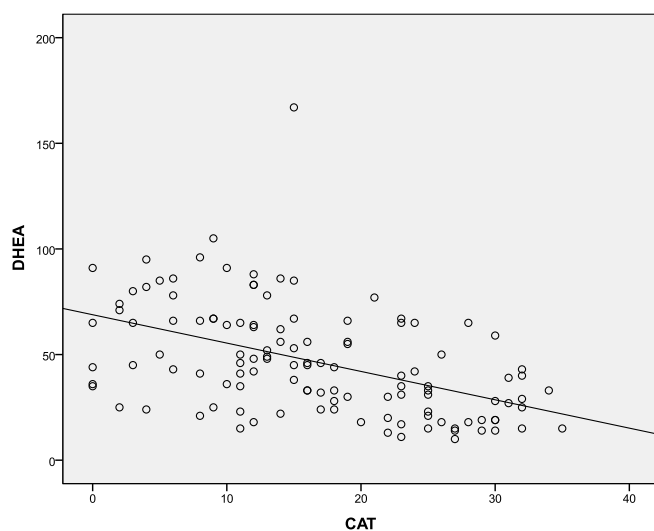


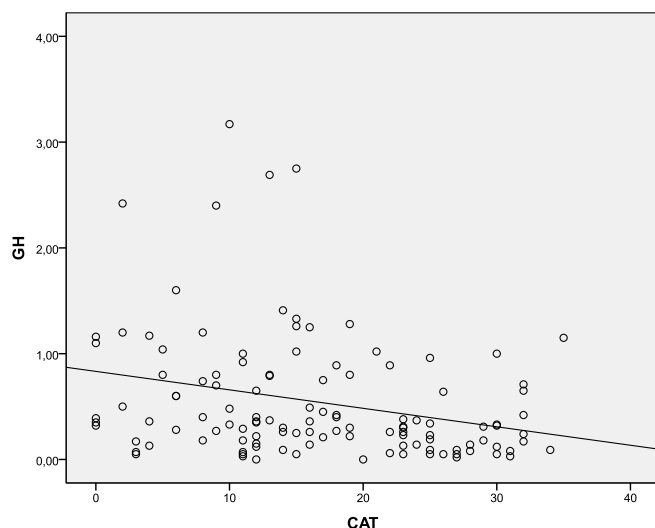
Σχήμα 8: Η GH μειώνεται με την ηλικία



Σχήμα 9: Η DHEA μειώνεται με την ηλικία

Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε με τις DHEA και GH ως εξαρτημένες μεταβλητές. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που καταχωρίστηκαν στο μοντέλο ήταν το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, η CAT και ο ΔΜΣ. Όσον αφορά την DHEA, οι παράγοντες που ήταν σημαντικοί στο μοντέλο παλινδρόμησης ήταν η CAT ($\beta = -1.19 \mu\text{g} / \text{dL}$, $\text{SE} = 0.24$, $p < 0.001$) και η ηλικία ($\beta = -0.61 \mu\text{g} / \text{dL}$, $\text{SE} = 0.30$, $p = 0.032$), υποδεικνύοντας ότι μεγαλύτερα επίπεδα CAT και μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα DHEA. Για GH, οι σημαντικοί παράγοντες ήταν η CAT ($\beta = -0.015 \text{ ng} / \text{mL}$, $\text{SE} = 0.006$, $p = 0.018$) και η ηλικία ($\beta = -0.017 \text{ ng} / \text{mL}$, $\text{SE} = 0.008$, $p = 0.036$), υποδηλώνοντας ότι τα αυξημένα επίπεδα της CAT και η ηλικία συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα GH.





6. Κεφάλαιο:Συμπεράσματα

6.1. Συζήτηση

Στη μελέτη μας, αποκαλύφθηκε η πρόωρη βιολογική γήρανση των ασθενών με ΧΑΠ, όπως εκφράζεται τόσο από την DHEA όσο και από την GH. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη και η αυξητική ορμόνη βρέθηκαν να επηρεάζονται σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που η ΧΑΠ έχει ενοχοποιηθεί για πρόωρη γήρανση, από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η μόνη μελέτη που αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ, DHEA και GH.

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι αλλαγές στο ενδοκρινικό σύστημα σχετίζονται με την ηλικία, ιδιαίτερα με τις ορμόνες του φύλου. Είναι γνωστό ότι υπάρχει σταδιακή μείωση των συγκεντρώσεων τεστοστερόνης στην κυκλοφορία λόγω της γήρανσης (249)(250). Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ορμονών. Εκτιμάται ότι ξεκινώντας από την ηλικία των 35-40 ετών, τα επίπεδα κυκλοφορίας τεστοστερόνης μειώνονται κατά περίπου 1-3% ετησίως (250). Αυτή η συσχέτιση μεταξύ DHEA και ηλικίας επιβεβαιώθηκε επίσης από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Τα επίπεδα δεϋδροεπιανδροστερόνης-S έδειξαν σημαντική μείωση που σχετίζεται με την ηλικία και για τα δύο φύλα. Επιπλέον, το DHEA-S βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με διάφορες παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας, όπως MRC, FEV1% και κορεσμό αίματος O₂. Κατά συνέπεια, όπως ήταν αναμενόμενο, το DHEA-S παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με ΧΑΠ. Επιπλέον,

τα επίπεδα DHEA-S ήταν χαμηλότερα στους καπνιστές σε σύγκριση με αυτά της ομάδας ελέγχου, αλλά σημαντικά υψηλότερα από αυτά των ασθενών με ΧΑΠ, στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης είναι υψηλότερα στην νεανική ηλικία, που αντιστοιχεί στην περίοδο της ταχείας σωματικής ανάπτυξης (207). Αρχίζουν να μειώνονται αμέσως μετά την επίτευξη του μεγέθους του σώματος των ενηλίκων και την ολοκλήρωση της φυσικής και αναπαραγωγικής ωρίμανσης. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα της GH στο πλάσμα είναι σημαντικά χαμηλότερα στους ηλικιωμένους (198). Αυτή η συσχέτιση επιβεβαιώθηκε επίσης στην παρούσα μελέτη, με GH να δείχνει σημαντικά αρνητική συσχέτιση με την ηλικία.

Επιπλέον, το GH όπως το DHEA-S συσχετίστηκε σημαντικά με διάφορες πνευμονικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων των FEV1%, FVC, CAT βαθμολογία και O₂ κορεσμού. Σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα GH αποκαλύφθηκαν επίσης σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στις ορμόνες του φύλου και στην αυξητική ορμόνη. Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει ισχυρές ενδείξεις ότι η τεστοστερόνη, τα οιστρογόνα, το DHEAS και η αυξητική ορμόνη IGF-1 συνδέονται με τον κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας και φυσικής αδυναμίας (251).

Το DHEAS χρησιμοποιήθηκε ως ενδοκρινικός δείκτης γήρανσης σε μελέτες περιορισμού θερμίδων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα τη γήρανση σε ζώα (252).

