



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

"ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ"

υπό

ΜΑΡΙΑ Γ. ΚΡΥΦΤΗ

Ειδικός Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος 2016

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2016

© 2016 Μαρία Κρύφτη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (11^ο/16-11-2011 ΓΣΕΣ):

- 1^ο Εξεταστής** Δρ Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^ο Εξεταστής** Δρ Ζωή **Δανιήλ**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^ο Εξεταστής** Δρ Χρύση **Χατζόγλου**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^ο Εξεταστής** Δρ Αναστάσιος **Γερμενής**
Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^ο Εξεταστής** Δρ Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^ο Εξεταστής** Δρ Αλεξάνδρα **Μπαργιώτα**
Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^ο Εξεταστής** Δρ Σωτήριος **Ζαρογιάννης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στην Θεανώ και τον Χρύσανθο...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα μου, καθηγητή κο Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη . Η συμβολή του ήταν καθοριστική τόσο στην επιλογή του θέματος της μελέτης, όσο και στον σχεδιασμό και υλοποίηση της. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την καθοδήγησή του σε όλα τα στάδια της μελέτης που έγινε με την υπομονή , την κατανόηση και την καλοσύνη που τον χαρακτηρίζουν ως άτομο. Η προσφορά του προς όλους τους νεότερους ιατρούς είναι πραγματικά ανεκτίμητη και του είμαι παντοτινά ευγνώμων .

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Μιχάλη Τουμπή ,Διευθυντή της 6^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αθηνών «Η Σωτηρία» που παρείχε όλη την στήριξη, τεχνογνωσία και εμπειρία για την διεξαγωγή της μελέτης. Χωρίς την δική του συμβολή, που ήταν καταλυτική σε διάφορα στάδια της μελέτης, δεν θα ήταν δυνατή η διεξαγωγή και ολοκλήρωσή της. Ο κος Τουμπής με το ήθος, την αξιοπρέπεια και την ευγένεια ψυχής που τον χαρακτηρίζουν καθώς και την αγάπη του προς τους νέους συναδέλφους αποτελεί φωτεινό παράδειγμα για όλους μας.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω την κα Κατερίνα Δημάκου, Διευθύντρια της 5^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αθηνών «Η Σωτηρία» . Την ευχαριστώ ιδιαίτερα για τον χρόνο που αφιέρωσε και τις συμβουλές της που βοήθησαν να ξεπεραστούν διάφορα εμπόδια που προέκυψαν στην πορεία και να ολοκληρωθεί η μελέτη.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ, οφείλω στον σύζυγό μου Θεοχάρη Καραολίδη, Χειρουργό Ουρολόγο στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας για τις πολύτιμες συμβουλές του σε κρίσιμα στάδια της μελέτης και για την συνολική του στήριξη στο άτομό μου. Ευχαριστώ επίσης τον αδερφό μου Αχιλλέα Κρύφτη, Μαθηματικό, για την πολύτιμη βοήθεια του όσο αναφορά την στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για όλο τον χρόνο που μου αφιέρωσαν ακούραστα κατά το διάστημα της μελέτης, την συμπαράσταση και την υπομονή τους.

Μαρία Κρύφτη

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικά Δεδομένα

Ημερομηνία Γεννήσεως	14 / 08/ 1981
Εθνικότητα	ΚΥΠΡΙΑΚΗ
Διεύθυνση	Πολυδεύκη 31, Στρόβολος, Λευκωσία, 2047
Τηλέφωνο	97892499, 22320258
E-mail	mariakryfti@gmail.com

Πορεία Καριέρας

Γεννήθηκα στην Λευκωσία της Κύπρου στις 14 Αυγούστου 1981. Φοίτησα στο Λύκειο Ακροπόλεως και κατόπιν εξετάσεων, που διοργανώνει το Υπουργείο Παιδείας της Κύπρου, εισήχθηκα στη Σχολή Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στο Τμήμα Ιατρικής, τον Αύγουστο του 1999. Αποφοίτησα από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης τον Ιούλιο του 2005 με βαθμό 'λίαν καλώς'. Επέστρεψα στην Κύπρο και διορίστηκα στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας ως Ασκούμενος Ιατρός. Ολοκλήρωσα την άσκηση μου σε ένα έτος (2006-2007). Παρακάθισα στις καθιερωμένες εξετάσεις του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου για διεκδίκηση θέσης Ειδικευομένου Ιατρού Παθολογίας. Κατόπιν επιτυχίας μου στις πιο πάνω εξετάσεις, διορίστηκα ως Ειδικευόμενη Ιατρός στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας όπου εργάστηκα για 2 χρόνια (2007-2009). Έπειτα διορίστηκα ως ειδικευόμενη ιατρός στην 6^η Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Σωτηρία» στην οποία υπηρέτησα για 3 χρόνια και 6 μήνες (2009-2013). Στις 18 Οκτωβρίου του 2012 μου απονεμήθηκε το βραβείο ερευνητικής υποτροφίας από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία για την εργασία μου με τίτλο ' Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels'. Στις 17 Απριλίου 2013 κατόπιν επιτυχίας μου στις εξετάσεις στην Αθήνα για τον τίτλο ειδικότητας απέκτησα την ειδικότητα της Πνευμονολογίας- Φυματιολογίας. Τον 2006 τιμήθηκα με υποτροφία για μεταπτυχιακές σπουδές στην «Περιβαλλοντική Υγεία». Τον Ιούλιο του 2007 ολοκλήρωσα επιτυχώς τις σπουδές μου και απέκτησα τον τίτλο του μεταπτυχιακού στην « Περιβαλλοντική Υγεία» από το Διεθνές Ινστιτούτο Κύπρου για την Περιβαλλοντική και Δημόσια Υγεία σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Χάρβαρντ. Τον Δεκέμβριο του 2013 διορίστηκα ως Ιατρικός Λειτουργός 1^{ης} Τάξης στην Πνευμονολογία στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας όπου εργάζομαι μέχρι σήμερα.

Εκπαίδευση-Πτυχία

- 17.04.2013 Απόκτηση του τίτλου της ειδικότητας της Πνευμονολογίας
- 2009 Απόκτηση διπλώματος ALS (Advance Life Support) European Resuscitation Council
- 2006 – 2007 Μεταπτυχιακό στην « Περιβαλλοντική Υγεία» από το Διεθνές Ινστιτούτο Κύπρου για την Περιβαλλοντική και Δημόσια Υγεία σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Χάρβαρντ
- [“Master of Science in Environmental Health”, Cyprus International Institute for the Environment and Public Health in association with Harvard School of Public Health]
- 1999-2005 Ιατρική σχολή Α.Π.Θ, Θεσσαλονίκη
- Πτυχίο: Λίαν καλώς

Επαγγελματική εμπειρία

- 12/2013 - Ιατρικός Λειτουργός 1^{ης} Τάξης στην Πνευμονολογία, Γ.Ν. Λευκωσίας
- 2009-2013 Άσκηση σε θέση ειδικευόμενης Ιατρού Πνευμονολογίας 6η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- 15/10/12-15/01/13 Honorary fellow/observer Department of Respiratory Medicine, Derriford Hospital, Plymouth Hospitals NHS Trust
- 2007-2009 Άσκηση σε θέση ειδικευόμενης Ιατρού Παθολογίας στο ΓΝ Λευκωσίας
- 2006-2007 Άσκηση (pre-registration) και έγγραφη στον Παγκύπριο Ιατρικό Σύλλογο

Υποτροφίες

- 1.Υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών Κύπρου για τις σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
2. Υποτροφία από το Διεθνές Ινστιτούτο Κύπρου για την Περιβαλλοντική και Δημόσια Υγεία για τις μεταπτυχιακές σπουδές στην « Περιβαλλοντική Υγεία»
3. Ερευνητική Υποτροφία από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία για την έρευνα με θέμα “Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels”

Συνεχής Εκπαίδευση

Συμμετοχή σε σεμινάρια & Hands -on Training

- “2nd HTS-ERS HERMES Summer School”, 30 May – 2 June 2013, Heraklion, Crete
- “Hands-on Courses in Interventional Pneumology & Thoracic Endoscopy”
13-16 June 2012, Athens, Greece
- “Refreshing Courses in Respiratory Medicine”, 11-13 May 2012, Greece
- “2^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Ακτινολογία Θώρακος”, 9-11 Μαρτίου 2012, Αθήνα
- “1^ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο στην Οξεοβασική Ισορροπία”, 7-8 Μαΐου 2011, Αθήνα
- “Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην ΧΑΠ”, 19-20 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
- “Συχνές ερωτήσεις στην Πνευμονολογία”, 18/01-22/03/2010, Αθήνα

Συμμετοχή σε συνέδρια

Διεθνή

- “European Respiratory Society Annual Congress”, 26-30 September 2015, Amsterdam, Netherlands
- “European Respiratory Society Annual Congress”, 7-11 September 2013, Barcelona, Spain
- “European Respiratory Society Annual Congress”, 24-28 September 2011, Amsterdam, Netherlands
- “Asthma and COPD in 2011: State of the art for clinician and researcher”,
May 27th, Parma, Italy

Πανελλήνια

- “23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο”, 5-8 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα
- “Up to date Αντιμετώπιση Προχωρημένου Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα”, 7 Απριλίου 2012, Αθήνα
- “21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο”, 18-21 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα

- "3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις διαταραχές του ύπνου και τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό", 16 Απριλίου 2011, Αθήνα
- "2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις διαταραχές του ύπνου και τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό", 5-6 Μαρτίου 2010, Αθήνα
- "20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος", 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
- "1^ο Κύπρο-Ελλαδικό Πνευμονολογικό Συνέδριο", 18-21 Μαρτίου 2010, Λευκωσία
- "Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης στην κλινική πράξη", 1-2 Δεκεμβρίου 2008, Λευκωσία

Εργασίες σε ιατρικά περιοδικά

1. 'Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels'

Maria Kryfti, Katerina Dimakou, Michail Toumbis, Zoe Daniil, Chryssi Hatzoglou and Konstantinos I. Gourgoulisanis
Tobacco Induced Diseases 2015
DOI 10.1186/s12971-015-0054-7

2. Ανασκόπηση

"Κλινική αποτελεσματικότητα των μακρολιδών σε νοσήματα των αεραγωγών: Πέρα από την αντιμικροβιακή δράση"

Μαρία Κρύφτη, Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας, Ανδριάννα Ι. Παπαϊωάννου, Αλέξης Παπαδόπουλος, Κωνσταντίνος Θ. Κωστίκας

ΠΝΕΥΜΩΝ Τεύχος 1ο, Τόμος 26ος, Ιανουάριος - Μάρτιος 2013

Ανακοινώσεις σε ιατρικά συνέδρια

1. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels
Kryfti M., Galenterides V., Dimakou K., Toumbis M., Gourgoulisanis K.
6th Pneumonological Department, "Sotiria Hospital for Thoracic Diseases
ERS Amsterdam 2015 Congress
DOI 10.1183/13993003..congress-2015.PA1883
2. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels
Kryfti M., Galenterides V., Dimakou K., Toumbis M., Gourgoulisanis K.

6th Pneumonological Department, "Sotiria Hospital for Thoracic Diseases
ERS Barcelona 2013 Congress
Abstract number: 2307 Publication number: P4267

3. Efficacy and safety of Percutaneous Dilatation Tracheostomy (PDT) in critically ill patients when performed bedside by an intensivist with flexible bronchoscopy assistance
Tsikritsaki K., Koukoulitsios G., Dervas A., Kryfti M., Dimitroulis I.
Chest October 2011 140:4 Meeting Abstracts 193A; doi:10.1378/chest.1117475
4. Lipoplatin combined with Cisplatin. At least as effective as the "Old classic" Paclitaxel combined with Cisplatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and surely less toxic.
I.A.Dimitroulis, M.Kryfti, A.Dervas, M.Toumbis, G.Stathopoulos
Am J Respir Crit Care Med 183;2011:A3050
5. Επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος σε δείκτες φλεγμονής
Κρύφτη Μ., Γαλεντερίδης Β., Δημάκου Κ., Τουμπής Μ., Γουργουλιάνης Κ.
23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 5-8 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα
6. Βέλτιστη δοσολογία της τοποτεκάνης ως θεραπεία 2ης γραμμής στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΚΠ)
Ι.Δημητρούλης, Χ.Χρυσώτης, Χ.Κυρίτσης, Κ.Τσικριτσάκη, Μ.Κρύφτη, Μ.Τουμπής
Συνέδριο για τον καρκίνο του πνεύμονα, 10-13 Ιουνίου 2010, Κέρκυρα
7. Βρογχιεκτασίες, μια αποφρακτική νόσος. Ομοιότητες με την ΧΑΠ?
Δημάκου Κ., Τσικριτσάκη Κ., Blasi F., Bucchioni E., Ζαχαριάδης Α., Γαλεντερίδης Β., Κρύφτη Μ., Μπούρικα Σ., Τουμπής Μ.
20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πνευμονολογίας, 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
8. Περιστατικά φυματίωσης στο ΓΝΝΘΑ Σωτηρία την τελευταία 15ετία
Χρυσώτης Χ., Κρύφτη Μ., Ζαχαριάδης Α., Γαλεντερίδης Β., Δέρβας Α., Τουμπής Μ.
20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πνευμονολογίας, 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
9. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο σχετιζόμενο με λήψη αναστολέων κυκλοοξυγενάσης -2.
Α.Στυλιανού, Μ.Κρύφτη, Γ.Ολύμπιος, Α.Χατζησοφάκη, Α.Παπαδόπουλος, Μ.Μιχαήλ, Α.Πούλλος
Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Οκτώβριος 2009, Αθήνα
10. Παρουσίαση σπάνιου περιστατικού Ηωσινοφιλικής Περιτονιίτιδας
Γ.Ολύμπιος Μ.Κρύφτη, Σ.Λουκά, Ε.Χριστοδούλου, Α.Στυλιανού, Α.Πούλλος
Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Οκτώβριος 2009, Αθήνα

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά Πτυχίο GCE O level in English Language (grade B)

Πτυχίο IGCSE in English (grade B)

TOEFL examination (score 250)

Γαλλικά Πτυχίο GCE O level in French (grade A)

Πτυχίο DELF 1 (A1, A2, A3, A4)

Πτυχίο DELF 2 (A5, A6)

Γνώση ηλεκτρονικών υπολογιστών

Χρήση Windows, Microsoft Office

Χρήση Internet

"ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ"

ΜΑΡΙΑ ΚΡΥΦΤΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης** , Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Δρ Ζωή Δανιήλ** , Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ Χρυσή Χατζόγλου** ,Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	18
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	18
2.1 Γενικά.....	18
2.2 Συστηματικό Οξειδωτικό στρες σε καπνιστές.....	18
2.3 Συστηματική φλεγμονή σε καπνιστές.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	24
ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	24
3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα και κάπνισμα	24
3.2 Επίδραση του καπνίσματος στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες	24
3.3 Κάπνισμα και μεταβολισμός των λιπιδίων	24
3.4 Δοσοεξαρτώμενη σχέση καπνίσματος και λιποπρωτεϊνών.....	26
3.5 Πέρα από το λιπιδαιμικό προφίλ.....	26
3.6 Διακοπή καπνίσματος και υποκατάστατα νικοτίνης	28
3.7 Αλλαγές στον μεταβολισμό μετά την διακοπή καπνίσματος	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	30
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ, ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	30
4.1 Λιπώδης ιστός και φλεγμονή	30
4.2 Συσχέτιση της παχυσαρκίας με την τοπική φλεγμονή του λιπώδους ιστού	30
4.3 Συσχέτιση παχυσαρκίας με την συστηματική φλεγμονή.....	30
4.4 Επίδραση απώλειας βάρους στην συστηματική φλεγμονή	31
4.5 Μηχανισμοί που συσχετίζουν την συστηματική φλεγμονή με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	31
4.6 Λιπώδης ιστός κοιλιακής χώρας	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	36
ΛΕΠΤΙΝΗ	36
5.1 Δομή και σύνθεση	36
5.2 Δράσεις.....	36

5.3 Αναλυτικά δεδομένα	38
5.4 Κλινική σημασία της λεπτίνης και του υποδοχέα λεπτίνης.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	41
ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ.....	41
6.1 Δομή και σύνθεση	41
6.2 Μεταβολικές δράσεις.....	41
6.3 Επιδράσεις στην αθηρωμάτωση	43
6.4 Αναλυτικά δεδομένα	43
6.5 Κλινική σημασία	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	45
C-reactive protein.....	45
7.1 Η CRP ως δείκτης οξείας και χρόνιας φλεγμονής	45
7.2 CRP και κάπνισμα.....	47
7.3 Επίδραση του φύλου στα επίπεδα CRP	47
7.4 CRP σε καπνιστές με χρόνια νοσήματα.....	47
7.5 Συνεχόμενες μετρήσεις CRP.....	48
7.6 CRP και παθητικό κάπνισμα.....	48
7.7 CRP και διακοπή καπνίσματος.....	48
7.8 Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα CRP.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	51
ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ	51
8.1 Εξάρτηση από την νικοτίνη	51
8.2 Οφέλη από την διακοπή καπνίσματος.....	51
8.3 Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.....	52
8.4 Φαρμακοθεραπεία.....	53
8.5 Κόστος - Όφελος.....	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	58
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	58
9.1 Επιπτώσεις του καπνίσματος και της παχυσαρκίας στην υγεία.....	58
9.2 Επιδημιολογία	58
9.3 Φυσιολογία της επίδρασης του καπνίσματος στο BMI	59
9.4 Πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος	60
9.5 Επιδράσεις της πρόσληψης βάρους στα προγράμματα διακοπής καπνίσματος.....	61
9.6 Θεραπεία του παχύσαρκου καπνιστή.....	62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10	64
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.....	64
10.1 Επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης	64
10.2 Επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα αδιπονεκτίνης.....	68
10.3 Αναγκαιότητα μελέτης	76
10.4 Σκοπός μελέτης	76
10.5 Ερευνητικά ερωτήματα	77
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11	79
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	79
11.1 Μεθοδολογία	79
11.2 Αποτελέσματα	83
11.3 Συζήτηση.....	91
11.4 Συμπεράσματα	94
Περίληψη.....	95
Abstract	96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....	97
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....	98

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση και συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο που οδηγεί σε καρδιαγγειακά νοσήματα [1-3]. Ανάμεσα σε άλλες βλαβερές επιδράσεις, το κάπνισμα φαίνεται να ενισχύει την φλεγμονώδη αντίδραση, την οξειδωση των λιπιδίων, την δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη [4-6]. Έχουμε μελετήσει συγκεκριμένους δείκτες φλεγμονής που πιθανολογούμε ότι ίσως αποτελούν την σύνδεση ανάμεσα στο κάπνισμα και τα καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα.