Άλλοι δείκτες έχουν επίσης προταθεί για την αξιολόγηση της βιολογικής ηλικίας, όπως η τελομερή, η έκφραση επιγενετικών αλλοιώσεων όπως οι πρωτεΐνες επιδιόρθωσης DNA (Ku70 / 80 και TERF2) και οι δείκτες κυτταρικής γήρανσης (σελ. 16/21), και τα μόρια αντιγήρανσης (sirtruin 1, σύνολο (T) και διαλυτό (S) klotho) (253). Είναι ενδιαφέρον ότι το μήκος τελομερών ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα ΧΑΠ σε σύγκριση με αυτό στην ομάδα ελέγχου παρόλο που πραγματοποιήθηκαν πολλές διορθώσεις. Αυτό δείχνει ότι η ΧΑΠ μπορεί να χρησιμεύσει ως μοντέλο για επιταχυνόμενη βιολογική γήρανση από αυτόν τον δείκτη, όπως προτείνεται (254)(255). Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η διαφορά στο μήκος των τελομερών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 300 bp, υποδεικνύοντας ότι η βιολογική

ηλικία ενός ασθενούς ΧΑΠ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου $300/40 = 7,5$ χρόνια μεγαλύτερη από εκείνη ενός υποκειμένου ελέγχου του ίδια ηλικία.

Μια άλλη θεωρία γήρανσης για τη ΧΑΠ επικεντρώνεται στη συμμετοχή του sirtuin (SIRT1) στη ρύθμιση της φλεγμονής και της πρόωρης γήρανσης, όλα τα κρίσιμα χαρακτηριστικά των φαινοτύπων της ΧΑΠ. Τα ευρήματα συνέβαλαν στην υπόθεση ότι η ΧΑΠ μπορεί να θεωρηθεί ασθένεια επιταχυνόμενης γήρανσης και υπογραμμίζει το δυναμικό του SIRT1 ως έγκυρου θεραπευτικού στόχου για τη θεραπεία αναπνευστικών διαταραχών που μοιράζονται χρόνια φλεγμονή (256).

Οι Ito et al (2012), στην ανάλυσή τους σχετικά με τους μηχανισμούς γήρανσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΧΑΠ είναι μία από τις πιο διαδεδομένες χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες στους παγκόσμιους πληθυσμούς. Οι αναπηρίες που σχετίζονται με τη ΧΑΠ θα πρέπει να απαιτούν επείγουσα ευαισθητοποίηση από κυβερνήσεις, γιατρούς και επιστήμονες και θα πρέπει να εξεταστεί μια νέα στρατηγική θεραπείας, καθώς οι τρέχουσες θεραπείες δεν είναι χρήσιμες για τη διακοπή της εξέλιξης της ΧΑΠ. Ο ρόλος της επιταχυνόμενης γήρανσης στην εξέλιξη της ΧΑΠ υποστηρίζεται έντονα από αρκετές πρόσφατες μελέτες. Η θεραπεία με γηροπροστασία ή αντιγήρανση είναι μια νέα και ελκυστική στρατηγική για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία ή για την αύξηση της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων ασθενών. Για το σκοπό αυτό, τα γηροπροστατευτικά δεν χρησιμοποιούνται για την παράταση της διάρκειας ζωής, αλλά για την πρόληψη της πρόωρης γήρανσης των πνευμόνων (257).

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε ότι το 36% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών ήταν ήδη Στάδιο II και 26% Στάδιο III, το οποίο υποστηρίζεται από προηγούμενες μελέτες στην Ελλάδα (258). Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι, η ΧΑΠ μπορεί να είναι άμεσα υπεύθυνη για την επιταχυνόμενη γήρανση, με όλα τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα, αντί να είναι συνέπεια της γήρανσης (259).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, η λειτουργική απόδοση και η γνωστική κατάσταση συγκρίθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ διαφορετικών ηλικιών. Σημαντικές μειώσεις της λειτουργικής ικανότητας, γνωστική εκτίμηση και μυϊκή δύναμη κάτω άκρων, καθώς και αυξημένοι φλεγμονώδεις δείκτες, παρατηρήθηκαν στην ηλικιωμένη ομάδα (260).

Τα τελευταία 50 χρόνια (261), έχουν γίνει προσπάθειες για την ανάπτυξη δεικτών γήρανσης, αλλά η πολυπλοκότητα του φαινοτύπου γήρανσης οδηγεί σε εννοιολογικές και πρακτικές δυσκολίες. Πέρα από τις προηγούμενες προσπάθειες

(262), επί του παρόντος δεν υπάρχει αποδεκτός ορισμός των βιοδεικτών γήρανσης ή κριτήρια για την επιλογή τους, ο οποίος είχε ως αποτέλεσμα την έλλειψη επικυρωμένων εργαλείων για την αξιολόγηση της υγιούς γήρανσης.

Τόσο το DHEA-S όσο και το GH επιλέχθηκαν μεταξύ καθιερωμένων δεικτών, με στοιχεία που υποστηρίζουν μια ισχυρή συσχέτιση με τους φαινοτύπους γήρανσης. Είναι οικονομικά αποδοτικές και πρακτικές για χρήση σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας, ή ακόμη και στην εφαρμογή καθημερινής πρακτικής.

Για ορισμένους βιολογικούς δείκτες, η σχέση με τη γήρανση φαίνεται να είναι μη γραμμική. Για παράδειγμα, τόσο το υψηλό όσο και το χαμηλό IGF-1 σχετίζονται με μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας. Το DHEA-S μειώνεται με την ηλικία από την τρίτη δεκαετία και το χαμηλό DHEA-S σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένα άτομα με ταυτόχρονη αδυναμία. Μελέτες αντικατάστασης ορμονών προτείνουν τη χρήση τόσο για την τεστοστερόνη όσο και για τα οιστρογόνα και διατρέχουν κίνδυνο σωματικής αδυναμίας και υγείας των οστών

Η παρούσα μελέτη αποκάλυψε ότι η χρήση βιολογικών δεικτών που χρησιμοποιούνται συνήθως σε μια σειρά ρυθμίσεων, όπως η DHEA και η GH, θα μπορούσε να παράσχει πολύτιμα δεδομένα για τη διάκριση μεταξύ της υγιούς και της πρόωρης γήρανσης των ασθενών με ΧΑΠ.

Απαιτούνται συγκεκριμένες ενδείξεις για την ενίσχυση της κατανόησης των σχέσεων μεταξύ κορτιζόλης, DHEAS, αναλογίας DHEA-S, λιποκινών (αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, γκρελίνη), σωματοστατίνης με γήρανση, αδυναμία και θνησιμότητα (251).

Η συνολική τρέχουσα γνώση σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς της γήρανσης των πνευμόνων είναι περιορισμένη. Μελέτες, όπως αυτές της de Vries, είναι σημαντικές εάν θέλουμε να κατανοήσουμε πώς θα μπορούσαν να ελαχιστοποιηθούν οι μηχανισμοί μοριακής γήρανσης για να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες όπως η ΧΑΠ (263). Οι Keenetal (2017), Στην έρευνά τους σχετικά με τους βιοδείκτες, πρόβλεψη παροξύνσεων στη ΧΑΠ, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε κακή αναπαραγωγιμότητα συγκεκριμένων βιοδεικτών(264).