Από μια αναλυτική αναζήτηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας διαπιστώσαμε ότι δύο πρωτεΐνες με επιδράσεις στην φλεγμονώδη αντίδραση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου. Πρόκειται για την αδιπονεκτίνη και την λεπτίνη. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό και είναι οι αδιποκίνες που εντοπίζονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα. Φαίνεται ότι η αδιπονεκτίνη προστατεύει ενώ η λεπτίνη επιταχύνει την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου. Υποθέσαμε ότι οι δύο αυτές αδιποκίνες θα μπορούσαν να είναι ο σύνδεσμος ανάμεσα στο κάπνισμα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το μεταβολικό σύνδρομο.

Η λεπτίνη ανακαλύφθηκε το 1994 και έκτοτε έγινε γνωστή για τον σημαντικό της ρόλο στην ρύθμιση του σωματικού βάρους [7, 8]. Η πρόσληψη βάρους συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ενώ η νηστεία οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης λεπτίνης στο πλάσμα[9]. Πέρα από τις επιδράσεις της στον μεταβολισμό, η λεπτίνη είναι μια πλειοτρόπος κυτταροκίνη που συμμετέχει στην επιστράτευση, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των κυττάρων φλεγμονής[10]. Αντίθετα η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τα αδιποκύτταρα και ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρωματικές δράσεις [8, 11, 12]. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση αδιπονεκτίνης στο πλάσμα αυξάνεται εάν παρατηρηθεί μείωση του σωματικού βάρους[13].

Τόσο το κάπνισμα όσο και η παχυσαρκία συνοδεύονται από μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη θεωρούνται δείκτες φλεγμονής με αντίθετες δράσεις και είναι γνωστό ότι τα επίπεδα CRP πλάσματος παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα λεπτίνης και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος[14-16]. Παρόλο που είναι γνωστή η αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και το σωματικό βάρος, οι αναφορές στην βιβλιογραφία για την επίδραση του καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης είναι λίγες και τα συμπεράσματα συγκρουόμενα[17-22].

Ο σκοπός της εργασίας μας ήταν η μελέτη της επίδρασης της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος. Το παρόν σύγγραμμα αναλύει την εργασία μας και παραθέτει τα δεδομένα από την σύγχρονη βιβλιογραφία που αφορούν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος σε δείκτες φλεγμονής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

2.1 Γενικά

Το κάπνισμα επηρεάζει πολλά συστήματα του οργανισμού οδηγώντας στα νοσήματα που σχετίζονται με το κάπνισμα. Στα νοσήματα που σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια περιλαμβάνονται η ΧΑΠ και κακοήθειες όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, του λάρυγγα και της γλώσσας.

Ενώ οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στον πνεύμονα είναι γνωστές, γίνεται εμφανές ότι το κάπνισμα έχει και σημαντικές εξωπνευμονικές δράσεις. Παρόλο που οι επιδράσεις του καπνίσματος στο πνεύμονα μπορούν να εξηγηθούν από την απευθείας χημική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, οι επιπλοκές σε άλλα όργανα που οδηγούν στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων πιθανόν να είναι το αποτέλεσμα έμμεσων επιδράσεων της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου. Παρά τον μεγάλο αριθμό των εργασιών που έχουν ασχοληθεί με την συσχέτιση του καπνίσματος με συστηματικά νοσήματα, όπως η αθηρωμάτωση και η ΧΑΠ, δεν έχει ακόμα διαπιστωθεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα ασκεί τις συστηματικές του δράσεις.

Παραθέτουμε πιο κάτω μια ανασκόπηση των συστηματικών επιδράσεων του καπνίσματος. Συγκεκριμένα θα γίνει αναφορά σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες που σχετίζονται με το κάπνισμα. Επιπρόσθετα, θα γίνει αναφορά στις πιθανές συσχετίσεις αυτών των δεικτών με την αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

2.2 Συστηματικό Οξειδωτικό στρες σε καπνιστές

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει 10^{17} οξειδωτικά σωματίδια ανά εισπνοή. Η καταγραφή αυτού του οξειδωτικού στρες μπορεί να γίνει με πολλούς διαφορετικούς τρόπους :

- α) με άμεση μέτρηση της παραγωγής ROS (reactive oxygen species) από το περιφερικό αίμα
- β) με καταγραφή των επιδράσεων του οξειδωτικού στρες στα όργανα στόχους (προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων και οξειδωμένες πρωτεΐνες)
- γ) με καταγραφή των αντιδράσεων του οργανισμού στο οξειδωτικό στρες (αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος)

Είναι λίγες οι εργασίες που ασχολήθηκαν με την παραγωγή ROS από το περιφερικό αίμα καπνιστών. Ίσως πιο σημαντικές από την παρουσία οξειδωτικού στρες είναι οι επιδράσεις αυτού του οξειδωτικού στρες σε διάφορα όργανα στόχους. Έχουν προταθεί αρκετοί δείκτες οξειδωτικής βλάβης ανάμεσα στους οποίους είναι η οξείδωση των πρωτεϊνών και η προσθήκη αζώτου στις πρωτεΐνες. Για παράδειγμα, η προσθήκη αζώτου στα υπολείμματα τυροσίνης των πρωτεϊνών οδηγεί στην παραγωγή 3-nitrotyrosine που μπορεί να θεωρηθεί δείκτης οξειδωτικής βλάβης που εξαρτάται από το νιτρικό οξύ. Όντως η παραγωγή 3-nitrotyrosine με μεσολαβητές το NO ή το peroxynitrate είναι αυξημένη στο πλάσμα και τα αιμοπετάλια των χρόνιων καπνιστών [23]. Επιπρόσθετα, οι Pignatelli et al. έχουν αναφέρει σημαντικά ψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, τρανσφερίνης, πλασμινογόνου και σεουλοπλασμίνης που έχουν υποστεί οξείδωση ή προσθήκη αζώτου σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [24].

Οι ελεύθερες ρίζες από τον καπνό του τσιγάρου προκαλούν επίσης οξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων των κυτταρικών μεμβρανών με αποτέλεσμα την ενίσχυση του οξειδωτικού στρες κατά την διάρκεια του καπνίσματος. Τα F2-ισοπροστανίνα, που μοιάζουν χημικά με τις προσταγλανδίνες, παράγονται από την οξείδωση των λιπιδίων του αραχιδονικού οξέος από ελεύθερες ρίζες. Αρκετές εργασίες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα PGF_{2α} (isoprostane 8-iso-prostaglandin F₂) σε καπνιστές [25]. Φαίνεται ότι η απέκκριση του μεταβολίτη 8-epi-PGF_{2α} στα ούρα είναι αυξημένη σε καπνιστές και πρώην καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [25]. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται και την συγκέντρωση 8-epi-PGF_{2α} στα ούρα [26]. Η βιολογική σημασία των ισοπροστανίων δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Τα επίπεδα των F2-ισοπροστανίων είναι σημαντικά μεγαλύτερα σε αθηρωματικές πλάκες σε σχέση με τον φυσιολογικό ιστό των αγγείων γεγονός που υποδεικνύει ότι αυτές οι ενώσεις ίσως έχουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την παρουσία αυξημένων επιπέδων 8-iso-PGF_{2α} σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα [27].

Αυξημένα επίπεδα μαλονδιαλδεϋδης, που αποτελεί προϊόν αποδόμησης των οξέων των λιπιδίων, έχουν συσχετιστεί με το κάπνισμα [28]. Αντίστοιχα, φαίνεται ότι η συγκέντρωση TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) είναι μεγαλύτερη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [29]. Οι Ochs-Balcom et al. παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα TBARS και την FEV₁ και FVC γεγονός ενισχύει την πιθανότητα συσχέτισης του οξειδωτικού στρες και του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος [30].

Η έκθεση στις οξειδωτικές χημικές ουσίες του καπνού του τσιγάρου σχετίζεται με ελάττωση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ουσιών στον οργανισμό. Αρκετές εργασίες αναφέρουν ότι το κάπνισμα οδηγεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών στο πλάσμα. Αναφέρεται ότι οι καπνιστές έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C, α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin, melatonin, α-tocopherol και lutein/zeaxanthin στο πλάσμα [31]. Η διαίτα μπορεί επίσης να επηρεάσει τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ουσιών ενώ το κάπνισμα φαίνεται να επηρεάζει ως ανεξάρτητος παράγοντας μόνο τα επίπεδα της βιταμίνης C και της β-carotene [32]. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τα επίπεδα βιταμίνης C και β-carotene που επιμένει μετά την διόρθωση με βάση τις διατροφικές συνήθειες [33]. Οι μειώσεις αυτές που παρατηρούνται στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ουσιών στο πλάσμα μπορεί να επηρεάσουν την φυσιολογική ισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών στους καπνιστές. Αρκετές εργασίες έδειξαν ότι τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών ουσιών προσφέρουν μικρή μόνο προστασία στους καπνιστές [34].

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι μια σημαντική αντιοξειδωτική ουσία η οποία μετατρέπει τα οξειδία σε μη τοξικά λιπαρά οξέα και/ή νερό και διατηρεί τις βιταμίνες C και E στις μειωμένες και λειτουργικές μορφές τους. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ROS που προκαλούν οξείδωση της GSH σε μορφή δισουλφιδίου (oxidized glutathione), με αποτέλεσμα ελαττωμένα επίπεδα GSH στο πλάσμα [35]. Αντίστοιχες διεργασίες είναι υπεύθυνες για την οξείδωση του συμπλέγματος κυστεΐνης (Cys)/οξειδωμένης κυστεΐνης (CySS) οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα Cys στο πλάσμα. Εάν λάβουμε υπόψη ότι η κυστεΐνη είναι ένα σημαντικό μόριο για την σύνθεση της GSH, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αξιολόγηση του συμπλέγματος Cys/CySS θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη οξειδωτικού στρες στους καπνιστές. Το οξειδωτικό φορτίο στους καπνιστές χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα οξειδίων (ισοπροστανίνα και TBARS) και μειωμένα επίπεδα

αντιοξειδωτικών (βιταμίνη Α και C) στο πλάσμα, ενώ τα αντιοξειδωτικά που σχετίζονται με το GSH επηρεάζονται σε μικρότερο βαθμό.

2.3 Συστηματική φλεγμονή σε καπνιστές

Η ενεργοποίηση και απελευθέρωση κυττάρων φλεγμονής στην κυκλοφορία, και η αύξηση της συγκέντρωσης των μεσολαβητών της φλεγμονής όπως οι πρωτεΐνες οξείας φάσης και οι κυτταρικές φλεγμονής, χαρακτηρίζουν την συστηματική φλεγμονή.

Κύτταρα φλεγμονής

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του μυελού των οστών που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία. Αρκετές εργασίες έδειξαν ότι το κάπνισμα αυξάνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, κυρίως μέσω της αύξησης των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων (PMN) στο πλάσμα των καπνιστών [36]. Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση στους καπνιστές δεν χαρακτηρίζεται μόνο από αύξηση στον αριθμό των κυττάρων αλλά και από φαινοτυπικές αλλαγές. Όντως η ουδετεροφιλία που παρατηρείται στους καπνιστές φαίνεται να συσχετίζεται με αύξηση του αριθμού των ραβδοπύρηνων κυττάρων που υποδηλώνει πρόωμη απελευθέρωση PMNs από τον μυελό των οστών και με ενίσχυση της έκφρασης της L-selectin που αποτελεί μόριο προσκόλλησης στα κύτταρα και εκφράζεται από τα PMNs κατά την ωρίμανση τους [36]. Η L-selectin βοηθά στην προσκόλληση των PMNs στο ενδοθήλιο και έχει σημαντικό ρόλο στην επιστράτευση των PMNs στην περιοχή της φλεγμονής. Επιπρόσθετα, τα PMNs των καπνιστών έχουν υψηλότερα επίπεδα μυελοπεροξειδάσης, ενός ενζύμου που παράγεται στα πρώιμα στάδια του πολλαπλασιασμού των PMNs. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα ενεργοποιεί τον μυελό των οστών με αποτέλεσμα την απελευθέρωση άωρων μορφών κυττάρων. Οι κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη (IL-1) β και IL-6 ίσως είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση του μυελού των οστών που προκαλείται λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης στον πνεύμονα. Η IL-6 φαίνεται όντως να ενεργοποιεί τον μυελό των οστών οδηγώντας στην απελευθέρωση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων [37].

Σε αρκετές εργασίες έχει τονιστεί ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων στην συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται σε νοσήματα που προκαλούνται από το κάπνισμα όπως η ΧΑΠ. Σε ορισμένες εργασίες παρατηρήθηκε αυξημένος συνολικός αριθμός T-λεμφοκυττάρων στο πλάσμα ασθενών που έχουν έκθεση στον καπνό του τσιγάρου [38]. Οι εργασίες που μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος στις διάφορες υποομάδες των λεμφοκυττάρων κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε βαρείς καπνιστές έχει παρατηρηθεί μείωση των CD4+ κυττάρων και αύξηση των CD8+ κυττάρων με αποτέλεσμα την μείωση του λόγου CD4+/CD8+ [38]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές παρατήρησαν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων με συνοδό εκλεκτική αύξηση των CD4+ κυττάρων που οδηγεί σε σημαντική αύξηση του λόγου CD4+/CD8+ σε υγιείς καπνιστές [39]. Φαίνεται επίσης ότι οι καπνιστές έχουν υψηλότερο απόλυτο αριθμό T-κυττάρων μνήμης και αρχέγονων T-κυττάρων σε σχέση με τους μη καπνιστές [39]. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του αριθμού των T-κυττάρων μνήμης με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά [40]. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των εργασιών δείχνουν ότι το κάπνισμα έχει εκλεκτική επίδραση σε υποπληθυσμούς των T-λεμφοκυττάρων. Εάν αναλογιστούμε τον ρόλο των λεμφοκυττάρων

στα φλεγμονώδη νοσήματα που σχετίζονται με το κάπνισμα, μπορούμε να αντιληφθούμε την ανάγκη περισσότερων εργασιών ώστε να γίνει καλά κατανοητή η επίδραση του καπνίσματος στα λεμφοκύτταρα.

Μεσολαβητές φλεγμονής στο περιφερικό αίμα των καπνιστών

Τα ενεργοποιημένα κύτταρα φλεγμονής παράγουν ένα μεγάλο αριθμό μεσολαβητών φλεγμονής ως απάντηση στον καπνό του τσιγάρου. Οι πιο σημαντικοί μεσολαβητές της φλεγμονής είναι οι πρωτεΐνες οξείας φάσης (APPs) και οι κυτοκίνες. Στις καταστάσεις στις οποίες παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα APPs και κυτοκινών περιλαμβάνονται η λοίμωξη, το τραύμα, το χειρουργείο, εγκαύματα, έμφρακτο, φλεγμονώδεις καταστάσεις με μεσολαβητή το ανοσοποιητικό σύστημα και κακοήθειες. Τα τελευταία χρόνια αυτοί οι μεσολαβητές της φλεγμονής έχουν μελετηθεί ως πιθανοί δείκτες ήπιων και χρόνιων συστηματικών μεταβολών. Αρκετές εργασίες αναφέρουν μεταβολές στους μεσολαβητές της φλεγμονής όχι μόνο στον πνεύμονα αλλά και στην κυκλοφορία των καπνιστών. Σε αρκετές εργασίες παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και διαφορετικές APPs όπως η CRP και το ινωδογόνο.

Η μελέτη NHANES III αποκάλυψε ισχυρή δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τα επίπεδα CRP και ινωδογόνου [41]. Τα δεδομένα από αρκετές εργασίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα CRP και ινωδογόνου σχετίζονται περισσότερο με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου με βάση τον δείκτη pack-years και όχι με τα χρόνια από την διακοπή καπνίσματος. Τα επίπεδα CRP φαίνεται ότι παραμένουν σημαντικά αυξημένα δέκα χρόνια μετά την διακοπή καπνίσματος [42]. Τα δεδομένα από τη British Regional Heart Study δείχνουν ότι η διακοπή καπνίσματος οδηγεί σε γρήγορη μείωση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής και αιμόστασης, αλλά τα επίπεδα CRP παραμένουν σημαντικά μεγαλύτερα μετά από 10 έως 19 χρόνια και δεν επανέρχονται στα επίπεδα που αντιστοιχούν στους μη καπνιστές ούτε μετά από 20 χρόνια [43]. Η μείωση των επιπέδων της CRP εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων που έχει καπνίσει το άτομο. Μια δοσοεξαρτώμενη σχέση έχει παρατηρηθεί και ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα και τα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα [44]. Η εργασία NHANES III επιβεβαίωσε ότι το κάπνισμα συμβάλλει σημαντικά στην συστηματική φλεγμονή και έδειξε επιπρόσθετα ότι η έκπτωση στις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού συσχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα για αυξημένα επίπεδα CRP, ινωδογόνου και λευκών αιμοσφαιρίων [41]. Έχει παρατηρηθεί ότι η χαμηλή FVC σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα α1-αντιθρυψίνης, σερουλοπλασμίνης, απτοσφαιρίνης και α1-γλυκοπρωτεΐνης καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου [45]. Εντούτοις, η φύση των συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού και την ενίσχυση της παραγωγής APPs δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη.

Ο ρόλος των άλλων APPs έχει μελετηθεί λιγότερο. Αναφέρεται ότι οι συγκεντρώσεις της α-1 γλυκοπρωτεΐνης, της σερουλοπλασμίνης και της α-2 μακροσφαιρίνης είναι αυξημένες στο πλάσμα των καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές κατά 39%, 28% και 12% αντίστοιχα [46]. Επιπρόσθετα, μια μεγάλη προοπτική μελέτη με παρακολούθηση 18 ετών αποκάλυψε ότι τα επίπεδα όλων των APP (α-1 γλυκοπρωτεΐνη, α-1 αντιθρυψίνη, απτοσφαιρίνη, ινωδογόνο και σερουλοπλασμίνη) αυξάνονται σημαντικά με την αύξηση της κατανάλωσης

τσιγάρων σε υγιείς ενήλικες άνδρες ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [47].

Ενώ αυτές οι μεταβολές στο πλάσμα των καπνιστών μπορεί να είναι απλά δείκτες της καταστροφής των ιστών λόγω του καπνίσματος, είναι επίσης πιθανόν τα αυξημένα επίπεδα APP μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυξημένα επίπεδα CRP και ινωδογόνου έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων [48]. Η CRP δεν αποτελεί μόνο προγνωστικό δείκτη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά μπορεί να έχει άμεσες επιδράσεις στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Για παράδειγμα, η CRP ενισχύει την παραγωγή IL-6 και ενδοθηλίνης-1 και προάγει την σύνθεση μορίων προσκόλλησης με αποτέλεσμα την έναρξη μιας αλληλουχίας γεγονότων που μπορεί να οδηγήσουν στην δημιουργία θρόμβων και την αθηρωμάτωση των αγγείων [49]. Εντούτοις, ο ακριβής ρόλος της CRP στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι ακόμα υπό συζήτηση. Υπό συζήτηση είναι επίσης και ο ρόλος του ινωδογόνου στην αθηρογένεση. Είναι πιθανόν το ινωδογόνο να προάγει την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω επιδράσεων στο ιξώδες του πλάσματος, στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό ινώδους. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ξεκάθαρα ότι τα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου είναι σημαντικά αυξημένα στους καπνιστές και πιθανόν συμβάλλουν στην εμφάνιση των επιδράσεων της χρόνιας έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στην φλεγμονώδη αντίδραση και στην αθηρωματική νόσο.

Τα αυξημένα επίπεδα APPs στο πλάσμα μπορεί να αντανακλούν την αύξηση των επιπέδων κυτοκινών φλεγμονής όπως η IL-6 και ο παράγοντας TNF-α που ενισχύουν την παραγωγή APP και με αυτό τον τρόπο ρυθμίζουν την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Πέρα από την ενίσχυση της παραγωγής APPs, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 και ο TNF-α φαίνεται να αποτελούν παράγοντα κινδύνου και προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [50].

Αρκετές εργασίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 σε καπνιστές. Φαίνεται ότι τα επίπεδα IL-6 είναι σημαντικά αυξημένα σε καπνιστές ενώ οι πρώην καπνιστές έχουν αντίστοιχα επίπεδα IL-6 με τους μη καπνιστές [51]. Επιπρόσθετα, υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην IL-6 και το ινωδογόνο καθώς και ανάμεσα στην IL-6 και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό δείχνει τον σημαντικό ρόλο της IL-6 στην ενίσχυση της παραγωγής ινωδογόνου. Η Women's Health Study έδειξε μια τάση αύξησης των επιπέδων IL-6 από τους μη καπνιστές, στους πρώην καπνιστές και στους ενεργούς καπνιστές [52]. Επιπλέον, οι Wirts et al. αναφέρουν αυξημένα επίπεδα TNF-α σε υγιείς καπνιστές [53]. Εντούτοις, άλλες εργασίες απέτυχαν να δείξουν σημαντικές επιδράσεις του καπνίσματος στα επίπεδα TNF-α πλάσματος.

Συνολικά, τα δεδομένα που αφορούν τα επίπεδα IL-6 και TNF-α σε υγιείς καπνιστές είναι προς το παρόν ανεπαρκή. Εάν λάβουμε υπόψη τον πιθανό προγνωστικό ρόλο των κυτοκινών για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, αντιλαμβανόμαστε την σημασία της διεξαγωγής μελετών που θα προσεγγίζουν την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα κυτοκινών στο πλάσμα με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως το κάπνισμα.

Οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την συσχέτιση που παρατηρείται ανάμεσα στο κάπνισμα με διάφορα νοσήματα καθώς και με την θνητότητα

είναι πολλαπλοί και παρά τις προσπάθειες πολλών ερευνητών δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι. Η αποκάλυψη των μονοπατιών μέσω των οποίων το κάπνισμα επηρεάζει την υγεία των ανθρώπων αποτελεί μια επιστημονική πρόκληση. Παρόλο που οι επιδράσεις του καπνίσματος σε δείκτες φλεγμονής μπορεί να επιμένουν για πολλά χρόνια, η πλειονότητα των αρνητικών επιδράσεων του καπνίσματος είναι αναστρέψιμες. Έτσι, η διακοπή καπνίσματος οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση των νοσημάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα και παράταση της ζωής του καπνιστή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα και κάπνισμα

Ήδη από το 1889 έχουν σχολιαστεί οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει σε αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Σχεδόν 50 χρόνια αργότερα έγινε αναφορά σε αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων στους καπνιστές ενώ το κάπνισμα αναδείχθηκε ως παράγοντας που ευθυνόταν για την καταστροφή των αρτηριών και των στεφανιαίων αγγείων. Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1950 ο Samuel Levine ανακοίνωσε ότι ο θάνατος λόγω στεφανιαίας νόσου παρατηρείται νωρίτερα στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές [54]. Έτσι, το κάπνισμα θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σε μεταγενέστερες εργασίες ανακοινώθηκε ότι τα άτομα που καπνίζουν 20 τσιγάρα ημερησίως έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου λόγω στεφανιαίας νόσου από τους μη καπνιστές [55]. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση στην θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων με την διακοπή καπνίσματος.

Πέρα από παράγοντας κινδύνου για την αθηρωματική νόσο φαίνεται ότι το κάπνισμα έχει αρνητική επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Ο συνδυασμός των αρνητικών αυτών επιδράσεων του καπνίσματος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

3.2 Επίδραση του καπνίσματος στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες

Μια μετανάλυση από τους Graig et al έδειξε ότι τα άτομα που κάπνιζαν είχαν ψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL και απολιποπρωτεΐνης AI (Apo A-I) σε σχέση με τους μη καπνιστές [56]. Παρατηρήθηκε επίσης συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα και την βαρύτητα των βλαπτικών επιδράσεων στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες.

Το κάπνισμα 20 και άνω τσιγάρων ημερησίως φαίνεται να αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 1.78[57]. Άρα, το κάπνισμα αυξάνει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι θα αναμενόταν από την επίδραση του καπνίσματος στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος. Το ερώτημα αυτό τέθηκε από τον McGill ο οποίος συμπέρανε ότι η μικρή αύξηση του κινδύνου για αθηρωματική νόσο λόγω του καπνίσματος δεν μπορεί να εξηγήσει επαρκώς την μεγάλη αύξηση του κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που παρατηρείται ανάμεσα στους καπνιστές [58].

Εργασίες που ακολούθησαν έδειξαν ότι η HDL, η σημαντικότερη καρδιοπροστατευτική λιποπρωτεΐνη, είναι σημαντικά μειωμένη στους καπνιστές γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την κάθαρση της χοληστερόλης [59]. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα συμβάλλει στην εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τον επηρεασμό του μεταβολισμού των λιπιδίων και τις μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ [60].

3.3 Κάπνισμα και μεταβολισμός των λιπιδίων

Το κάπνισμα είναι καταστροφικό για την υγεία και συμβάλλει στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα μέσω μεταβολών στο λιπιδαιμικό προφίλ και κυρίως λόγω της επίδρασης στην HDL. Μια δημοφιλής εξήγηση είναι ότι τα συστατικά του τσιγάρου μεταβάλλουν την απελευθέρωση κατεχολαμίνων και την επομένως την απελευθέρωση

λιπαρών οξέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης VLDL και LDL στο αίμα γεγονός που συμβάλλει στην χαμηλότερη συγκέντρωση HDL [61]. Τελικά το κάπνισμα δρα καταστροφικά στον μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών και οδηγεί στην αθηρωματική νόσο.

Οι καπνιστές παρουσιάζουν διαταραχές του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων ειδικά στον λιπώδη ιστό. Φαίνεται ότι οι καπνιστές έχουν λιγότερα λιπίδια ανά κύτταρο από τους μη καπνιστές με αντίστοιχο BMI πιθανόν ως αποτέλεσμα διαφορών στον μεταβολισμό ανάμεσα στους καπνιστές και του μη καπνιστές[62].

Ο μεταβολισμός των τριγλυκεριδίων ρυθμίζεται από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), ένα ένζυμο που επηρεάζεται και από το κάπνισμα. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και την κάθαρση τους από το αίμα. Η LPL διεγείρεται από την ινσουλίνη στον λιπώδη ιστό αλλά καταστέλλεται από αυτήν στους μύες. Φαίνεται ότι η δράση της LPL είναι μειωμένη στους σκελετικούς μύες των καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές [63]. Αντίθετα, η δράση της LPL στον λιπώδη ιστό δεν φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές [64].

Η LPL προκαλεί μεγαλύτερη κάθαρση των λιπιδίων στους σκελετικούς μύες από ότι στον λιπώδη ιστό. Έτσι, η επηρεασμένη δράση της LPL στους μύς που παρατηρείται στους καπνιστές έχει μεγάλη σημασία. Μια εργασία από τους Freeman et al. αποκάλυψε μια τάση για χαμηλότερα επίπεδα HDL και ψηλότερες συγκεντρώσεις LDL και τριγλυκεριδίων στους καπνιστές [63]. Η δραστηριότητα της LPL ήταν σημαντικά μειωμένη στους σκελετικούς μύες των καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές. Το συμπέρασμα ήταν ότι η μειωμένη δραστηριότητα της LPL θα μπορούσε να εξηγήσει την επηρεασμένη κάθαρση των τριγλυκεριδίων που παρατηρείται στους καπνιστές. Συγκεκριμένα παρατηρείται πιο αργός μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια όπως τα χυλομικρά και η VLDL. Αυτή η διαταραχή μπορεί με την σειρά της να μειώσει την αναγνώριση της HDL και να καθυστερήσει περαιτέρω την κάθαρση της χοληστερόλης.

Οι δράσεις της LPL στους σκελετικούς μύες επηρεάζονται από την ινσουλίνη ενώ πολλές εργασίες έχουν επιβεβαιώσει αντίσταση στην ινσουλίνη στους καπνιστές [65]. Φαίνεται ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην αποδέσμευση ινσουλίνης και την δραστηριότητα της LPL με αποτέλεσμα τα άτομα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη απελευθέρωση ινσουλίνης να έχουν σημαντικότερη μείωση της δραστηριότητας της LPL [62]. Η ποσότητα της ινσουλίνης που απελευθερώνεται παρουσιάζει θετική συσχέτιση με ποσότητα της νικοτίνης που καταναλώνεται ανά ημέρα [64]. Έτσι, το κάπνισμα δημιουργεί ένα περιβάλλον όπου υπάρχει συνεχή διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και απελευθέρωση κατεχολαμινών, γεγονός που οδηγεί σε απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Αυτή η φυσιολογική αντίδραση θα έπρεπε να διεγείρει την LPL. Εντούτοις, λόγω του ότι η LPL δεν διεγείρεται αυξάνεται η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων. Αυτή η διαταραχή μπορεί να προκαλέσει αύξηση στον σχηματισμό της VLDL μέσω της μείωσης της LPL και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η αύξηση στην συγκέντρωση της VLDL είναι σημαντική γιατί είναι το μόριο που οδηγεί σε σχηματισμό της LDL που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Εντούτοις, η LDL φαίνεται να είναι η λιποπρωτεΐνη που επηρεάζεται λιγότερο στους καπνιστές παρουσιάζοντας αύξηση μόνο κατά 1.7% [56]. Η μεγαλύτερη ανησυχία όσο αναφορά την επίδραση του καπνίσματος στην LDL είναι η αλλαγή του μεγέθους της LDL σε

μικρότερο μόριο που μπορεί να περάσει ευκολότερα τον ενδοθηλιακό φραγμό και να προσκολληθεί στο τοίχωμα των αρτηριών.

Ένας δεύτερος προβληματισμός που αφορά το κάπνισμα και την LDL είναι η τάση της LDL να οξειδώνεται και να διευκολύνει μια ανοσολογική αντίδραση αφού προσκολληθεί στο τοίχωμα των αρτηριών. Η ανοσολογική αυτή αντίδραση ελκύει τα μακροφάγα οδηγώντας σε σχηματισμό αφρωδών κυττάρων γεγονός που αποτελεί το αρχικό στάδιο σχηματισμού αθηρωματικών πλακών. Το κάπνισμα βοηθά στην έναρξη αυτής της διαδικασίας μέσω της πληθώρας ελεύθερων ριζών που εντοπίζονται στον καπνό του τσιγάρου. Μια εισπνοή από ένα τσιγάρο των 30ml περιέχει 70 εκατομμύρια σωματίδια πλούσια σε ελεύθερες ρίζες προκαλούν οξείδωση των λιπιδίων. Τα αλλοιωμένα σωματίδια των λιπιδίων προκαλούν αύξηση του οξειδωτικού στρες στους καπνιστές.

Το κάπνισμα έχει αρνητική επίδραση στην HDL και προκαλεί μείωση στην συγκέντρωση της κατά 5.7%. Αυτό εμποδίζει την διαδικασία απομάκρυνσης της περίσσειας χοληστερόλης από το αίμα και την μεταφορά της στο ήπαρ όπου καταβολίζεται [56].

3.4 Δοσοεξαρτώμενη σχέση καπνίσματος και λιποπρωτεϊνών

Σε μια μετανάλυση από τους Graig et al. παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων και τις μεταβολές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών [56]. Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση των τριγλυκεριδίων και της LDL καθώς και μείωση της HDL παράλληλα με την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων.

Η μείωση αυτή της HDL φαίνεται να προκαλεί μεταβολή του λόγου της LDL/HDL που ευνοεί την αθηρωμάτωση. Αυτή η αρνητική επίδραση στον λόγο LDL/HDL η οποία συσχετίζεται με το κάπνισμα έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες [66].