6.2. Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη περιορίζεται από τον σχεδιασμό της ως μελέτη διατομής. Ωστόσο, τα τρέχοντα ευρήματα είναι σημαντικά, αποκαλύπτοντας μια νέα προσιτή πορεία στην προσέγγιση της πρόωρης γήρανσης σε ασθενείς με ΧΑΠ. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για την επαλήθευση αυτών των ευρημάτων. Παρόλο που 507 άτομα παρακολούθησαν το πρόγραμμα σπироμέτρησης, μόνο 119 συμμετέχοντες ήταν τελικά επιλέξιμοι. Είναι πιθανό ένας μεγαλύτερος αριθμός να καθορίζει καλύτερα τις παρατηρούμενες διαφορές στις δύο μετρούμενες ορμόνες. Ωστόσο, ο πραγματικός αριθμός των επιλέξιμων συμμετεχόντων αποδείχθηκε επαρκής για να αποκαλύψει σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και της ομάδας ελέγχου. Η αρχική ηλικία των συμμετεχόντων θα πρέπει επίσης να είναι χαμηλότερη σε μελλοντικά έργα. Αυτό θα επέτρεπε μια χαμηλότερη αρχική χρονολογική και βιολογική ηλικία ασθενών με ΧΑΠ προκειμένου να υποστηρίξει έναν πιθανό σχεδιασμό. Περισσότεροι βιοδείκτες που σχετίζονται με την ηλικία θα μπορούσαν επίσης να υπολογιστούν σύμφωνα με σωματομετρικά χαρακτηριστικά, ορμόνες, φλεγμονώδεις δείκτες και, σε μοριακό επίπεδο, sirtruins, τελομερή και γονίδια.

6.3. Συμπεράσματα

Συνοπτικά, τα ευρήματά μας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα DHEA-S και GH. Λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση αυτών των δύο ορμονών ως βιολογικών δεικτών ηλικίας, με βάση τα τρέχοντα ευρήματα, προτείνεται ότι ένας ασθενής ΧΑΠ είναι 24 ετών μεγαλύτερος όσον αφορά την DHEA και 13 ετών μεγαλύτερος σε σχέση με την GH. Αυτό είναι ένα εξαιρετικό εύρημα σχετικά με το βαθμό στον οποίο η ΧΑΠ επηρεάζει την πρόωρη γήρανση. Επιπλέον, απαιτείται επιπλέον έρευνα για να αποκαλυφθούν ακριβείς βιοδείκτες γήρανσης που μπορούν εύκολα να εκτιμηθούν.

Αναφορές

1. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, Wouters, EFM. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15076). 2015, <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.76>.
2. WHO. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Geneva : World Health Organization, 2017. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
3. MacNee, W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *MacNee W. (2005). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 258–291. 2005, <https://doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>.
4. Global Initiative for COPD. *Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management and Prevention*. s.l. : Global Initiative for COPD. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>, 2017.
5. Gundry S. COPD 1: pathophysiology, diagnosis and prognosis. *Nursing Times*, 116(4). 2019, pp. 27-30.
6. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 21, 347-360. 2003.
7. Similowski T, Agusti AG, MacNee W, Schönhofer, B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *The European Respiratory Journal*, 27(2), 390-396. 2006.
8. Bousquet J, Khaltaev N. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases, a comprehensive approach*. Geneva : World Health Organization, 2007.
9. Roisin RR, Vestbo J. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*. s.l. : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2013. Available at: <https://goldcopd.org/>.
10. Brandsma C-A, de Vries M, Costa R, Woldhuis RR, Königshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *European Respiratory Review*, 26. 2017.
11. Agh T, Meszaros A. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [book auth.] KC Ong. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Current Concepts and Practice*. Shangha : InTech, 2012.
12. Brode SK, Ling SC, Chapman KR. . Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. *CMAJ*, 184(12), 1365-1371. 2012.
13. Prasad, B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 10(1). 2020.

14. Alexopoulos, E.C., Mali, F., Mitsiki, E., Bania, E.G., Varounis, C., & Gourgoulisanis, K. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study. *International Journal of COPD*, 10(1), 2665. 2015.
15. Coccia CB, Palkowski GH, Schweitzer B, Motschi T, Ntusi NA. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *South African Medical Journal*, 106(1). 2016, pp. 32-36.
16. Vestbo J. Clinical Assessment of COPD. [book auth.] N A Hanania and A Sharafkhaneh. *COPD: A Guide to Diagnosis and Clinical Management, Respiratory Medicine*. s.l. : Springer Science+Business Media, 2011.
17. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet*, 372(9643). 2008, pp. 1088-99.
18. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Inhaled corticosteroids for chrInternational journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13. 2018, pp. 2587-2601.
19. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*, 350(10). 2004, pp. 1005-12.
20. Gosselink R. Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Journal of Rehabilitation Research and Development* 40(5 Suppl 2). 2003, pp. 25-33.
21. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(1). 1997, pp. 109-15.
22. Cotes JE, Chinn DJ. MRC questionnaire (MRCQ) on respiratory symptoms. *Occupational Medicine*, 57. 2007.
23. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indices. *Chest*, 85(6). 1984, pp. 751-8.
24. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *European Respiratory Journal*, 47(6). 2016, pp. 1861-4.
25. Calverley PM. Cough in chronic obstructive pulmonary disease: is it important and what are the effects of treatment? *Cough*, 9. 2013.
26. Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax*, 61. 2006, pp. 86-88.
27. Kulinik ST, Macbean V, Birring SS, Moxham j, . Accuracy of portable devices in measuring peak cough flow. *Physiological Measurement*, 36(2). 2015.
28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive

- pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 59(Suppl 1). 2004, pp. 1-232.
29. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, Peters JB, Burtin C, Meertens-Kerris Y, Coors A, Muris JWM, Sprangers MAG, Wouters EFM, Vercoulen JH, Spruit MA. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open*, 8(4). 2018, p. e021745.
 30. Felker B, Bush KR, Harel O, Shofer JB, Shores MM, Au DH. . Added Burden of Mental Disorders on Health Status Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 12(4). 2010.
 31. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Respiratory Monitoring*, 11. 2006, pp. 41-70.
 32. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P. Body mass, fat free body mass and prognosis in COPD patients from a random population sample. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(1). 2006, σσ. 79-83.
 33. Wu Z, Yang D, Ge Z, Yan M, Wu N, Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *Journal of Thoracic Disease*, 10(8). 2018, pp. 5086-99.
 34. Cukic V. The Changes of Arterial Blood Gases in COPD During Four-year Period. *Medical Archives*, 68(1). 2014, pp. 14-18.
 35. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62(2). 2007, pp. 115-120.
 36. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'yachkova Y, Paré PD, Sciurba FC, Hogg JC. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(3). 1999, pp. 851-6.
 37. Balkissoon R. The Journal Club: Computed Tomography and COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*, 4(4). 2017, pp. 325-30.
 38. Rojas M, Meiners S, Le Saux CJ. *Molecular Aspects of Aging: Understanding Lung Aging*. Hoboken : John Wiley & Sons Inc, 2014.
 39. Miller MR. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31(5). 2010, pp. 521-527.
 40. Gilleooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax*, 48. 1993, pp. 39-43.
 41. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *European Respiratory Journal*, 13. 1999, pp. 197-205.
 42. MacNee W. Is chronic obstructive pulmonary disease an accelerated aging disease? *Annals of the American Thoracic Society*, 13 (Suppl 5). 2016, pp. S429-S437.
 43. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*, 153. 2013, pp. 1194-1217.

44. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908. 2000, pp. 244-54.
45. Boe DM, Boule LA, Kovacs EJ. Innate immune responses in the ageing lung. *Clinical and Experimental Immunology*, 187(1). pp. 16-25.
46. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clinical Interventions in Aging*, 8. 2013, pp. 1489-96.
47. Bailey KL, Bonasera SJ, Wilderdyke M, Hanisch BW, Pavlik JA, DeVasure J, Robinson JE, Sisson JH, Wyatt TA. Aging causes a slowing in ciliary beat frequency, mediated by PKCepsilon. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 306(6). 2014, pp. L584–L589.
48. Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest*, 101(3). 1992, pp. 793-99.
49. Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. *Chest*, 101(3). 1992, pp. 800-809.
50. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*, 135. 2009, pp. 173-180.
51. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120. 2005, pp. 437-447.
52. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Archivos de Bronconeumologia*, 48(3). 2012, pp. 86-98.
53. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, O'Donnell WJ, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer S, Wain J, Speizer FE. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(6 Pt 1). 1998, pp. 1770-8.
54. Santos S, Marin A, Serra-Batlles J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Miravittles M. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11. 2016, pp. 515-25.
55. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, Weir CJ, Fischbacher CM, McAllister D, Wild SH, Hewitt N, Hardie RM. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open*, 6(1). 2016.
56. Comfort, A. *Ageing: The Biology of Senescence*. London : Routledge & Kegan Paul, 1964.
57. Hayflick L. *How and why we age*. New York : Ballantine Books, 1994.
58. Holliday R. *Understanding Aging*. Cambridge : Cambridge University Press, 1996.

59. Troen BR. The biology of aging. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 70(1). 2003, pp. 3-22.
60. AFAR. *Infoaging Guide to Theories of Aging*. New York : American Federation for Aging Research, 2016.
61. Kirkwood TBL, Rose MR. Evolution of Senescence: Late Survival Sacrificed for Reproduction. *Philosophical Transactions of The Royal Society B Biological Sciences*, 332(1262). 1991, pp. 15-24.
62. Kirwood TB. Understading the odd science of aging. *Cell*, 120(4). 2005, pp. 437-47.
63. Kirwood T. Repair and its evolution: Survival versus reproduction. [συγγρ. βιβλίου] CR Townsend και P Calow. *Psysiological ecology: An evolutionary approach to resource use*. Oxford : BlackwellScientific, 1981, σσ. 165-89.
64. Hayflick L. The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. *Experimental Cell Research*, 37(3). 1965, pp. 614-36.
65. —. The cell biology of aging. *Clinical Geriatric Medicine*, 1(1). 1985, pp. 15-27.
66. Goldstein, S. Aging in vitro: Growth of cultured cells from the Galapagos tortoise. *Experimental Cell Reasearch*, 83 (2). 1974, pp. 297-302.
67. Röhme, D. Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(8). 1981, pp. 5009-13.
68. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*, 6(3). 1975, pp. 331-43.
69. Mueller SN, Rosen EM, Levine EM. Cellular senescence in a cloned strain of bovine fetal aortic endothelial cells. *Science*, 207(4433). 1980, pp. 889-91.
70. Volicer L, West CD, Chase AR, Greene L. Beta-adrenergic receptor sensitivity in cultured vascular smooth muscle cells: Effect of age and of dietary restriction. *Mechanism of Aging and Development*, 21(3-4). 1983, pp. 283-293.
71. Evans CH, Georgescu HI. Observations on the senescence of cells derived from articular cartilage. *Mechanisms of ageing and development*, 22(2). 1983, pp. 179-91.
72. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345. 1990, pp. 458-60.
73. Singhal RP, Mays-Hoopers LL, Eichhorn GL. DNA methylation in aging of mice. *Mechanisms of ageing and development*, 41(3). 1987, pp. 199-210.
74. Wilson VL, Jones PA. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*, 220(4601). 1983, pp. 1055-7.
75. Meyne J, Ratliff RL, Moyzis RK. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(18). 1989, pp. 7049-53.

76. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *Journal of Theoretical Biology*, 41(1). 1973, pp. 181-90.
77. Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(1). 2005, pp. 51-8.
78. Kipling D. Telomeres, replicative senescence and human ageing. *Maturitas*, 38(1). 2001, pp. 25-37.
79. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43(2Pt1). 1985, pp. 405-13.
80. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, Harley CB, Cech TR. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science*, 277(5328). 1997, pp. 955-9.
81. Martín-Rivera L, Herrera E, Albar JP, Blasco MA. Expression of mouse telomerase catalytic subunit in embryos and adult tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(18). 1998, σσ. 10471-6.
82. Slack A, Cervoni N, Pinard M, Szyf M. Feedback regulation of DNA methyltransferase gene expression by methylation. *European Journal of Biochemistry*, 264(1). 1999, pp. 191-9.
83. Kim JY, Tavaré S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 102(49). 2005, pp. 17739-44.
84. Kirkwood T. Repair and its evolution: Survival versus reproduction. [book auth.] CR Townsend and P Calow. *Physiological ecology: An evolutionary approach to resource use*. s.l. : Blackwell Scientific, 1981, pp. 165-89.
85. Szilard L. On the Nature of the Aging Process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 45(1). 1959, pp. 30-45.
86. Dollé ME, Vijg J. Genome dynamics in aging mice. *Genome Research*, 12(11). 2002, pp. 1732-8.
87. Esposito D, Fassina G, Szabo P, De Angelis P, Rodgers L, Weksler M, Siniscalco M. Chromosomes of older humans are more prone to aminopterin-induced breakage. *Esposito, D., Fassina, G., Szabo, P., DProceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(4). 1989, pp. 1302-6.
88. Cortopassi GA, Wang E. There is substantial agreement among interspecies estimates of DNA repair activity. *Mechanism of Aging and Development*, 91(3). 1996, pp. 211-218.
89. Polyukhov AM, Kobsar IV, Grebelnik VI, Voitenko VP. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? *Experimental Gerontology*, 35(1). 2000, pp. 105-15.
90. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, Morrow JD, Van Remmen H, Sedivy JM, Yamasoba T, Tanokura M, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 481-4. 2005, pp. 481-4.

91. Sohal RS. The Rate of Living Theory: A Contemporary Interpretation. [book auth.] K-G Collatz and RS Sohal. *Insect Aging*. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986, pp. 23-44.
92. Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicologic Pathology*, 24(6). 1996, pp. 742-5.
93. Wolf G. Calorie restriction increases life span: a molecular mechanism. *Nutrition Reviews*, 64(2 pt 1). 2006, pp. 89-92.
94. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 299(5606). 2003, pp. 572-4.
95. Klebanov S, Astle CM, Roderick TH, Flurkey K, Archer JR, Chen J, Harrison DE. Maximum life spans in mice are extended by wild strain alleles. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 226(9). 2001, pp. 854-9.
96. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3). 1956, pp. 298-300.
97. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB Journal*, 14(2). 2000, pp. 312-8.
98. Barja G. Endogenous oxidative stress: relationship to aging, longevity and caloric restriction. *Aging Research Reviews*, 1(3). 2002, pp. 397-411.
99. Gredilla R, Barja G. Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology*, 146(9). 2005, pp. 3713-7.
100. Schriener SE, Ogburn CE, Smith AC, Newcomb TG, Ladiges WC, Dolle ME, Vijg J, Fukuchi K, Martin GM. Levels of DNA damage are unaltered in mice overexpressing human catalase in nuclei. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(7). 2000, pp. 664-73.
101. *Aging and the Alteration of Enzymes: a Review*. M, Rothstein. 1975, Mech Ageing Dev., 4(5-6), σσ. pp.325-38.
102. A, Weismann. *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*. Oxford : Clarendon Press, 1891.
103. Hamilton WD. The Moulding of Senescence by Natural Selection. *Journal of Theoretical Biology*, 12(1). 1966, pp. 12-45.
104. *Evolution of Late -Life Mortality in Drosophila Melanogaster*. Rose MR, Drapeau MD, Yazdi PG, Shah KH, Moise DB, Thakar RR, Rauser CL, Mueller LD. 10, Oct 2002, Evolution, Τόμ. 56, σσ. pp.1982-91.
105. Austad ST. The Adaptable Opossum. *Scientific American*, 2. 1988, Vol. 258, 2, pp. 98-105.
106. Kirkwood TB, Austad SN. Why Do We Age? *Nature*, 408(6809). Nov 2000, pp. 233-8.
107. Johnson TE. A Personal Retrospective on the Genetics of Aging. *Biogerontology*, 3. May 2002, pp. 7-12.
108. TBL, Kirkwood TBL. Evolution of Ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(7). Apr 2002, pp. 737-45.

109. Kirkwood TB, Holliday R. The Evolution of Ageing and Longevity. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 205(1161). Sep 21, 1979, pp. 531-46.
110. Sohal RS, Ku HH, Agarwal S. Biochemical Correlates of Longevity in Two Closely Related Rodent Species. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 196 (1). Oct 15, 1993, pp. 7-11.
111. Sell DR, Lane MA, Johnson WA, Masoro EJ, Mock OB, Reiser KM. Fogarty JF, Cutler RG, Ingram DK, Roth GS, Monnier VM. Longevity and the Genetic Determination of Collagen Glycoxidation Kinetics in Mammalian Senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(1). Jan 9, 1996, pp. 485-90.
112. Campisi J. Senescent Cell, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors. *Cell Journal*, 120(4). Feb 25, 2005, pp. 513-22.
113. Gilchrest BA, Bohr VA. Aging Processes, DNA Damage, and Repair. *The FASEB Journal*, 11. Apr 1997.
114. Jazwinski SM. New Clues to Old Yeast. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(9). Jul 15, 2001, pp. 865-82.
115. Gershon H, Gershon D. The budding yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, as a model for aging research: a critical review. *Mechanism of Ageing and Development*, 120(1-3). 2000.
116. Martin GM, Austad Sn, Johnson TE. Genetic Analysis of Ageing: Role of Oxidative Damage and Environmental Stresses. *Nature Genetics*, 13(1). 1996, pp. 25-34.
117. Perls T, Levenson R, Regan M, Puca A. What Does It Take to Live to 100? *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(2-3). 2002, pp. 231-42.
118. Mondello C, Petropoulou C, Monti D, Gonow ES, Franceschi C, Nuzzo F. Telomere Length in Fibroblasts and Blood Cells from Healthy Centenarians. *Experimental Cell Research*, 248(1). 1999, pp. 234-42.
119. Gonos ES. Genetics of Aging: Lessons from Centenarians. *Experimental Gerontology*, 35(1). Feb 2000, pp. 15-21.
120. Martin GM, Oshima J. Lessons from Human Progeroid Syndromes. *Nature*, 408(6809). 2000, pp. 263-6.
121. Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, Oshima J, Loeb LA. The Werner Syndrome Protein is a DNA Helicase. *Nature Genetics*, 17(1). 1997, pp. 100-3.
122. Chang S, Multani AS, Cabrera NG, Naylor L, Laud P, Lombard D, Pathak S, Guarente L, DePinho RA. Essential Role of Limiting Telomeres in the Pathogenesis of Werner Syndrome. *Nature Genetics*, 36(8). 2004, pp. 877-82.
123. Salk D, Bryant E, Au K, Hoehn H, Martin GM. Systematic Growth Studies, Cocultivation, and Cell Hybridization Studies of Werner Syndrome Cultured Skin Fibroblasts. *Human Genetics*, 58(3). 1981, pp. 310-6.
124. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, Erdos MR, Robbins CM, Moses TY, Berglund P, Dutra A, Pak E, Durkin S, Csoka AB, Boehnke M, Glover TW, Collins FS. Recurrent De Novo Point Mutations in Lamin A

- Cause Hutchinson - Gilford Progeria Syndrome. *Nature Research*, 423(6937). May 2003, pp. 293-8.
125. Bayreuther K, Rodemann HP, Francz PI, Maier K. Differentiation of Fibroblast Stem Cells. *Journal of Cell Science. Supplement*, 10. 1988, pp. 115-30.
 126. Bayreuther K, Rodemann HP, Hommel R, Dittmann K, Albiez M, Francz PI. Human Skin Fibroblasts in Vitro Differentiate Along a Terminal Cell Lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, . 1988, 85(14), pp. 5112-5113.
 127. Cristofalo VJ, Volker C, Francis MK, Tresini M. Age - Dependent Modifications of Gene Expression in Human Fibroblasts. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 8(1). 1998, pp. 43-80.
 128. Dumont P, Burton M, Chen QM, Gonos ES, Fripiat C, Mazarati JB, Eliaers F, Remacle J, Toussaint O. Induction of Replicative Senescence Biomarkers by Sublethal Oxidative Stresses in Normal Human Fibroblast. *Free Radical Biology & Medicine Journal*, 28(3). 2000, pp. 361-73.
 129. Kumazaki T, Robetorye RS, Robetorye SC, Smith JR. Fibronectin Expression Increases During in Vitro Cellular Senescence: Correlation with Increased Cell Area. *Experimental Cell Research*, 195(1). 1991, pp. 13-9.
 130. Gillet CE, Barnes DM. The Molecular Basis of Cell Cycle and Growth Control. *Molecular Pathology*, 53(6). 2000, pp. 337-337.
 131. Matsumura T. Multinucleation and Polyploidization of Aging Human Cells in Culture. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 129. 1980, pp. 31-8.
 132. Liu VW, Zhang C, Nagley P. Mutations in Mitochondrial DNA Accumulate Differentially in Three Different Human Tissues During Ageing. *Nucleic Acids Research*, 26(5). 1998, pp. 1268-75.
 133. Fargnoli J, Kunisada T, Fornace Jr AJ, Schneider EL, Holbrook NJ. Decreased Expression of Heat Shock Protein 70mRNA and Protein After Heat Treatment in Cells of Aged Rats. *PNAS*, 87(2). 1990, pp. 846-850.
 134. Toussaint O, Dumont P, Dierick JF, Pascal T, Fripiat C, Chainiaux F, Sluse F, Eliaers F, Remacle J. Stress-induced premature senescence. Essence of life, evolution, stress, and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908. 2000, pp. 85-98.
 135. Chen Q, Fischer A, Reagan JD, Yan LJ, Ames BN. Oxidative DNA Damage and Senescence of Human Diploid Fibroblast Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(10). 1995, pp. 4337-4341.
 136. Horikoshi T, Balin AK, Carter DM. Effects of Oxygen Tension on the Growth and Pigmentation of Normal Human Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 96(6). 1991, pp. 841-4.
 137. Von Zglinicki T, Saretzki G, Docke W, Lotze C. Mild Hyperoxia Shortens Telomeres and Inhibits Proliferation of Fibroblasts: a Model for Senescence? *Experimental Cell Research*, 220(1). 1995, pp. 186-93.
 138. Toussaint O, Royer V, Salmon M, Remacle J. Stress-induced premature senescence and tissue ageing. *Biochemical Pharmacology*, 64(5-6). 2002, pp. 1007-9.