3.5 Πέρα από το λιπιδαιμικό προφίλ

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για αθηρωμάτωση δεν περιορίζονται μόνο στις επιδράσεις στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες. Άλλοι μηχανισμοί που επηρεάζονται από το κάπνισμα και μπορούν συμβάλουν στην επιτάχυνση της δημιουργίας αθηρωματικών πλακών είναι η λειτουργία των αιμοπεταλίων, η φλεγμονώδης αντίδραση, η ινωδύωση καθώς και η δράση των αντιθρομβωτικών και προθρομβωτικών παραγόντων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και οι διαταραχές τους προηγούνται των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Το κάπνισμα οδηγεί σε όλες αυτές τις διαταραχές κυρίως μέσω της επίδρασης της νικοτίνης και του μονοξειδίου του άνθρακα.

Η νικοτίνη έχει την ικανότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα να συνδέεται σε διάφορους υποδοχείς και να διεγείρει την έκκριση ακετυλοχολίνης, νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης, σεροτονίνης και βαζοπρεσίνης [61]. Οι ουσίες αυτές προκαλούν την διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και την αγγειοσυσπασση των αρτηριών με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Παρόλο που στην βιβλιογραφία έχει διαπιστωθεί η αρνητική επίδραση της νικοτίνης στο καρδιακή λειτουργία, ο ρόλος της στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου δεν είναι ξεκάθαρος. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η νικοτίνη δεν προκαλεί μεταβολές στα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) και ότι έχει μικρή επίδραση στην έναρξη και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας [67].

Το μονοξείδιο του αζώτου από τον καπνό του τσιγάρου συμβάλει άμεσα στην υποξία των στεφανιαίων αγγείων. Η υποξία αυτή εκδηλώνεται με μεταβολές στην συγκέντρωση του

2,3 - DPG (2,3-diphosphoglycerate), που αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της ικανότητας της αιμοσφαιρίνης για σύνδεση με το οξυγόνο. Η συγκέντρωση του 2,3-DPG είναι αυξημένη στους καπνιστές σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αντιρροπίσει το υποξαιμικό περιβάλλον που δημιουργείται από το μονοξειδίο του άνθρακα[68]. Εντούτοις πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο ρόλος του μονοξειδίου του άνθρακα στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης είναι αμφιλεγόμενος και ίσως δεν αποτελεί αιτία αθηροσκλήρωσης και δημιουργίας θρόμβου [69].

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για αρτηριακή θρόμβωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι καταστάσεις αυτές συσχετίζονται με την λειτουργία του ενδοθηλιακού τοιχώματος. Το ενδοθηλιακό τοίχωμα αποτελείται από ένα στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που ρυθμίζουν την κυκλοφορία του αίματος και τον μεταβολισμό του αγγείου. Το μονοξειδίο του άνθρακα φαίνεται να είναι ο παράγοντας που επηρεάζει περισσότερο την λειτουργία του ενδοθηλίου και ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένα σημαντικό βήμα στην έναρξη της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης [70]. Το κάπνισμα φαίνεται να επιταχύνει την δημιουργία αθηρωματικών πλακών στις αρτηρίες [71].

Η δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου λόγω του καπνίσματος μπορεί να επιταχύνει την δημιουργία αθηρωματικών πλακών μέσω του τραυματισμού του ενδοθηλίου που προκαλείται από την αυξημένη οξειδωση των λιπιδίων. Αυτός θα μπορούσε να είναι ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την συσχέτιση του καπνίσματος και της αθηρωμάτωσης. Η οξειδωση των λιπιδίων είναι υπεύθυνη για την δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα αγγεία, ενώ αυξημένα επίπεδα αυτών των ριζών οξυγόνου προκαλούν οξειδωση στο μόριο της LDL [72].

Η οξειδωμένη LDL μπορεί να διαπεράσει τον προστατευτικό φραγμό και να προσκολληθεί στο ενδοθηλιακό τοίχωμα, γεγονός που διεγείρει μια ανοσολογική αντίδραση με συμμετοχή μακροφάγων, λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων. Αυτή η ανοσολογική αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα να ελκύονται αιμοπετάλια στο σημείο του τραυματισμού του αγγείου. Τα αιμοπετάλια αυτά συσσωρεύονται και δημιουργούν αφρώδη κύτταρα γεγονός που αποτελεί το πρώτο βήμα για την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.

Έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον χρόνο πήξης ως αποτέλεσμα της αυξημένης συσσώρευσης των αιμοπεταλίων[73]. Επιπλέον, η ικανότητα των καπνιστών να παράγουν NO είναι μειωμένη [74]. Το NO προκαλεί διαστολή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και η μειωμένη συγκέντρωσή του έχει ως αποτέλεσμα την ανικανότητα αγγειοδιαστολής σε καταστάσεις υποξίας γεγονός που καθιστά ακόμα πιο δύσκολη την προσαρμοστική ικανότητα του καπνιστή.

Ένας άλλος δείκτης καλής κατάστασης των στεφανιαίων αγγείων είναι το μέγεθος του τοιχώματος του αγγείου σε σχέση με το πάχος της αθηρωματικής πλάκας. Το κάπνισμα προάγει την στένωση των αγγείων και την μείωση του λόγου του πάχους του τοιχώματος του αγγείου προς το πάχος της πλάκας [75].

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4000 γνωστά συστατικά και μόνο λίγα από αυτά έχουν μελετηθεί ξεχωριστά [76]. Θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι ενώ πιθανόν κάθε ένα από αυτά τα συστατικά έχει μικρές επιδράσεις όταν αυτά συνδυαστούν το αποτέλεσμα μεγεθύνεται επιτρέποντάς μας

να συμπεραίνουμε ότι το κάπνισμα συμβάλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων με διάφορους μηχανισμούς όπως οι μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ.

3.6 Διακοπή καπνίσματος και υποκατάστατα νικοτίνης

Το 2000 ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας δήλωσε ξανά με έμφαση ότι το κάπνισμα είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και ότι τόνισε την σύσταση για διακοπή καπνίσματος. Αρκετές μελέτες που είχαν προηγηθεί παρατήρησαν σημαντική μείωση του κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα σε σχέση με τους καπνιστές [55]. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στα άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα η εμφάνιση αθηρωματικής νόσου καθυστερεί κατά 10 έτη σε σχέση με τους καπνιστές.

Φαίνεται ότι υπάρχει μια περίοδος προσαρμογής μετά την διακοπή καπνίσματος και μέχρι ο αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα να ελαττωθεί η οποία κυμαίνεται από 2 έως 20 έτη. Τελικά με την διακοπή καπνίσματος μπορεί να επιτευχθεί μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα που φτάνει στα επίπεδα των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ [77]. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να αποτελεί κίνητρο για την διακοπή καπνίσματος.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της διακοπής καπνίσματος είναι πολλά και σε αυτά περιλαμβάνεται η αποκατάσταση του λιπιδαιμικού προφίλ. Έχει παρατηρηθεί ότι με την διακοπή καπνίσματος παρατηρείται αύξηση της HDL που είναι εμφανής ήδη από τις πρώτες 17 μέρες της διακοπής καπνίσματος και συνεχίζει μέχρι να φτάσει τα φυσιολογικά επίπεδα. Το αποτέλεσμα είναι η μεταβολή του λόγου LDL/HDL που οδηγεί σε βελτίωση της κάθαρσης της χοληστερόλης από την κυκλοφορία.

Τα υποκατάστατα νικοτίνης χρησιμοποιούνται συχνά στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Ενώ παλαιότερες εργασίες έδειχναν ότι η χορήγηση επιθέματος νικοτίνης δεν επηρέαζε τα λιπίδια ή τις λιποπρωτεΐνες, πιο πρόσφατες εργασίες παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα. Φαίνεται ότι τα υποκατάστατα νικοτίνης επηρεάζουν την επιστροφή της HDL στα φυσιολογικά επίπεδα μόνο όμως για την περίοδο κατά την οποία γίνεται χρήση του επιθέματος νικοτίνης [78].

3.7 Αλλαγές στον μεταβολισμό μετά την διακοπή καπνίσματος

Η διακοπή καπνίσματος αρχικά οδηγεί σε ένα σύνδρομο μεταβολικής απόσυρσης που επηρεάζει το 80% των καπνιστών και οδηγεί σε υπερκινητικότητα, ευερεθιστότητα ανησυχία και σύγχυση. Τα συμπτώματα αυτά συνδυάζονται με αύξηση του σωματικού βάρους, αύξηση της αναλογίας περιφέρεια- γλουτών και αύξηση του ποσοστού του λιπώδους ιστού λόγω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων και μείωσης του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας [79].

Φαίνεται ότι η HDL επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα παρά την αύξηση του σωματικού βάρους. Η εξήγηση είναι ότι πιθανόν το κάπνισμα να αποτελεί πιο ισχυρό μεσολαβητή των μεταβολών των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών από ότι η αύξηση του σωματικού βάρους. Οι Stamford et al. παρατήρησαν αύξηση στην πρόσληψη θερμίδων κατά 227Kcal ανά ημέρα μετά την διακοπή καπνίσματος το οποίο δικαιολογούσε το 69% της αύξησης του σωματικού βάρους [80]. Παραμένει ένα σημαντικό ποσοστό του προσλαμβανόμενου σωματικού βάρους που δεν μπορεί να εξηγηθεί από την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την σημαντική μείωση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας μετά την διακοπή καπνίσματος. Η μείωση του μεταβολικού

ρυθμού πιθανόν να οφείλεται στην απόσυρση της διέγερσης των νικοτινικών υποδοχέων που οδηγεί σε μειωμένη απελευθέρωση κατεχολαμινών.

Έχουν μελετηθεί και επιπρόσθετοι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην πρόσληψη σωματικού βάρους. Η λεπτίνη είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής της όρεξης και φαίνεται ότι επηρεάζεται από το κάπνισμα και την διακοπή καπνίσματος. Έχει παρατηρηθεί ότι η άσκηση μπορεί να εξαλείψει την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων που παρατηρείται μετά την διακοπή καπνίσματος και να αυξήσει περισσότερο την HDL [81].

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχει αρνητική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Μειώνει τα επίπεδα της καρδιοπροστατευτικής HDL, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα επηρεάζει την λειτουργικότητα ενζύμων που είναι υπεύθυνα για την μεταφορά των λιπιδίων. Το αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση αθηρωματικής νόσου.

Με την διακοπή καπνίσματος παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της HDL που είναι εμφανής λίγες μέρες μετά την διακοπή καπνίσματος και συνεχίζεται όσο συνεχίζει η αποχή από το κάπνισμα. Η διακοπή καπνίσματος συσχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους ενώ τα επίπεδα της HDL παρουσιάζουν αύξηση παρά την αύξηση του σωματικού βάρους.

Με την διακοπή καπνίσματος μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα και οι διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ, ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα συσχετίζονται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, στους οποίους περιλαμβάνονται η CRP καθώς και πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον μηχανισμό της πηκτικότητας[82]. Αυξημένα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έχουν επίσης συσχετιστεί με παράγοντες κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στηθάγχη [83]. Για πολλές δεκαετίες επικρατούσε η άποψη ότι η αύξηση αυτή των δεικτών συστηματικής φλεγμονής οφειλόταν στην ανάπτυξη τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης λόγω της αθηρωμάτωσης των αγγείων. Η εκτεταμένη έρευνα σε σχέση με τα λιπίδια ανέδειξε την σημασία αυτής της συστηματικής φλεγμονής και απέδειξε ότι η συστηματική φλεγμονή δεν είναι αποτέλεσμα της αθηρωμάτωσης αλλά ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της. Υπερτροφικά αδιποκύτταρα και στρωματικά κύτταρα στον λιπώδη ιστό ενισχύουν άμεσα την συστηματική φλεγμονή. Αυτή η ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονής συμμετέχει σε πολλαπλούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα με συννοσηρότητες όπως η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο.

4.1 Λιπώδης ιστός και φλεγμονή

Εκτός από τα αδιποκύτταρα, ο λιπώδης ιστός περιέχει ινωδοβλάστες, προαδιποκύτταρα, μακροφάγα και συστατικά των αγγείων. Το αδιποκύτταρο εκφράζει υποδοχείς που του επιτρέπουν να αντιληφθεί την παρουσία παθογόνων και φλεγμονής. Με την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ενεργοποιεί μια αλληλουχία αντιδράσεων με αποτέλεσμα την έκκριση κυτταροκινών φλεγμονής και πρωτεϊνών οξείας φάσης στις οποίες περιλαμβάνονται ο TNF- α , ο PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), ιντερλευκίνες (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15), συστατικά του συμπληρώματος, προσταγλανδίνη E2 και πιθανοί ρυθμιστές της φλεγμονής όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεσιστίνη.

4.2 Συσχέτιση της παχυσαρκίας με την τοπική φλεγμονή του λιπώδους ιστού

Η αποκάλυψη της συμβολής του λιπώδους ιστού στην φλεγμονώδη αντίδραση οδήγησε στο ερώτημα εάν αυτή η φυσιολογική αντίδραση σε λοιμώδεις παράγοντες θα μπορούσε να απορρυθμιστεί στην παχυσαρκία. Παρόλο που στον λιπώδη ιστό το ποσοστό των μακροφάγων είναι περίπου 5-10%, με την αύξηση του σωματικού βάρους παρατηρείται μια αύξηση του αριθμού των μακροφάγων με το ποσοστό τους να φτάνει μέχρι και το 60% των κυττάρων του λιπώδους ιστού [84]. Επιπρόσθετα η έκκριση TNF- α , PAI-1, αγγειοτενσινογόνου, του παράγοντα του συμπληρώματος C3 και άλλων κυτταροκινών φλεγμονής είναι αυξημένα στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων [85].

Η ανακάλυψη αυξημένης έκκρισης των παραγόντων αυτών από τον λιπώδη ιστό έδωσε τις πρώτες ενδείξεις της άμεσης συσχέτισης της παχυσαρκίας με την συστηματική φλεγμονή.

4.3 Συσχέτιση παχυσαρκίας με την συστηματική φλεγμονή

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού συμβάλει άμεσα στην αύξηση της συστηματικής φλεγμονής στον οργανισμό. Οι πρώτες αναφορές έγιναν το 1985 όταν παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στη μάζα

σώματος και τον αριθμό των λευκών κυττάρων στο περιφερικό αίμα [86]. Έκτοτε, ένας μεγάλος αριθμός εργασιών έδειξε ότι το αυξημένο BMI συσχετίζεται με αύξηση στην συστηματική κυκλοφορία των επιπέδων πρωτεϊνών φλεγμονής όπως η CRP, IL-6, PAI-1, VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1), ινωδογόνο, αγγειοτενσινογόνο και SAA3. Λαμβάνοντας υπόψη ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες παράγονται από τον λιπώδη ιστό και τα αδιποκύτταρα, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο λιπώδης ιστός συμβάλει σημαντικά σε αυτή την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση.

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στην παχυσαρκία δεν προέρχεται μόνο από τον λιπώδη ιστό αλλά και από το ήπαρ και άλλους ιστούς. Εντούτοις, ακόμα και για κάποιες πρωτεΐνες που προέρχονται από το ήπαρ, φαίνεται ο λιπώδης ιστός είναι η κατεξοχήν υπεύθυνος για την αύξηση στην συγκέντρωσή τους. Για παράδειγμα όσο αναφορά την CRP, φαίνεται ότι η ρύθμιση της παραγωγής της γίνεται στο ήπαρ και καθοδηγείται από την IL-6. Είναι πιθανόν η αύξηση της CRP από το ήπαρ που παρατηρείται στην παχυσαρκία να οφείλεται στην αυξημένη έκκριση IL-6 από τον λιπώδη ιστό της κοιλιακής χώρας που μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας καταλήγει στο ήπαρ [87]. Πέρα από την ενίσχυση της παραγωγής CRP από το ήπαρ, νεώτερα δεδομένα δείχνουν ότι και ο ίδιος ο λιπώδης ιστός μπορεί να συμβάλει στα αυξημένα επίπεδα CRP που παρατηρούνται στην παχυσαρκία [88]. Παρόλο που η άμεση συμβολή του λιπώδους ιστού στα επίπεδα CRP στην συστηματική κυκλοφορία μπορεί να είναι περιορισμένη, είναι ξεκάθαρο ότι οι παράγοντες που εκκρίνονται από τα αδιποκύτταρα και τον λιπώδη ιστό έχουν σημαντική επίδραση στην παραγωγή CRP από άλλους ιστούς.

4.4 Επίδραση απώλειας βάρους στην συστηματική φλεγμονή

Τα δεδομένα για την συσχέτιση παχυσαρκίας και φλεγμονής έχουν ενισχυθεί και από εργασίες σε σχέση με την απώλεια βάρους. Η απώλεια λιπώδους ιστού συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής. Συγκεκριμένα η απώλεια σωματικού βάρους μετά από δίαιτα ή δίαιτα και άσκηση, οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα IL-6, CRP, PAI-1, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1 και IL-18 σε άνδρες και γυναίκες διαφόρων ηλικιακών ομάδων και BMI [89].