139. Rodemann HP, Bayreuther K, Pfliderer G. The Differentiation of Normal and Transformed Human Fibroblasts in Vitro Is Influenced by Electromagnetic Fields. *Experimental Cell Research*, 182(2). 1989, pp. 610-21.
140. Chen Q, Ames BN. Senescence -Like Growth Arrest Induced by Hydrogen Peroxide in Human Diploid Fibroblast F65 Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10). May 10, 1994, pp. 4130-4134.
141. Chen QM, Bartholomew JC, Campisi J, Acosta M, Reagan JD, Ames BN. Molecular analysis of H₂O₂-induced Molecular Analysis of H₂O₂-Induced Senescent-Like Growth Arrest in Normal Human Fibroblasts: p53 and Rb Control G1 Arrest but not Cell Replication. *Biochemical Journal*, 332(Pt 1). 1998, pp. 43-50.
142. Zhao W, Feng H, Sun W, Liu K, Lu JJ, Chen X. Tert-butyl hydroperoxide (t-BHP) induced apoptosis and necroptosis in endothelial cells: Roles of NOX4 and mitochondrion. *Redox Biology*, 11. 2017, pp. 524-534.
143. Toussaint O, Dumont P, Rémacle J, Dierick JF, Pascal T, Frépiat C, Magalhães JP, Zdanov S, Chainiaux F. Stress-Induced Premature Senescence or Stress-Induced Senescence-Like Phenotype: One in Vivo Reality, Two Possible Definitions? *Scientific World Journal*, 2. 2002, pp. 230-47.
144. Blackburn E. Switching and Signaling at the Telomere. *Cell*, 106(6). 2001, pp. 661-673.
145. De Lange T. Protection of Mammalian Telomeres. *Oncogene*, 21(4). 2002, pp. 532-40.
146. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene Expression Profile of Aging and its Retardation by Caloric Restriction. *Science (New York, N.Y.)*, 285 (5432). 1999, pp. 1390-3.
147. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, Schultz PG. Mitotic Misregulation and Human Aging. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5462). 2000, pp. 2486-92.
148. Shay JW, Pereira-Smith OM, Wright WE. A Role for Both RB and p53 in the Regulation of Human Cellular Senescence. *Experimental Cell Research*, 196(1). pp. 33-9.
149. Hara E, Smith R, Parry D, Tahara H, Stone S, Peters G. Regulation of p16CDKN2 Expression and its Implications for Cell Immortalization and Senescence. *Molecular and Cellular Biology*, 16(3). 1996, pp. 859-67.
150. Brown JP, Wei W, Sedivy JM. Bypass of Senescence after Disruption of p21CIP1/WAF1 Gene in Normal Diploid Human Fibroblasts. *Science (New York, N.Y.)*, 277(5327). 1997, pp. 831-4.
151. Garkavtsev I, Riabowol K. Extension of the replicatExtension of the Replicative Life Span of Human Diploid Fibroblasts by Inhibition of the p33ING1 Candidate Tumor Suppressor. *Molecular and Cellular Biology*, 17(4). 1997, pp. 14-9.
152. Guo XE, Ngo B, Modrek AS, Lee WH. Targeting Tumor Suppressor Networks for Cancer Therapeutics. *Current Drug Targets*, 15(1). 2014.
153. Martin M, el Nabout R, Lafuma C, Crechet F, Remy J. Fibronectin and Collagen Gene Expression During in Vitro Ageing of Pig Skin Fibroblasts. *Experimental Cell Research*. 1990, 191(1), pp. 8-13.

154. Kasinathan P, Knott JG, Moreira PN, Burnside AS, Jerry DJ, Robl JM. Effect of Fibroblast Donor Cell Age and Cell Cycle on Development of Bovine Nuclear Transfer Embryos In Vitro. *Biology of Reproduction*, 64(5). 2001, pp. 1487-93.
155. Trougakos IP, Saridaki A, Panayotou G, Gonos ES. Identification of Differentially Expressed Proteins in Senescent Human Embryonic Fibroblasts. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(1). 2006, pp. 88-92.
156. Cournil A, Kirkwood TB. If You Would Live Long, Choose Your Parents Well. *Trends in Genetics*, 17(5). 2001, pp. 233-5.
157. Jazwinski SM. Longevity, Genes, and Ageing. *Science (New York, N.Y.)*, 273(5271). 1996, pp. 54-9.
158. Hamet P, Tremblay J. Genes of Aging. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 52(10 Suppl 2). 2003, pp. 5-9.
159. Warner HR. Longevity Genes: from Primitive Organisms to Humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(2). 2005, pp. 235-42.
160. Petropoulou C, Chondrogianni N, Simões D, Agiostratidou G, Drosopoulos N, Kotsota V, Gonos ES. Aging and Longevity. A Paradigm of Complementation Between Homeostatic Mechanisms and Genetic Control? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908. 2000, pp. 133-42.
161. Harman D. Aging: a Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3). 1956, pp. 298-300.
162. Allen RG, Tresini M, Keogh BP, Doggett DL, Cristofalo VJ. Differences in electron transport Differences in Electron Transport Potential, Antioxidant Defenses, and Oxidant Generation in Young and Senescent Fetal Lung Fibroblasts (WI-38). *Journal of Cellular Physiology*, 180(1). 1999, pp. 114-22.
163. Knight JA. Review: Free Radicals, Antioxidants, and the Immune System. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 30(2). 2000, pp. 145-58.
164. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium - Derived Relaxing Factor Produced and Released from Artery and Vein is Nitric Oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(24). 1987, pp. 9265-9.
165. Hawkins RD, Son H, Arancio O. Nitric Oxide as a Retrograde Messenger During Long-Term Potentiation in Hippocampus. *Progress in Brain Research*, 118. 1998, pp. 155-72.
166. Winterbourn CC, Metodiewa D. The Reaction of Superoxide with Reduced Glutathione. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 314(2). 1994, pp. 284-90.
167. Dringen R. Metabolism and Functions of Glutathione in Brain. *Progress in Neurobiology*, 62(6). 2000, pp. 649-71.
168. Leung HW, Vang MJ, Mavis RD. The Cooperative Interaction Between Vitamin E and Vitamin C in Suppression of Peroxidation of Membrane Phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta*, 664(2). 1981, pp. 266-72.
169. Packer L, Smith JR. Extension of the Lifespan of Cultured Normal Human Diploid Cells by Vitamin E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71(12). 1974, pp. 4763-7.