4.5 Μηχανισμοί που συσχετίζουν την συστηματική φλεγμονή με τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η παχυσαρκία συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω των μηχανισμών που οδηγούν στην αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων αγγείων, την υπερχοληστερολαιμία, την υπερπηκτικότητα, την δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, την αντίσταση στη ινσουλίνη, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και το μεταβολικό σύνδρομο [90]. Αυτές όλες οι συννοσηρότητες συνδέονται μέσω κοινών παραγόντων που εντοπίζονται στην κυκλοφορία και συμμετέχουν στην συστηματική φλεγμονή. Ο λιπώδης ιστός είναι η κύρια πηγή προέλευσης πολλών από αυτούς τους παράγοντες και έχει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της έκφρασης πολλών παραγόντων από άλλους ιστούς.

CRP

Οι πρώτες παρατηρήσεις της συσχέτισης της CRP με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα έγιναν το 1954, όταν φάνηκε πως μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπήρχε δραματική αύξηση στα επίπεδα CRP πλάσματος και ο βαθμός αυτής της αύξησης συσχετιζόταν με κακή πρόγνωση [91]. Στη συνέχεια παρατηρήθηκε συσχέτιση των

αυξημένων επιπέδων CRP με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου μελλοντικά.

Υπάρχει αρκετό ενδιαφέρον όσο αναφορά την CRP και τις πληροφορίες που παρέχει όσο αναφορά την συσχέτιση φλεγμονής και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυξημένα επίπεδα CRP συσχετίζονται αδιαμφισβήτητα με τόσο με την παχυσαρκία, όσο και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πολλές εργασίες επιβεβαίωσαν την συσχέτιση της CRP με όλους σχεδόν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπέρταση, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία [92]. Φαίνεται να υπάρχει γραμμική σχέση ανάμεσα στα επίπεδα CRP και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα [93]. Τα αυξημένα επίπεδα CRP σε παχύσαρκους ασθενείς δεν είναι μόνο προγνωστικά για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά μπορούν επίσης να προβλέψουν τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Τα αυξημένα επίπεδα CRP στην παχυσαρκία και η μείωση τους με την απώλεια σωματικού βάρους δείχνουν επίσης την πιθανή σύνδεση ανάμεσα στην CRP και τον σχετιζόμενο με την παχυσαρκία κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη [94]. Η φαρμακευτική αγωγή για βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (μετφορμίνη), την υπέρταση (αναστολείς αγγειοτενσίνης) ή την υπερχοληστερολαιμία (στατίνες) φαίνεται να προκαλεί σημαντική μείωση στα επίπεδα της CRP [95]. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν συνολικά ότι όλα αυτά τα νοσήματα συνδέονται μεταξύ τους μέσω της CRP και της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Πέρα από τις επιδημιολογικές μελέτες που έδειξαν ότι η CRP είναι χρήσιμος δείκτης κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, υπάρχουν και δεδομένα που δείχνουν ότι θα μπορούσε να είναι ενεργός μεσολαβητής της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρατηρείται στα στεφανιαία αγγεία. Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η CRP συσσωρεύεται στο τραυματισμένο μυοκάρδιο και πιστεύεται ότι συμμετέχει στην διαδικασία φαγοκυττάρωσης του νεκρωτικού ιστού [96]. Λόγω της σύνδεσης ανάμεσα στα επίπεδα CRP και την πρόγνωση μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει συζητηθεί η πιθανότητα η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η φαγοκυττάρωση από την CRP να συμμετέχουν στην παθολογία που παρατηρείται μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [96]. Εντούτοις, ακόμα και πριν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί με επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο και τον λείο μυϊκό ιστό που οδηγού στην δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και διαταραχές στην συστολή και διαστολή των αγγείων. Η CRP ενισχύει την δράση των πρωτεϊνών ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin και υποδοχέα της αγγειοτενσίνης τύπου I που προσκολλούνται στο ενδοθήλιο [97].

Επιπρόσθετα, εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού παράγοντα NF-κΒ, ενισχύει την δράση παραγόντων IL-1β, PAI-1, IL-6, TNF-α, MCP-1, endothelin -1 και αναστέλλει την δράση της συνθετάσης του ενδοθηλιακού NO [98]. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν ρόλο στην ρύθμιση των επιπέδων της CRP, με αποτέλεσμα η CRP να ενισχύει την φλεγμονώδη αντίδραση στα αγγεία ακόμα και στην απουσία βλάβης του αγγειακού ιστού. Η αυξημένη έκφραση αυτών των πρωτεϊνών και κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, την χημειοταξία και την εξαγγείωση στο υποενδοθηλιακό τοίχωμα που φλεγμαίνει με αποτέλεσμα τελικά την συσσώρευση φαγοκυττάρων. Προκαλούν επίσης την μειωμένη παραγωγή NO από τον ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες με αποτέλεσμα την ανεπαρκή χαλάρωση των αγγείων.

Σε συνδυασμό με την αυξημένη συσπαστικότητα των αγγείων που προκαλεί η ενδοθηλίνη I και η αγγειοτενσίνη II (ATII), αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε παθολογική συστολή και διαστολή των αγγείων γεγονός που συμβάλλει στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί τελικά αλλαγή στην δομή των αγγείων [99]. Τέλος, οι επιδράσεις της CRP στα επίπεδα NO και η ενίσχυση της δράσης της endothelin-1 και P-selectin έχουν ενισχυτική δράση στα αιμοπετάλια [100]. Οι πολλαπλοί μοριακοί μηχανισμοί δράσης της CRP στα αγγεία μπορούν να δικαιολογήσουν τον κεντρικό ρόλο που κατέχει ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Λεπτίνη

Η παραγωγή λεπτίνης ενισχύεται από φλεγμονώδη σήματα όπως οι ενδοτοξίνες. Η λεπτίνη έχει σημαντικές επιδράσεις στις Th1 ανοσολογικές αντιδράσεις και οδηγεί σε ενεργοποίηση των μονοκυττάρων του αίματος [101]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίζονται με την CRP και άλλους δείκτες φλεγμονής τόσο σε υγιείς όσο και σε παχύσαρκους ασθενείς [102]. Περισσότερο γνωστός είναι ο ρόλος των αυξημένων επιπέδων λεπτίνης στην παχυσαρκία [103]. Στις περιπτώσεις αυτές η λεπτίνη φαίνεται να συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται ότι είναι ένας από τους παράγοντες που συνδέουν την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρωματική νόσο. Εντούτοις, υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερλεπτιναμία συσχετίζεται με την αθηρωμάτωση των αγγείων ανεξάρτητα με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η λεπτίνη φαίνεται επίσης να συμβάλλει στην αγγειοπάθεια μέσω του ρόλου της στην κεντρική ρύθμιση του συμπαθητικού συστήματος που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης στην παχυσαρκία [104]. Τέλος, η λεπτίνη διαδραματίζει ρόλο στην πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων μετά από τραυματισμό τους [105]. Αυτές οι δράσεις, σε συνδυασμό με την πιθανή συμβολή στην αθηρωμάτωση μέσω της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων και της Th1 αντίδρασης, μπορούν να εξηγήσουν την επιδημιολογική συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τον λιπώδη ιστό και τα επίπεδα της ελαττώνονται στην παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην ρύθμιση του μεταβολισμού. Αποτελεί επίσης ευαίσθητο δείκτη που μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ασθενείς με ψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και η συσχέτιση αυτή επιμένει παρά την διόρθωση ως προς το οικογενειακό ιστορικό, το BMI, την κατανάλωση αλκοόλ, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση, την γλυκοζηλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την CRP και τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών [106]. Δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ασκεί την αντιαθηρωματική της δράση η αδιπονεκτίνη. Η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα αδιπονεκτίνης και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα ανεξάρτητα από άλλες μεταβλητές υποδεικνύει ότι η αδιπονεκτίνη είναι πιθανόν να έχει άμεση επίδραση στα αγγεία παράλληλα με την έμμεση δράση που ασκεί μέσω του ρόλου της στην εμφάνιση ευαισθησίας στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη. Αρκετές εργασίες δείχνουν άμεση επίδραση της αδιπονεκτίνης στο

ενδοθήλιο και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων [107]. Επιπρόσθετα, φαίνεται να υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα αδιπονεκτίνης και δείκτες φλεγμονής στο πλάσμα [88]. Μια παλαιότερη εργασία έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη ενεργοποιεί τον παράγοντα NF-κ B ενώ μεταγενέστερες εργασίες ανέδειξαν αντιφλεγμονώδεις δράσεις της αδιπονεκτίνης στα μακροφάγα και το ενδοθήλιο [108].

Παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρο εάν η ίδια η αδιπονεκτίνη ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις, φαίνεται ότι η παραγωγή αδιπονεκτίνης από τον λιπώδη ιστό μπορεί να ανασταλεί από την συστηματική φλεγμονή, υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Η παραγωγή αδιπονεκτίνης από τα αδιποκύτταρα μπορεί να κατασταλεί από κυτταροκίνες φλεγμονής όπως ο TNF-α με πιθανό μεσολαβητή τον παράγοντα NF-κ B [109]. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της αδιπονεκτίνης έχουν σαν πιθανό μεσολαβητή την AMP-activated protein kinase (AMPK) [110]. Υπάρχουν δεδομένα ότι η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση στο ενδοθήλιο μέσω μεταβολών της δράσης των παραγόντων NF-κ B και Akt/protein kinase B [111]. Συμπερασματικά, υπάρχουν δεδομένα ότι κάποιες από τις αποδεδειγμένες αντιαθηρωματικές δράσεις της αδιπονεκτίνης ίσως οφείλονται σε αντιφλεγμονώδεις δράσεις με άμεση επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα.

Πέρα από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις και τις επιδράσεις τους στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, η αδιπονεκτίνη φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην προστασία έναντι της υπερτροφίας του μυοκαρδίου σε καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η ισχαιμική καρδιακή νόσος. Η αδιπονεκτίνη προστατεύει από την υπερτροφία του μυοκαρδίου μέσω αναστολής της δράσης της AMPK [111]. Εν κατακλείδι, τα μειωμένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στην παχυσαρκία οδηγούν σε καρδιαγγειακή ανεπάρκεια που προκαλείται από την φλεγμονώδη αντίδραση καθώς και σε άμεση προσβολή του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

4.6 Λιπώδης ιστός κοιλιακής χώρας

Στην βιβλιογραφία φαίνεται ότι η κατανομή του λιπώδους ιστού και όχι το ποσοστό του λιπώδους ιστού είναι αυτό που καθορίζει το ρίσκο για καρδιαγγειακά νοσήματα που παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς [112]. Συγκεκριμένα ο λιπώδης ιστός στην κοιλιακή χώρα έχει τον πιο σημαντικό ρόλο σε αυτή την διαδικασία, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από εργασίες που αφορούν τον μεταβολικό σύνδρομο [113]. Το μεταβολικό σύνδρομο καθορίζεται ως ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης και αντίστασης στην ινσουλίνη [114]. Αυτό που χαρακτηρίζει το μεταβολικό σύνδρομο είναι η μάζα του λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα, ενώ ένα δεύτερο χαρακτηριστικό είναι η συστηματική φλεγμονή. Η σχέση ανάμεσα στην CRP και στο μεταβολικό σύνδρομο είναι τόσο ισχυρή που έχουν γίνει εισηγήσεις να είναι απαραίτητη για την διάγνωση του συνδρόμου. Ο λιπώδης ιστός στην κοιλιακή χώρα φαίνεται να εκκρίνει σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες CRP, IL-6, TNF-α, VEGF, αγγειοτενσινογόνου και PAI-1 σε σχέση με τον λιπώδη ιστό που εντοπίζεται υποδορίως [115]. Οι παράγοντες που απελευθερώνονται από τον λιπώδη ιστό της κοιλιακής χώρας, φτάνουν απευθείας στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας. Τα άτομα με αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα, έχουν αυξημένα επίπεδα CRP, TNF-α, IL-6, PAI-1, αγγειοτενσινογόνου καθώς και αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στην συστηματική κυκλοφορία σε σύγκριση με άτομα αντίστοιχου BMI και αυξημένη εναπόθεση λίπους υποδορίως [116].

Οι παχύσαρκοι ασθενείς με αυξημένο λιπώδη ιστό στην κοιλιακή χώρα, παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, υπερπηκτικότητα και αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια και εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης [117]. Αντί για αναφερόμαστε στην παχυσαρκία γενικότερα, ίσως θα ήταν προτιμότερο να τονίσουμε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας, η οποία ευθύνεται για την αντίσταση στην ινσουλίνη και την συστηματική φλεγμονή, που με την σειρά τους οδηγούν στο μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Στην αναζήτηση για την συσχέτιση παχυσαρκίας και νοσημάτων των αγγείων, φαίνεται ότι τα αδιποκύτταρα και ο λιπώδης ιστός επλέκονται στην ανάπτυξη μιας συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι μεσολαβητές της φλεγμονής συμμετέχουν στους μηχανισμούς της προσβολής των αγγείων και των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες φλεγμονής εκκρίνονται από τα αδιποκύτταρα και τον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα ιδιαίτερα αυξημένες ποσότητες πρωτεϊνών φλεγμονής και μειωμένες ποσότητες αδιπονεκτίνης να εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ασθενών. Η έκκριση παραγόντων φλεγμονής από τον λιπώδη ιστό της κοιλιακής χώρας στην πυλαία κυκλοφορία και στην συνέχεια στο ήπαρ και στην συστηματική κυκλοφορία θα μπορούσε να είναι η αιτία της ισχυρής σύνδεσης ανάμεσα στην κεντρική παχυσαρκία την αθηρωμάτωση και το μεταβολικό σύνδρομο. Εργασίες που αφορούν θεραπευτικές παρεμβάσεις για την παχυσαρκία και αντιφλεγμονώδεις θεραπείες ενισχύουν την πιο πάνω θεωρία. Η απώλεια βάρους συσχετίζεται με μειωμένη συστηματική φλεγμονή που θα μπορούσε να αποδοθεί σε ελαττωμένη εκπομπή σημάτων φλεγμονής από τα αδιποκύτταρα και τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού. Οι παρατηρήσεις αυτές τονίζουν τον κεντρικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΛΕΠΤΙΝΗ

5.1 Δομή και σύνθεση

Η λεπτίνη που είναι παράγωγο του ob γονιδίου έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα και είναι μια πρωτεΐνη με μοριακή μάζα 16KDa η οποία στα ζώα εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7 [7]. Η ονομασία λεπτίνη προέρχεται από την ελληνική λέξη 'λεπτός' που σημαίνει αδύνατος και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του σωματικού βάρους [118]. Η λεπτίνη δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα στον υποθάλαμο με αποτέλεσμα να καταστέλλει την πρόσληψη τροφής και να αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας [119]. Παράγεται από και εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και ανήκει στην κατηγορία των αδιποκινών [118]. Παραγωγή λεπτίνης έχει παρατηρηθεί και από άλλους ιστούς όπως το στομάχι, τους σκελετικούς μύες, το ήπαρ και τον πλακούντα [120].

Έχουν αναγνωρισθεί πολλές ισομορφές του υποδοχέα της λεπτίνης που κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το μήκος του κυτταροπλασματικού τομέα (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd και Ob-Re)[121]. Η μακριά λειτουργική ισομορφή (Ob-Rb) εκφράζεται από τον υποθάλαμο και είναι απαραίτητη για την μετάδοση μηνυμάτων που αφορούν την σύσταση σε λίπος του οργανισμού μέσω του μορίου Janus Kinase [122]. Έχει παρατηρηθεί ότι άτομα με έλλειψη λεπτίνης μπορούν να θεραπευτούν επιτυχώς με εξωγενή χορήγηση λεπτίνης και έτσι η λεπτίνη θεωρήθηκε ως πιθανό αντίδοτο της παχυσαρκίας.

Εντούτοις έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ενώ η χορήγηση λεπτίνης παρουσιάζει περιορισμένα αποτελέσματα [123]. Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι αυτό οφείλεται σε αντίσταση στην λεπτίνη. Η αντίσταση στην λεπτίνη μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή μεταφορά μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή σε μη φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα λεπτίνης ή μεταφορά του σήματος [124]. Επιπρόσθετα με τον ρόλο της μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος, η λεπτίνη έχει άμεσες δράσεις σε μια σειρά από περιφερικούς ιστούς, γεγονός που υπονοεί ένα πιο σύνθετο τρόπο δράσης από αυτό που πιστεύαμε αρχικά [125].