170. Rattan SI, Clark BF. Kinetin Delays the Onset of Ageing Characteristics in Human Fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 201(2). 1994, pp. 665-72.
171. McFarland GA, Holliday R. Retardation of the Senescence of Cultured Human Diploid Fibroblasts by Carnosine. *Experimental Cell Research*, 212(2). 1994, pp. 167-75.
172. Muthuswamy AD, Vedagiri K, Ganesan M, Chinnakannu P. Oxidative Stress-Mediated Macromolecular Damage and Dwindle in Antioxidant Status in Aged Rat Brain Regions: Role of L-Carnitine and DL-Alpha-Lipoic Acid. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 368(1-2). 2006, pp. 84-92.
173. Svendsen L, Rattan SI, Clark BF. Testing garlic for possible anti-ageing effects on lonTesting Garlic for Possible Anti - Ageing Effects on Long-Term Growth Characteristics, Morphology and Macromolecular Synthesis of Human Fibroblasts in Culture. *Journal of Ethnopharmacology*, 43(2). 1994, pp. 125-33.
174. Banerjee SK, Mukherjee PK, Maulik SK. Garlic as an Antioxidant: the Good, the Bad and the Ugly. *Phytotherapy Research : PTR*, 17(2). 2003, pp. 97-106.
175. Olsen A, Siboska GE, Clark BF, Rattan SI. N(6)-Furfuryladenine, Kinetin, Protects Against Fenton Reaction-Mediated Oxidative Damage to DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 265(2). 1999, pp. 499-502.
176. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Review*, 4(8). 2010, pp. 118-126.
177. ΧαρσούληςΦ.ΚλινικήΕνδοκρινολογία. Θεσσαλονίκη : University Studio Press, 1998.
178. ΜπατρίνοςΜ.ΣύγχρονηΕνδοκρινολογία. ΑΘΗΝΑ : ΙατρικέςΕκδόσειςΠασχαλίδη, 1982.
179. Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. s.l. : Lange, 2018.
180. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocrine Reviews*, 23(4). 2002.
181. Koizumi K. The Role of the Hypothalamus in Neuroendocrinology. [book auth.] R. Greger and U. Windhorst. *Comprehensive Human Physiology*. 1996, pp. 379-401.
182. Ilahi S, Ilahi TB. *Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)*. s.l. : StatPearls, 2020.
183. Kansal PC, Buse J, Talbert OR, Buse MG. The Effect of L-Dopa on Plasma Growth Hormone, Insulin, and Thyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 34(1). 1972, pp. 99-105.
184. Parra A, Schultz RB, Foley TP Jr, Blizzard RM. Influence of Epinephrine-Propanolol Infusions on Growth Hormone Release in Normal and Hipopituitary Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30(1). 1970, pp. 134-7.
185. Bivens CH, Lebovitz HE, Feldman JM. Inhibition of hypoglycemia-induced growth hormone secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide. *The New England Journal of Medicine*, 289(5). 1973, pp. 236-9.

186. Smythe GA, Lazarus L. Suppression of human growth hormone secretion by melatonin and cyproheptadine. *The Journal of Clinical Investigation*, 54(1). 1974.
187. St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition*, 26(2). 2010, pp. 152-155.
188. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth. Growth hormone in obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(3). 1999, pp. 260-271.
189. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrinology Reviews*, 19. 1998, pp. 717-797.
190. Roelfsema F, Veldhuis JD. Growth Hormone Dynamics in Healthy Adults Are Related to Age and Sex and Strongly Dependent on Body Mass Index. *Neuroendocrinology*, 103(3-4). 2016.
191. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *Journal of the American Geriatric Society*, 33(11). 1985, pp. 800-807.
192. Jørgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Christiansen JS. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 45(6). 1996, pp. 681-8.
193. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W, Frohman LA. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *The New England Journal of Medicine*, 311(22). pp. 1403-7.
194. Vahl N, Jørgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(6). 1996, pp. 2209-15.
195. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews*, 19(2). 1998, pp. 203-23.
196. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72(1). 1991, pp. 51-9.
197. van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Balériaux M, Decoster C, Nève P, Van Cauter E. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *The American Journal of Physiology*, 260(4 Pt 1). 1991, pp. E651-61.
198. Bartke A. Growth hormone and aging: A challenging controversy. *Clinical Interventions in Aging*, 3(4). 2008, pp. 659-665.
199. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(3). 1994, pp. 744-52.

200. Kiel DP, Puhl J, Rosen CJ, Berg K, Murphy JB, MacLean DB. Lack of an association between insulin-like growth factor-I and body composition, muscle strength, physical performance or self-reported mobility among older persons with functional limitations. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(7). 1998, pp. 822-828.
201. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *The New England Journal of Medicine*, 323(1). 1990.
202. Moller J, Jorgensen JO, Lauersen T, Frystyk J, Naeraa RW, Orskov H, Christiansen JS. Growth hormone dose regimens in adult GH deficiency: effects on biochemical growth markers and metabolic parameters. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 39(4). 1993, pp. 403-408.
203. Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(1). 1999, pp. 131-6.
204. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(2). 1997, pp. 550-5.
205. Vahl N, Moller N, Lauritzen T, Christiansen JS, Jorgensen JO. Metabolic effects and pharmacokinetics of a growth hormone pulse in healthy adults: relation to age, sex, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(11). 1997, pp. 3612-3618.
206. Fisker S, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Orskov H. Abdominal fat determines growth hormone-binding protein levels in healthy nonobese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(1). 1997, pp. 123-128.
207. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocrine Reviews*, 40(2). 2019, pp. 575-601.
208. Frost RA, Fuhrer J, Steigbigel R, Mariuz P, Lang CH, Gelato MC. Wasting in the acquired immune deficiency syndrome is associated with multiple defects in the serum insulin-like growth factor system. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 44(5). 1996, pp. 501-14.
209. Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, Baylink DJ. Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulator of IGF action. *PNAS*, 86(21). 1989.
210. Sackeck JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 287(4). 2004, pp. E591-601.
211. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3). *The Journal of Biological Chemistry*, 277(24). 2002, pp. 285-294.
212. Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging*, 24(3). 2007, pp. 173-85.

213. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A Review of Age-Related Dehydroepiandrosterone Decline and Its Association with Well-Known Geriatric Syndromes: Is Treatment Beneficial? *Rejuvenation Research*, 16(4). 2013.
214. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78. 1994, pp. 1360-1367.
215. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59(3). 1984, pp. 551-551.
216. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18(3). 2004, pp. 363-80.
217. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10. 2011, pp. 819-828.
218. Lu SF, Mo Q, Hu S, Garippa C, Simon NG. Dehydroepiandrosterone upregulates neural androgen receptor level and transcriptional activity. *Journal of Neurobiology*, 57(2). pp. 163-71.
219. Lang PO, Mitchel WA, Lapenna A, Pits D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *European Geriatric Medicine*, 1(2). 2010, pp. 112-121.
220. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, Savage MO. The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections*, 7(6). 2018, pp. R212–R222.
221. Choukair D, Hügel U, Sander A, Uhlmann L, Tönshoff B. Inhibition of IGF-I-related intracellular signaling pathways by proinflammatory cytokines in growth plate chondrocytes. *Pediatric Research*, 76. 2014, pp. 245-251.
222. Perrini S, Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. Associated hormonal declines in aging: DHEAS. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(Suppl). 2005, pp. 85-93.
223. Batrinos ML. The aging of the endocrine hypothalamus and its dependent endocrine glands. *Hormones*, 11. 2012, pp. 827-839.
224. US Preventive Services Task Force:. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Annals of Internal Medicine*, 137(10). 2002, pp. 834-9.
225. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Gir. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8). 2000, pp. 4279-84.
226. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(10). 2000, pp. 3561-68.

227. Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Agedependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinology*, 42(2). 2013, pp. 201-25.
228. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *Journal of Pathology*, 211. 2007, pp. 173-180.
229. El Khoudary SR, McClure CK, VoPham T, Karvonen-Gutierrez CA, Sternfeld B, Cauley JA, Khalil N, Sutton-Tyrrell K. Longitudinal assessment of the menopausal transition, endogenous sex hormones, and perception of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(8). 2014, pp. 1011-7.
230. Marioribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD004143. 2012.
231. Cunningham GR. Andropause or male menopause? Rationale for testosterone replacement therapy in older men with low testosterone levels. *Endocrine Practice*, 19(5). 2013, pp. 847-52.
232. El-Sakka AI, Hassoba HM. Age related testosterone depletion in patients with erectile dysfunction. *Journal of Urology*, 176. 2006, pp. 2589-2593.
233. Janicki SC, Schupf N. Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(5). 2010, pp. 359-66.
234. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranny A, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews*, 23(4). 2002, pp. 529-39.
235. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clinical Interventions in Aging*, 3(1). 2008, pp. 25-44.
236. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi L, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*, 310. 2013, pp. 1829-1836.
237. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD004509. 2005.
238. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 9. 2013, pp. 194-204.
239. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte W, Büche D, Schmid C, Hürny C. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *European Journal of Endocrinology*, 162(4). 2010, pp. 695-704.
240. Pincus SM, Gevers EF, Robinson IC, van den Berg G, Roelfsema F, Hartman ML, Veldhuis JD. Females secrete growth hormone with more process

- irregularity than males in both humans and rats. *American Journal of Physiology*, 270(1 Pt 1). 1996, pp. E107-15.
241. Chapman IM, Bach MA, Van Cauter E, Farmer M, Krupa D, Taylor AM, Schilling LM, Cole KY, Skiles EH, Pezzoli SS, Hartman ML, Veldhuis JD, Gormley GJ, Thorner MO. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy elderly subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(12). 1996, pp. 4249-57.
242. van der Spoel E, Jansen SW, Akintola AA, Ballieux BE, Cobbaert CM, Slagboom PE, Blauw GJ, Westendorp RGJ, Pijl H, Roelfsema F, van Heemst D. Growth hormone secretion is diminished and tightly controlled in humans enriched for familial longevity. *Aging Cell*, 15(6). 2016, pp. 1126-31.
243. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, Grunfeld C. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Annals of Internal Medicine*, 124(8). 1996, pp. 708-16.
244. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M, Hannan MT, Harris T, Wilson PW, Kiel DP. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(12). 1998, pp. 4257-62.
245. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, Evans PC, Woodall SM, Gluckman PD. Fetal growth and placental function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 140(1-2). 1998, pp. 115-20.
246. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2). 2005, pp. 319-338.
247. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European Respiratory Journal*, 31(1). 2008, pp. 143-78.
248. Tietz NW. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*, 3rd ed. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 1995.
249. Veldhuis JD. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: Gonadotropic axis in men and somatotrophic axes in men and women. *Ageing Research Reviews*, 189-208. 2008, pp. 189-208.
250. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 26(6). 2005, pp. 833-76.
251. Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: Relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(14). 2001, pp. 8145-50.

252. Urbanski HF, Mattison JA, Roth GS, Ingram DK. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as an endocrine marker of aging in calorie restriction studies. *Experimental Gerontology*, 48(10). 2013, pp. 1136-9.
253. Rutten EP, Gopal P, Wouters EF, Franssen FM, Hageman GJ, Vanfleteren LE, Spruit MA, Reynaert NL. Various Mechanistic Pathways Representing the Aging Process Are Altered in COPD. *Chest*, 149(1). 2016, pp. 53-61.
254. Rode L, Bojesen SE, Weischer M, Vestbo J, Nordestgaard BG. Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46,396 individuals. *Thorax*, 68(5). 2013, pp. 429-35.
255. Lee J, Sandford A, Man P, Sin DD. Is the aging process accelerated in chronic obstructive pulmonary disease? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 17(2). 2011, pp. 90-7.
256. Conti V, Corbi G, Manzo V, Pelaia G, Filippelli A, Vatrella A. Sirtuin 1 and aging theory for chronic obstructive pulmonary disease. *Analytical Cellular Pathology (Amst)*, 2015. 2015.
257. Ito K, Colley T, Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7. 2012, pp. 641–652.
258. Mitsiki E, Bania E, Varounis C, Gourgoulis KI, Alexopoulos EC. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20. 2015, pp. 1371-82.
259. Cosio MG, Cazzuffi R, Sietta M. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease a Disease of Aging. *Respiration*, 87. 2014, pp. 508-512.
260. Tudorache E, Fildan AP, Frandes M, Dantes E, Tofolean DE. Aging and extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Interventions in Aging*, 12. 2017, pp. 1281-12.
261. Engelfriet PM, Jansen EH, Picavet HS, Dollé ME. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans. *Epidemiologic Reviews*, 35(1). 2013, pp. 132-51.
262. Sprott RL. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Experimental Gerontology*, 45(1). 2010.
263. Booth S, Hackett T-L. Gene expression signature of the ageing lung: breathing new life into COPD. *Thorax*, 73(7). 2018.
264. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, Make BJ, Curtis JL, Rennard SI, Barr RG, Bleecker ER, Kanner RE, Kleerup EC, Hansel NN, Woodruff PG, Han MK, Paine R 3rd, Martinez FJ, Bowler RP, O'Neal WK. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4). 2017, pp. 473-481.