5.2 Δράσεις

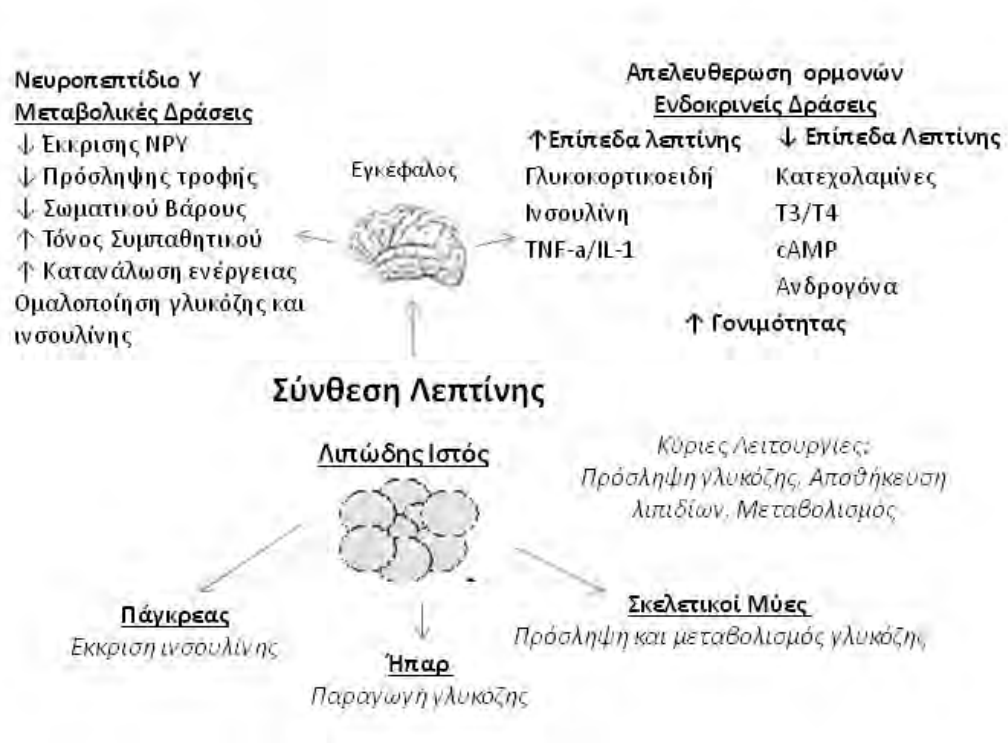
Επιπρόσθετα με τις μεταβολικές τις δράσεις, η λεπτίνη φαίνεται να έχει επίδραση σε διάφορους ενδοκρινολογικούς άξονες (Γράφημα 1).

Φαίνεται ότι η λεπτίνη μπορεί να δρα ως σύνδεσμος ανάμεσα στον λιπώδη ιστό, τα κέντρα του υποθαλάμου που ελέγχουν την ομοίωση της ενέργειας και το αναπαραγωγικό σύστημα, υποδηλώνοντας τότε τα αποθέματα ενέργειας είναι αρκετά για φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος [126].

Οι δράσεις αυτές μπορούν να εξηγηθούν μερικώς από την κατασταλτική δράση της λεπτίνης στη παραγωγή του νευροπεπτιδίου Y (NPY) και την έκκρισή του από τους νευρώνες [127]. Το νευροπεπτίδιο NPY ενισχύει το αίσθημα της πείνας ενώ ταυτόχρονα συμμετέχει στην ρύθμιση της δράσης των ορμονών της υπόφυσης [128]. Συγκεκριμένα καταστέλλει την αυξητική ορμόνη και τις γοναδοτροπίνες ενώ ενισχύει τον άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων [129, 130].

Ο πιο σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τα επίπεδα λεπτίνης είναι ο λιπώδης ιστός [131]. Σε φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα λεπτίνης αντικατοπτρίζουν το ποσοστό του λιπώδους ιστού. Η πολυφαγία, η ινσουλίνη και τα γλυκοκορτικοστεροειδή ενισχύουν την παραγωγή της λεπτίνης [132]. Αντίθετα, η νηστεία, το c AMP και οι αγωνιστές των β-3 αδρενεργικών υποδοχέων καταστέλλουν την παραγωγή λεπτίνης [133, 134].

Ασθενείς με λιποδυστροφία έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης. Η χορήγηση λεπτίνης σε αυτούς στους ασθενείς μειώνει τον λιπώδη ιστό στο ήπαρ και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [135].



Γράφημα 1 Δράσεις της λεπτίνης στον υποθάλαμο και σε περιφερικά όργανα (πάγκρεας, ήπαρ, σκελετικοί μύες)

IL-1, interleukin-1; T3, triiodothyronine; T4, thyroxin

Προσαρμογή από Meier and Gressner [8]

5.3 Αναλυτικά δεδομένα

Οι συγκεντρώσεις λεπτίνης πλάσματος παρουσιάζουν κερκάρδιο ρυθμό με μέγιστες τιμές γύρω στις 2 το πρωί [136]. Οι συγκεντρώσεις αυτή την ώρα είναι κατά 30-100% ψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που μετρούνται το πρωί ή νωρίς το απόγευμα. Αυτές οι διακυμάνσεις καθώς και η επίδραση της λήψης τροφής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν γίνεται αιμοληψία για υπολογισμό των επιπέδων λεπτίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μια αιμοληψία το πρωί πριν την λήψη τροφής είναι αξιόπιστη.

Η λεπτίνη στον ορό δεν αλλοιώνεται εάν τα δείγματα συντηρηθούν στους -20°C για περίοδο 2 ετών. Τα δείγματα παραμένουν σταθερά τουλάχιστον για 2 μήνες στους 4°C [137]. Η μέτρηση των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος μπορεί να γίνει με την μέθοδο Elisa.

Για την σωστή αξιολόγηση της συγκέντρωσης λεπτίνης πλάσματος απαιτούνται διαστήματα αναφοράς. Λόγω του ότι ο λιπώδης ιστός είναι ο παράγοντας που επηρεάζει περισσότερο, θα πρέπει για την αξιολόγηση των επιπέδων λεπτίνης να λαμβάνεται υπόψη το BMI [138]. Τα επίπεδα λεπτίνης είναι ψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και έχει παρατηρηθεί συσχέτιση με την ηλικία σε παιδιά και εφήβους [139]. Οι τιμές αναφοράς πέρα από την ταξινόμηση με βάση τον λιπώδη ιστό θα πρέπει να προσμετρούν το φύλο και την ηλικία.

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στη συγκέντρωση της λεπτίνης και του υποδοχέα λεπτίνης ανάλογα με την ανάπτυξη του ατόμου [140]. Η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης με την ηλικία έχει συσχετιστεί με μείωση της συγκέντρωσης του υποδοχέα λεπτίνης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οι μεταβολές αυτές στην συγκέντρωση της λεπτίνης και του υποδοχέα λεπτίνης ανάλογα με την ηλικία παρατηρούνται πριν την εφηβεία. Στους ενήλικες ούτε η λεπτίνη ούτε και ο υποδοχέας λεπτίνης δεν μεταβάλλονται με την ηλικία, αλλά τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος είναι ψηλότερα και τα επίπεδα του υποδοχέα λεπτίνης είναι χαμηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Στις γυναίκες παρατηρείται αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον υποδοχέα λεπτίνης και την λεπτίνη.

5.4 Κλινική σημασία της λεπτίνης και του υποδοχέα λεπτίνης

Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της παχυσαρκίας και το BMI συσχετίζεται με την συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος. Παρόλο που το γονίδιο *ob* εκφράζεται διαφορετικά ανάλογα με την προέλευση του λιπώδους ιστού, φαίνεται ότι μόνο η συνολική συγκέντρωση λιπώδους ιστού επηρεάζει τελικά τα επίπεδα λεπτίνης. Αντίστοιχα, η ηλικία, τα επίπεδα γλυκόζης και η εθνικότητα δεν επηρεάζουν την συγκέντρωση λεπτίνης. Μόνο σε άτομα με ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση ινσουλίνης και λεπτίνης ακόμα και όταν γίνει διόρθωση βάσει λιπώδους ιστού. Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν επηρεάζει την έκκριση λεπτίνης τόσο σε αδύνατα όσο και σε παχύσαρκα άτομα. Οι διατροφικές διαταραχές ανορεξία και βουλιμία δεν επηρεάζουν τον ρυθμό έκκρισης λεπτίνης αλλά φαίνεται ότι τα επίπεδα λεπτίνης επηρεάζονται ανάλογα με τις μεταβολές του BMI και του λιπώδους ιστού [141]. Παρά την ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο λιπώδη ιστό και την συγκέντρωση λεπτίνης, παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια στις συγκεντρώσεις λεπτίνης σε κάθε αντιστοιχία μάζας- σώματος. Το 5% των παχύσαρκων ατόμων μπορεί να θεωρηθεί ότι πάσχει από σχετική έλλειψη λεπτίνης και θα μπορούσε να ωφεληθεί από θεραπεία αντικατάστασης λεπτίνης.

Η λεπτίνη παρουσιάζει διπλή ρύθμιση στην ανθρώπινη φυσιολογία. Σε περιόδους όπου το σωματικό βάρος είναι σταθερό, όταν η πρόσληψη και η αποβολή ενέργειας είναι ίσες, τα επίπεδα λεπτίνης αντικατοπτρίζουν τον λιπώδη ιστό. Σε συνθήκες αρνητικού (προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους) ή θετικού (προσπάθεια πρόσληψης βάρους) ισοζυγίου ενέργειας, οι μεταβολές της λεπτίνης δρουν σαν ανιχνευτής ενεργειακής αστάθειας. Αυτό το φαινόμενο αναδεικνύεται σε πειράματα με σύντομες περιόδους νηστείας ή υπερφαγίας. Μέσα σε 24 ώρες νηστείας, τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται κατά 30%, ενώ η υπερφαγία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων λεπτίνης κατά 50% μέσα σε 12 ώρες. Η πέψη της τροφής δεν επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα λεπτίνης. Υπάρχουν εργασίες που δείχνουν ήπια αύξηση στη έκκριση λεπτίνης 4-6 ώρες μετά από χορήγηση ψηλής δόσης ινσουλίνης [142]. Όπως συμβαίνει και με άλλες ορμόνες, η έκκριση λεπτίνης παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό. Η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης κατά τις βραδινές ώρες συνδέεται με τα γεύματα της μέρας και πιθανόν έχει σχέση με την αθροιστική αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης κατά την διάρκεια της μέρας.

Στο πλάσμα υπάρχουν πρωτεΐνες που δεσμεύουν την λεπτίνη ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνεται και ο διαλυτός υποδοχέας λεπτίνης. Σε αδύνατα άτομα, το μεγαλύτερο ποσοστό λεπτίνης κυκλοφορεί στην δεσμευμένη μορφή, ενώ σε παχύσαρκα άτομα, το μεγαλύτερο ποσοστό λεπτίνης εντοπίζεται στην ελεύθερη μορφή. Εάν αντί για την ολική συγκέντρωση λεπτίνης, συγκρίνουμε τα επίπεδα ελεύθερης λεπτίνης ανάμεσα σε αδύνατα και παχύσαρκα άτομα θα διαπιστώσουμε ότι η υπερλεπτιναιμία στην παχυσαρκία είναι ακόμα πιο σημαντική από ότι υπολογίζαμε. Μετά από σύντομη περίοδο νηστείας, τα επίπεδα ελεύθερης λεπτίνης σε αδύνατα άτομα μειώνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι σε παχύσαρκα άτομα. Σε αδύνατα άτομα με σχετικά μικρές ενεργειακές αποθήκες και ιδιαίτερα σε περιόδους στέρησης τροφής, το γεγονός ότι η λεπτίνη κυκλοφορεί κυρίως στην δεσμευμένη μορφή ίσως είναι η αιτία που την καθιστά μη διαθέσιμη στους υποδοχείς λεπτίνης στον υποθάλαμο με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η προαγωγή των απαγορευτικών μηνυμάτων της λεπτίνης για λήψη τροφής και μεταβολισμό ενέργειας. Σε αντίθεση με τις αξιοσημείωτες μεταβολές στα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος, η λεπτίνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρουσιάζει μόνο ήπια αύξηση στα παχύσαρκα άτομα, και ο λόγος λεπτίνης εγκεφαλονωτιαίου υγρού πλάσματος προς λεπτίνη πλάσματος μειώνεται λογαριθμικά με την αύξηση του BMI. Εάν τα επίπεδα λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αντανακλούν τα επίπεδα λεπτίνης στον εγκέφαλο, τότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο υποθάλαμος στα παχύσαρκα άτομα δεν εκτίθεται στα υψηλά επίπεδα λεπτίνης [143].

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών τα επίπεδα λεπτίνης έχουν βρεθεί δυσανάλογα χαμηλά σε σχέση με τον λιπώδη ιστό. Αυτά τα άτομα πιθανόν να αντιπροσωπεύουν μια νέα οντότητα στην παθοφυσιολογία που ορίζεται ως έλλειψη λεπτίνης [144]. Επιπρόσθετα με τις γνωστές συνέπειες της ολικής έλλειψης λεπτίνης, τα άτομα με ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της λεπτίνης παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης και αυξημένο λιπώδη ιστό. Η χορήγηση λεπτίνης αυξάνει δραματικά τις ανωμαλίες του μεταβολισμού σε ασθενείς με σχετική έλλειψη λεπτίνης που αποδίδεται σε λιποατροφία. Η παραγωγή λεπτίνης ρυθμίζεται κυρίως από μεταβολές του μεταβολισμού των αδιποκινών που ελέγχονται από την ινσουλίνη. Το διατροφικό λίπος και η φρουκτόζη, που δεν αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης, οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή λεπτίνης με αποτέλεσμα να γίνονται σκέψεις για δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά και σάκχαρα για αύξηση πρόσληψης ενέργειας και σωματικού βάρους [145].

Φαίνεται ότι η λεπτίνη έχει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και υπάρχουν εργασίες που μελετούν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που πιθανόν συσχετίζουν την υπογονιμότητα με ανεπαρκή παραγωγή λεπτίνης [144].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία με συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα διαλυτού υποδοχέα λεπτίνης και ελαττωμένη αναλογία δεσμευμένης προς ελεύθερης λεπτίνης ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος. Χαμηλά επίπεδα διαλυτού υποδοχέα λεπτίνης και ελαττωμένη αναλογία δεσμευμένης προς ελεύθερης λεπτίνης συσχετίζονται επίσης με το μεταβολικό σύνδρομο. Συμπερασματικά, τα χαμηλά επίπεδα υποδοχέα λεπτίνης και δεσμευμένης λεπτίνης είναι δείκτες αντίστασης στην λεπτίνη που συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία με συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα και ίσως αποτελεί ένα επιπρόσθετο κομμάτι του μεταβολικού συνδρόμου [146].

Ασθενείς με προχωρημένα χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και υποδοχέα λεπτίνης. Η λεπτίνη πιθανόν να συμμετέχει στην διαταραχές του μεταβολισμού που οδηγούν σε καρδιακή καχεξία στην πορεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [147].

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που παρουσιάζουν αυξημένο BMI και ψηλά επίπεδα γλυκόζης, η σοβαρότητα της ίνωσης του ήπατος συσχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος. Πιθανολογείται ότι ο παράγοντας TNF-α παίζει ρόλο σε αυτή την συσχέτιση. Τα επίπεδα λεπτίνης είναι αυξημένα σε ασθενείς με ίνωση ή κίρρωση ήπατος, ενώ η συγκέντρωση του υποδοχέα λεπτίνης παραμένει σταθερή [148].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

6.1 Δομή και σύνθεση

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη που κατέχει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο αίμα είναι ψηλή (500-30000 mg/L) και αποτελεί περίπου το 0,01% των πρωτεϊνών του πλάσματος [149]. Η παραγωγή της αδιπονεκτίνης ενισχύεται κατά την διαφοροποίηση των αδιποκυττάρων και η έκκριση της ενεργοποιείται από την ινσουλίνη. Έχουν αναγνωρισθεί 2 υποδοχείς της αδιπονεκτίνης, οι AdipoR1 και AdipoR2 [150]. Ο υποδοχέας AdipoR1 παράγεται κυρίως από τους σκελετικούς μύες, ενώ ο υποδοχέας Adipo R2 εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ. Πρόσφατα έχει ταυτοποιηθεί ο υποδοχέας T-cadherin για τις εξαμερείς και τις μεγάλοι μοριακού βάρους μορφές της αδιπονεκτίνης. Πιθανόν ο υποδοχέας αυτός να είναι υπεύθυνος για την μετάδοση των σημάτων για ρύθμιση του μεταβολισμού που εκπέμπει η αδιπονεκτίνη [151].

6.2 Μεταβολικές δράσεις

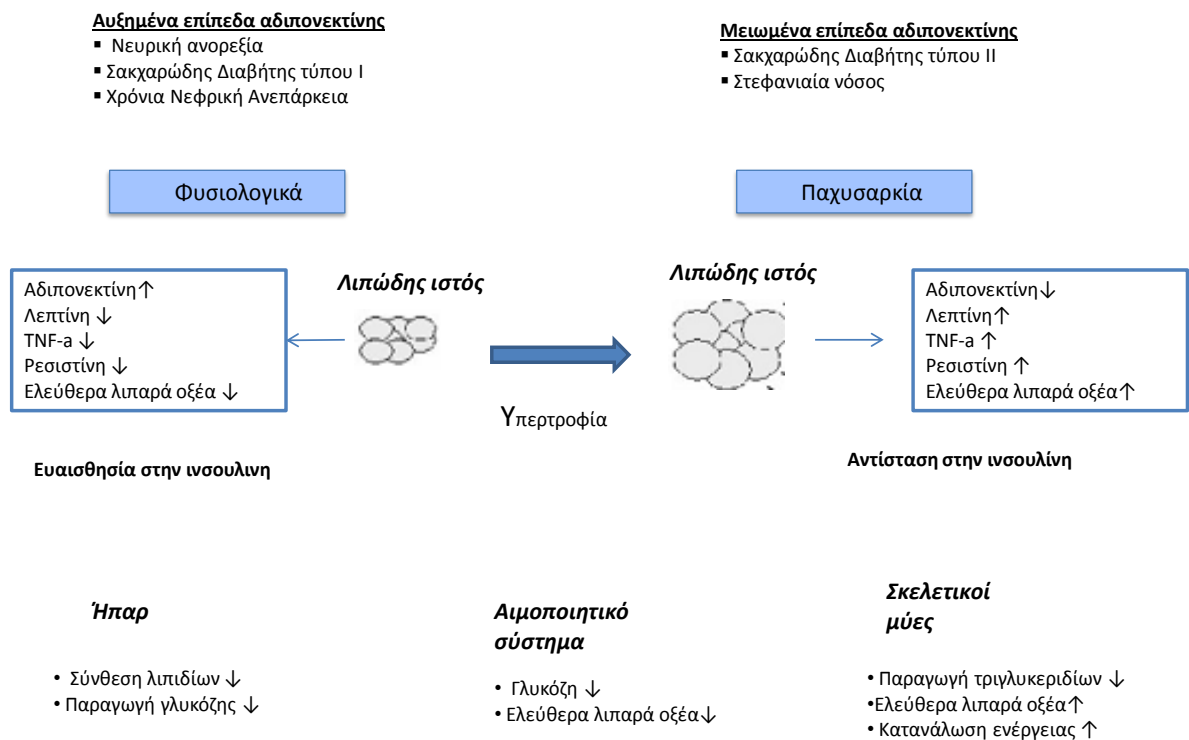
Η χορήγηση αδιπονεκτίνης σε μα παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης που είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα ινσουλίνης. Αυτό θα μπορούσε μπορεί να αποδοθεί σε ευαισθητοποίηση της ινσουλίνης μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων από την αδιπονεκτίνη [152].

Έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ενώ η αδιπονεκτίνη αυξάνεται με την απώλεια βάρους [153]. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια, ενώ αναφέρεται ότι μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης παρουσιάζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επιπρόσθετα, ψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [154]. Η περιεκτικότητα σε λίπος του ανθρώπινου μυός παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πιθανόν λόγω του ότι η αδιπονεκτίνη ενισχύει την οξείδωση των λιπαρών οξέων [155].

Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης ρυθμίζεται από διάφορους μηχανισμούς (Γράφημα 2). Τα μικρά αδιποκύτταρα εκκρίνουν αδιπονεκτίνη, λεπτίνη και άλλα πεπτίδια. Η υπερτροφία των αδιποκυττάρων που προκαλείται από δίαιτα πλούσια σε λιπαρά οδηγεί σε μείωση των ορμονών που ενισχύουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αύξηση των ορμονών που ενισχύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία. Η αδιπονεκτίνη ελαττώνει την σύνθεση λιπιδίων και την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Επιπρόσθετα, η παραγωγή τριγλυκεριδίων μειώνεται ενώ αυξάνεται η κατανάλωση ενέργειας στους μύες.

Τόσο η ινσουλίνη όσο και ο IGF-1 αυξάνουν την σύνθεση αδιπονεκτίνης από τον λιπώδη ιστό. Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης μειώνονται εάν υπάρχει περίσσεια θερμίδων, γεγονός που μπορεί να συσχετίζεται με έλλειψη λεπτίνης ή αντίσταση στην λεπτίνη [156]. Η αδιπονεκτίνη ενισχύει την ευαισθησία του ηπατοκυττάρου στην ινσουλίνη είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της δράσης της στους μύες που οδηγεί σε μείωση της

συγκέντρωσης των λιπιδίων. Έτσι, η χορήγηση αδιπονεκτίνης μπορεί να ενισχύσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στην γλυκόζη και να διορθώσει την υπεργλυκαιμία που συνοδεύει την παχυσαρκία.



Γράφημα 2 Δράσεις της αδιπονεκτίνης στον λιπώδη ιστό και τα περιφερικά όργανα (ήπαρ, κυκλοφορικό σύστημα, σκελετικοί μύες)
Προσαρμογή από Meier and Gressner [8]

6.3 Επιδράσεις στην αθηρωμάτωση

Η αδιπονεκτίνη έχει αντιαθηρωματική και αντιφλεγμονώδη δράση. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα μειώνονται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [157]. Έχει παρατηρηθεί ότι η στένωση του τοιχώματος των κατεστραμμένων αρτηριών ενισχύεται σε ποντίκια με έλλειψη αδιπονεκτίνης ενώ αναστέλλεται εάν χορηγηθεί εξωγενώς αδιπονεκτίνη [158]. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την παραγωγή μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro*, με αποτέλεσμα την καταστολή της δράσης των μονοκυττάρων. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη μειώνει την παραγωγή του TNF- α από τα μακροφάγα [159].

Έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο καθώς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Η αδιπονεκτίνη ελαττώνει την έκκριση του TNF- α από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα και αναστέλλει τις βιολογικές δράσεις του TNF- α [160].

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρωματική δράση κυρίως μέσω της δράσης της στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Ως αποτέλεσμα διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο στα αρχικά στάδια της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης.

6.4 Αναλυτικά δεδομένα

Η μέτρηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης γίνεται με την μέθοδο Elisa με κατώτερα επίπεδα ανίχνευσης 0.079-0.891 $\mu\text{g/L}$ και διακύμανση 3.9 - 250 $\mu\text{g/L}$ [161]. Έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το BMI, το ποσοστό λιπώδους ιστού, την συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας και τα τριγλυκερίδια πλάσματος και θετική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη [162]. Η χειρουργική διόρθωση της παχυσαρκίας με τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης, η οποία συσχετίζεται σημαντικά με την μείωση του σωματικού βάρους. Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με δίαιτα χαμηλή σε θερμίδες επίσης αυξάνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς [13]. Η συγκέντρωση αδιπονεκτίνης είναι μειωμένη σε ασθενείς με δυσανεξία στην γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης όταν μετρηθούν στην 2^η ώρα κατά την δοκιμασία γλυκόζης [163].

6.5 Κλινική σημασία

Αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ανοχή στην γλυκόζη [164]. Η αδιπονεκτίνη ή φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση ή την δράση της αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να έχουν ρόλο σε νοσήματα που συσχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, το μεταβολικό σύνδρομο και η παχυσαρκία. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν παρατηρηθεί στην σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη που συνοδεύει την λιποατροφία [165]. Η θεραπεία με χορήγηση αδιπονεκτίνης θα μπορούσε να αναστρέψει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε διαταραχές όπως η λιποδυστροφία και το μεταβολικό σύνδρομο [166].

Η αντιφλεγμονώδης δράση της αδιπονεκτίνης την καθιστά προστατευτικό παράγοντα για την αθηρωματική νόσο ειδικά στις περιπτώσεις όπου τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι

χαμηλά. Η χορήγηση ανασυνδυσασμένης αδιπονεκτίνης ίσως θα μπορέσει να βοηθήσει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος θα μπορούσαν να συμβάλουν στην πρόληψη της επαναστένωσης των αγγείων μετά από παρέμβαση στα αγγεία [167]. Περαιτέρω έρευνα σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι απαραίτητες ώστε να γίνουν ξεκάθαρες οι θεραπευτικές εφαρμογές της αδιπονεκτίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

C-reactive protein

Η σύνδεση ανάμεσα στο κάπνισμα και την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα έχει αποδειχθεί εδώ και χρόνια. Το κάπνισμα αποτελεί κλασσικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και αθηρωματικής νόσου [168]. Φαίνεται ότι στα καρδιαγγειακά νοσήματα παίζει σημαντικό ρόλο ο παράγοντας της φλεγμονής και έχουν περιγραφεί ακόμη και ως φλεγμονώδη νοσήματα [169]. Επιπρόσθετα, φαίνεται να υπάρχει σύνδεση ανάμεσα σε άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και το κάπνισμα όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [170], η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος [171] και η νόσος του Crohn [172]. Οι μηχανισμοί που συνδέουν το κάπνισμα με τα φλεγμονώδη αυτά νοσήματα δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι και υπάρχει αρκετό ενδιαφέρον όσο αναφορά την σύνδεση του καπνίσματος με δείκτες φλεγμονής σε μια προσπάθεια να δοθούν εξηγήσεις όσο αναφορά την νοσηρότητα και θνησιμότητα που συσχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια.

Ένας από τους δείκτες φλεγμονής που έχει μελετηθεί ευρέως σε σχέση με την καπνιστική συνήθεια είναι η CRP (C-reactive protein), η οποία μπορεί να μετρηθεί εύκολα σε μια πληθώρα φλεγμονωδών νοσημάτων για παρακολούθηση της προόδου της νόσου.

7.1 Η CRP ως δείκτης οξείας και χρόνιας φλεγμονής

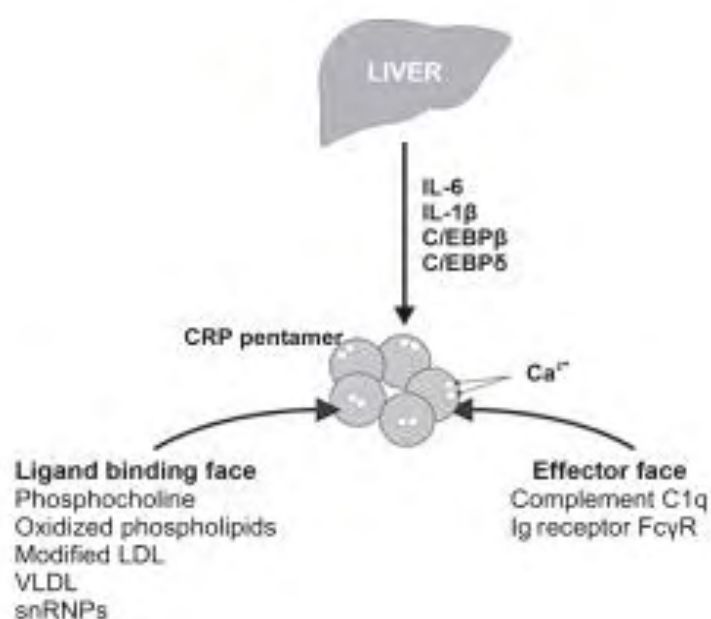
Η CRP είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης η σύνθεση της οποίας προκαλείται σε απάντηση εμφάνισης φλεγμονής στον οργανισμό [173]. Παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα (Γράφημα 3) αλλά μπορεί επίσης να εκφραστεί από τα αδιποκύτταρα καθώς και από τις λείες μυϊκές ίνες των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τοπική φλεγμονή προάγει την παραγωγή της CRP [174]. Όντως, η CRP έχει ανιχνευθεί σε αθηρωματικές πλάκες από στεφανιαία αγγεία [175]. Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα όπως φλεγμονή και τραύμα και οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της CRP καθώς και άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης. Οι κύριοι ρυθμιστές της παραγωγής CRP και πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη (IL)-6 και (IL)-1 β και ο tumour necrosis factor (TNF)- α , που εκκρίνονται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα στο σημείο της φλεγμονής. Αυτές οι κυτταροκίνες συνδέονται με υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων και ενεργοποιούν την μετάδοση ενδοκυττάρων μηνυμάτων, τα οποία με την σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση διαφόρων παραγόντων μεταγραφής. Ο παράγοντας C/EBP β , που είναι μέλος της κατηγορίας CCAAT- enhancer binding protein transcription factor, είναι ο άμεσα υπεύθυνος για την ενεργοποίηση της διαδικασίας μεταγραφής της CRP [173]. Φαίνεται ότι η σύνδεση του παράγοντα C/EBP β με τον παράγοντα που ενεργοποιεί την παραγωγή CRP, ο οποίος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1, είναι ισχυρότερη μετά από χορήγηση IL-6 και IL-1 β [176].

Πέντε μονομερή της CRP σχηματίζουν την πενταμερή μορφή που είναι χαρακτηριστική μιας οικογένειας πρωτεϊνών που ονομάζονται πεντραξίνες [177]. Κάθε μόριο CRP μπορεί να συνδεθεί με διάφορα μόρια σύνδεσης αλλά δείχνει την μεγαλύτερη συγγένεια με την φωσφοχολίνη. Αυτά τα μόρια σύνδεσης που εμφανίζονται σε τραυματισμένα τοιχώματα αγγείων, αποπτωτικά κύτταρα και συμπλέγματα λιποπρωτεϊνών ή παρουσιάζονται από

μικροοργανισμούς, συνδέονται μέσω της CRP η οποία συσσωρεύεται περαιτέρω στην περιοχή. Η συσσώρευση μορίων CRP αναγνωρίζεται από μέλη της ομάδας του συμπληρώματος, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κάθαρσης των μικροοργανισμών που εισβάλλουν ή των κατεστραμμένων κυττάρων [178].

Αντίστοιχα με την μεγάλη αύξηση στην έκφραση της CRP που παρατηρείται ως αντίδραση σε λοιμώξεις ή τραυματισμό ιστών, μικρότερη αύξηση στα επίπεδα CRP παρατηρείται σε συστηματικά νοσήματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ενεργότητας της νόσου [179]. Η ανάπτυξη σύγχρονων μεθόδων μέτρησης της CRP με μεγαλύτερη ακρίβεια (high sensitivity or hs-CRP assays) βοήθησε στην καλύτερη διερεύνηση της διακύμανσης της CRP σε υγιή άτομα και σε διάφορα νοσήματα [178].

Σε αρκετές εργασίες φαίνεται να παρατηρούνται διαφορές όσο αναφορά τα επίπεδα CRP που θεωρούνται φυσιολογικά. Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία θεωρεί τα άτομα με επίπεδα CRP κάτω από 1.0mg/l ως χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και τα άτομα με επίπεδα άνω των 3.0 mg/l ως υψηλού κινδύνου. Σε περιπτώσεις οξείας ενεργοποίησης της CRP ως αντίδραση σε λοίμωξη ή φλεγμονώδη νόσο φαίνεται ότι τα επίπεδα CRP είναι πάνω από 10 mg/l και μπορούν να φτάσουν και τιμές υψηλότερες του 500 mg/l [180]. Παρά την πληθώρα των εργασιών που επιχειρούν να περιγράψουν την πιθανή χρησιμότητα της CRP ως προγνωστικό δείκτη για προσδιορισμό του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, φαίνεται από συγκεκριμένες μετά-αναλύσεις ότι ίσως η αξία της CRP ως προγνωστικός δείκτης ίσως δεν είναι τόσο μεγάλη τελικά [180].



Γράφημα 3 Παραγωγή CRP από τα ηπατοκύτταρα
Προσαρμογή από Tonstad et al. [181]

7.2 CRP και κάπνισμα

Αρκετοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί με την μέτρηση των επιπέδων CRP ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια λόγω της πιθανότητας το κάπνισμα να ενεργοποιεί μονοπάτια φλεγμονής στον οργανισμό [182].

Οι καπνιστές έχουν αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, κυρίως λόγω της αύξησης των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, που απελευθερώνονται από τον μυελό των οστών και επιστρατεύονται στους ιστούς όπου υπάρχει φλεγμονή [36]. Η IL-β και η IL-6, που αυξάνονται ως απάντηση σε φλεγμονώδη νοσήματα του πνεύμονα και εμπλέκονται στην ενίσχυση της έκφρασης του γονιδίου της CRP, φαίνεται να είναι μεσολαβητές της ενεργοποίησης των κυττάρων του μυελού του οστών [37].

Τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται ήδη 3 ώρες μετά το κάπνισμα τσιγάρου [183]. Σε μια από τις πρώτες εργασίες, έχει φανεί ότι τα επίπεδα της CRP είναι σημαντικά ψηλότερα σε καπνιστές και των δύο φύλων σε σχέση με τους μη καπνιστές [184]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από πιο πρόσφατες εργασίες όπου τα επίπεδα της CRP φαίνεται να είναι σημαντικά χαμηλότερα στους μη καπνιστές από ότι στους καπνιστές [43].

Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του ανάμεσα στα επίπεδα CRP και την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας με τα επίπεδα της CRP να αυξάνονται όσο αυξάνεται ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται [185]. Εντούτοις μια άλλη εργασία σε πληθυσμό Ιαπώνων καπνιστών απέτυχε να επιβεβαιώσει αυτή την συσχέτιση [186].

7.3 Επίδραση του φύλου στα επίπεδα CRP

Σε μια από τις λίγες εργασίες που μελέτησαν την επίδραση του φύλου στην σχέση καπνιστικής συνήθειας και CRP, φάνηκε ότι τα επίπεδα CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερα σε άντρες καπνιστές σε σχέση με άντρες μη καπνιστές, ενώ στο γυναικείο φύλο δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες σημαντικές διαφορές [42]. Η διαφορά αυτή έχει παρατηρηθεί και σε παλαιότερες εργασίες [52]. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι γυναίκες έχουν διαφορετική συμπεριφορά σε σχέση με το κάπνισμα. Συγκεκριμένα, καπνίζουν λιγότερα τσιγάρα χωρίς φίλτρο, καπνίζουν τσιγάρα με μικρότερη περιεκτικότητα σε νικοτίνη και κάνουν πιο επιπόλαιες και σύντομες εισπνοές καπνού. Οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης που λαμβάνονται από του στόματος από αρκετές γυναίκες ίσως καλύπτουν επίσης τις μεταβολές της CRP λόγω του καπνίσματος [187].

7.4 CRP σε καπνιστές με χρόνια νοσήματα

Αρκετές εργασίες έχουν ασχοληθεί με την συσχέτιση της CRP με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [188]. Ο σχηματισμός αθηρωματικών πλακών σε απάντηση στα αυξημένα επίπεδα CRP οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση των αγγείων λόγω ρήξης της αθηρωματικής πλάκας [189]. Από την άλλη το κάπνισμα μέσω πολλαπλών μηχανισμών ενισχύει την φλεγμονή οδηγώντας στην δημιουργία αθηρωματικών πλακών [76]. Μια μελέτη των στεφανιαίων αγγείων ατόμων που απεβίωσαν σε ηλικία 15-34 ετών ανέδειξε προχωρημένες αρτηριοσκληρωτικές βλάβες στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [190]. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην καπνιστική συνήθεια και τα αυξημένα επίπεδα CRP, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δημιουργία αθηρωματικών πλακών δεν μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία ενός μόνο παράγοντα κινδύνου.

Το 20% των καπνιστών πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και φαίνεται ότι τα επίπεδα CRP συσχετίζονται με την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας και μπορούν να προβλέψουν την θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία στους ασθενείς με νόσο σταδίου

1 και 2 κατά GOLD [191]. Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου 2 έως 4 κατά GOLD, δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα CRP και την πιθανότητα επιβίωσης [192].

Παρόλο που η συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα CRP και τον κίνδυνο θανάτου από νοσήματα του αναπνευστικού δεν έχει εξηγηθεί επαρκώς, υψηλά επίπεδα CRP συσχετίζονται με ετήσια μείωση της FEV1 σε ασθενείς που συνεχίζουν να καπνίζουν [192]. Η μέτρηση των επιπέδων CRP σε συνδυασμό με την τιμή της FEV1 θα μπορούσαν να προβλέψουν την πορεία αυτών των ασθενών και να βοηθήσουν στην έγκαιρη παρέμβαση και αντιμετώπιση.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, τα επίπεδα CRP δεν φαίνεται να παρουσιάζουν συσχέτιση με μορφή της στηθάγχης, αλλά συσχετίζονται σημαντικά με την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας του ασθενούς [193].

Σε αρκετές εργασίες έχουν μελετηθεί τα επίπεδα CRP σε ασθενείς με κακοήθεια σε σχέση με υγιείς ασθενείς και παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα CRP στους ασθενείς με κακοήθεια [194]. Φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα CRP και τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας πνεύμονα και παχέος εντέρου [195]. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η αύξηση των επιπέδων της CRP είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της ανάπτυξης του όγκου.

7.5 Συνεχόμενες μετρήσεις CRP

Στις περισσότερες εργασίες που έχουν μελετήσει τα επίπεδα CRP στους καπνιστές γίνονται μετρήσεις των επιπέδων CRP σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Εάν λάβουμε υπόψη την σημαντική αύξηση των επιπέδων CRP που παρατηρείται ως απάντηση σε οξεία φλεγμονή ή λοίμωξη (μέχρι και 500 mg/l ή και περισσότερο) και τον χρόνο ημίσειας ζωής της πρωτεΐνης στην κυκλοφορία (19 ώρες), μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα επίπεδα CRP ίσως παραμένουν υψηλά περίπου για μια βδομάδα μετά την αρχική τους άνοδο.

Όταν μελετήθηκαν τα επίπεδα CRP σε πέντε διαφορετικά χρονικά σημεία σε διάστημα 8 βδομάδων παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση των τιμών τόσο στην ομάδα των καπνιστών όσο και ανάμεσα στους μη καπνιστές [196]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι η CRP αποτελεί δείκτη ακόμα και ήπιας φλεγμονώδους αντίδρασης στον οργανισμό.

7.6 CRP και παθητικό κάπνισμα

Επιπρόσθετα με τις εργασίες που δείχνουν υψηλά επίπεδα CRP σε καπνιστές με μακροχρόνια καπνιστική συνήθεια, εργασίες σε έφηβους καπνιστές αναφέρουν επίσης υψηλά επίπεδα CRP. Έχουν παρατηρηθεί διπλάσια επίπεδα CRP σε έφηβους με καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [197]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα CRP είναι σημαντικά μεγαλύτερα σε παιδιά που έχουν έκθεση σε παθητικό κάπνισμα [198].

Εντούτοις, όσο αναφορά τους ενήλικες παθητικούς καπνιστές τα συμπεράσματα δεν είναι ξεκάθαρα καθώς κάποιες εργασίες αναφέρουν αύξηση των επιπέδων CRP [199], ενώ άλλες δεν παρατηρούν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μη καπνιστές [200].

7.7 CRP και διακοπή καπνίσματος

Οι περισσότερες εργασίες που μελέτησαν την CRP σε πρώην καπνιστές εισηγούνται ότι τα επίπεδα της δεν επανέρχονται άμεσα στο φυσιολογικό μετά την διακοπή καπνίσματος, το οποίο αντανακλά το γεγονός ότι η βλάβη των ιστών που προκαλείται από το κάπνισμα χρειάζεται χρόνο για να επουλωθεί [182].

Σε ενήλικες χωρίς χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα, τα επίπεδα CRP είναι σημαντικά ψηλότερα στους καπνιστές σε σχέση με τους πρώην καπνιστές και τους μη καπνιστές. Τα επίπεδα CRP φαίνεται να παραμένουν σημαντικά μεγαλύτερα από ότι στους μη καπνιστές μέχρι και 5 χρόνια μετά την διακοπή καπνίσματος [201]. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από μια άλλη εργασία όπου τα επίπεδα CRP ήταν ψηλότερα σε καπνιστές από ότι σε μη καπνιστές με την διαφορά αυτή να παραμένει σημαντική 5 χρόνια μετά την διακοπή καπνίσματος [43]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα CRP ήταν μειωμένα σε σχέση με τους μη καπνιστές μόνο στα άτομα που είχαν αποχή από το κάπνισμα για πάνω από 20 χρόνια.

Σε μια μελέτη καπνιστών που διέκοψαν για λιγότερο από ένα χρόνο, τα επίπεδα CRP παρέμειναν αυξημένα σε επίπεδα 2.10 mg/l και σταδιακά μειώθηκαν στο 1.34 mg/l μετά από 5-9 χρόνια και στο 1,39 mg/l πάνω από 10 χρόνια μετά την διακοπή καπνίσματος, επίπεδα τα οποία εξακολουθούν να είναι αυξημένα σε σχέση με τους μη καπνιστές [185]. Σε μια από τις πιο μακροχρόνιες εργασίες, τα επίπεδα CRP έφτασαν στο 1,25mg/l μετά από 30-55 χρόνια αποχής από το κάπνισμα σε σχέση με 1.92mg/l στους ενεργούς καπνιστές [42].

Οι περισσότερες από αυτές τις εργασίες, λαμβάνουν υπόψη τα επίπεδα της CRP σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Έχουν γίνει και εργασίες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις CRP σε διάφορα χρονικά σημεία όπου φαίνεται ότι τα επίπεδα CRP δεν είχαν σημαντικές διαφορές ένα χρόνο μετά την διακοπή καπνίσματος [202]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα CRP δεν παρουσίασαν μείωση σε μια ομάδα από καπνίστριες μετά από 6 εβδομάδες αποχής από το τσιγάρο με την χρήση υποκατάστατων νικοτίνης [203].

Αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα CRP σε καπνιστές που μείωσαν τον αριθμό των τσιγάρων κατά 50% σε 6 μήνες [204]. Φαίνεται ότι χρειάζεται παρακολούθηση των ατόμων που διακόπτουν το κάπνισμα για αρκετά χρόνια ώστε να διαπιστωθεί τότε επιστρέφουν στο φυσιολογικό τα επίπεδα της CRP.

7.8 Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα CRP

Φαίνεται ότι τα επίπεδα CRP επηρεάζονται και από γενετικούς παράγοντες [205]. Η μεταγραφή της CRP γίνεται από το χρωμόσωμα 1, και το m RNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη περιέχει 2 εξόνια και ένα ιντρόνιο με ένα πολυμορφικό GT διουκλεοτίδιο που κυμαίνεται σε μέγεθος από 9-25 αντίγραφα [206]. Ο αριθμός αυτών των επαναλήψεων κυμαίνεται ανάμεσα στις διάφορες φυλές με τους τρεις πιο γνωστούς γενοτύπους (GT 16/16, GT 16/21, GT 21/21) να εμφανίζονται στο 78% των Καυκάσιων και μόνο στο 20% των Αφροαμερικανών [206]. Αυτοί οι γενοτύποι συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα CRP ενώ τα άτομα με γενότυπο GT 18/18 και GT 20/20 έχουν σημαντικά ψηλότερα επίπεδα CRP. Επιπρόσθετα, υπάρχουν τουλάχιστον 40 νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SPNs) στο γονίδιο της CRP [205], ενώ μόνο 8 από αυτούς εμφανίζονται με συχνότητα πάνω από 5% και εντοπίζονται όλοι σε συγκεκριμένη περιοχή του γονιδίου [207]. Αυτοί οι SPNs θα μπορούσαν να έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην σταθερότητα του μηνύματος, την ρύθμιση της δράσης του m RNA και τελικά της έκφρασης της CRP.

Μέχρι στιγμής παρά τα δεδομένα που αφορούν την συσχέτιση των κινδύνων για συγκεκριμένα νοσήματα με τους πολυμορφισμούς και τα επίπεδα της CRP, δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια σύνδεση συγκεκριμένου γνωστού πολυμορφισμού του γονιδίου της CRP και της επίδρασης στα επίπεδα CRP με την καπνιστική συνήθεια του ασθενούς.

Με την ανάπτυξη ευαίσθητων μεθόδων για την μέτρηση της CRP (high sensitivity CRP assays), αυτή η πρωτεΐνη οξείας φάσης έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές και φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP συσχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας, του δείκτη μάζας - σώματος και του σωματικού βάρους. Έχουν αναφερθεί επίσης σημαντικές διαφορές στα επίπεδα CRP ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, την εθνικότητα και το φύλο [178].

Επιπρόσθετα η CRP μελετήθηκε σε ασθενείς με καρδιαγγειακά και άλλα νοσήματα όπου το κάπνισμα αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου. Εντούτοις, λόγω του ότι τα επίπεδα CRP μεταβάλλονται ταχέως ως απάντηση και στις πιο μικρές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα ή σε τραυματισμούς ιστών, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η CRP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για αυτά τα νοσήματα [180].

Η μέτρηση των επιπέδων CRP πριν και μετά την διακοπή καπνίσματος θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη πιθανής μείωσης του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σημαντικό ενθαρρυντικό παράγοντα για συνέχιση της προσπάθειας διακοπής καπνίσματος. Είναι όμως σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη εάν προηγήθηκε κάποιο οξύ σύμβαμα όπως ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου της απόφασης για διακοπή καπνίσματος. Ένα τέτοιο γεγονός θα μπορούσε να προκαλέσει από μόνο του αύξηση των επιπέδων CRP.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας που θα μπορούσε να προληφθεί. Το μεγαλύτερο ποσοστό των καπνιστών επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα αλλά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην προσπάθεια αυτή λόγω της εξάρτησης που προκαλεί η νικοτίνη.

Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της εξάρτησης από την νικοτίνη με αποτέλεσμα να θεωρηθεί ότι το κάπνισμα είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσος. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην έναρξη και την συνέχιση της καπνιστικής συνήθειας. Για τους καπνιστές που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος.

Οι στρατηγικές για διακοπή καπνίσματος περιλαμβάνουν συμβουλές για ενίσχυση του κινήτρου και υποστήριξη των προσπαθειών διακοπής καπνίσματος και φαρμακευτικές παρεμβάσεις για μειωθούν τα συμπτώματα στέρησης μετά την διακοπή καπνίσματος. Οι απλές συμβουλές για διακοπή καπνίσματος οδηγούν σε αυξημένα ποσοστά διακοπής καπνίσματος, ενώ τα ποσοστά διακοπής αυξάνονται όσο αυξάνεται ο χρόνος που αφιερώνεται στον ασθενή.

Τρία φάρμακα θεωρούνται σήμερα ως πρώτης γραμμής φαρμακοθεραπεία για την διακοπή καπνίσματος, τα υποκατάστατα νικοτίνης, η βουπροπιόνη και η βαρενικλίνη. Η κλονιδίνη και η νορτριπτυλίνη αποτελούν δεύτερης γραμμής φαρμακοθεραπεία.

8.1 Εξάρτηση από την νικοτίνη

Η νικοτίνη είναι τόσο εθιστική όσο και η κοκαΐνη, οι αμφεταμίνες και τα οπιοειδή [208]. Η εξάρτηση αυτή ελέγχεται από κεντρικούς νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης που ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Η νικοτίνη αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στα κέντρα επιβράβευσης του μεσεγκεφάλου [209]. Η εξάρτηση ρυθμίζεται σε ένα βαθμό από γνωστούς πολυμορφισμούς ενζύμων που καθορίζουν την ικανότητα του ατόμου να μεταβολίζει την νικοτίνη [210]. Πολυμορφισμοί των υποδοχέων ντοπαμίνης ίσως έχουν επίσης κάποιο ρόλο [210].

Το 85% των καπνιστών είναι εθισμένοι στην νικοτίνη. Αν τα άτομα αυτά διακόψουν το κάπνισμα θα παρουσιάσουν σύνδρομο στέρησης μέσα σε 3 μέρες. Τα συμπτώματα αυτού του συνδρόμου περιλαμβάνουν δυσφορία, αϋπνίες, ευερεθιστότητα, ανησυχία, έλλειψη προσοχής, υπερκινητικότητα, αυξημένη όρεξη, ελάττωση του καρδιακού ρυθμού και πρόσληψη βάρους. Τα συμπτώματα αυτά κορυφώνονται μετά από μια βδομάδα και έπειτα μειώνονται σταδιακά. Η έντονη ανάγκη για τσιγάρο παρουσιάζεται λιγότερο συχνά όσο περνά ο καιρός αλλά δεν υποχωρεί ποτέ εντελώς. Για τα άτομα που διακόπτουν επιτυχώς το κάπνισμα παραμένει εφόρου ζωής ο κίνδυνος υποτροπής.

8.2 Οφέλη από την διακοπή καπνίσματος

Η διακοπή καπνίσματος έχει αρκετά σημαντικά και άμεσα οφέλη για την υγεία άσχετα με το φύλο ή την κατάσταση υγείας του ασθενούς την στιγμή της διακοπής. Το πιο σημαντικό

όφελος είναι η μείωση την θνησιμότητας καθώς είναι γνωστό ότι οι καπνιστές πεθαίνουν 13 έως 14 χρόνια νωρίτερα από τους μη καπνιστές. Η θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία πλησιάζει τα ποσοστά των μη καπνιστών μετά από 10-15 έτη από την διακοπή καπνίσματος.

Η πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα για τα άτομα που επιχειρούν διακοπή καπνίσματος και ίσως αντιρροπεί μερικώς κάποια από τα οφέλη της διακοπής καπνίσματος. Τα άτομα που διακόπτουν επιτυχώς το κάπνισμα προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 5kg σε ένα χρόνο και επιπλέον 3 kg μέσα στα επόμενα 4 χρόνια [211]. Οι φαρμακοθεραπείες που υποβοηθούν την διακοπή καπνίσματος μπορεί να καθυστερήσουν την πρόσληψη βάρους αλλά δεν φαίνεται οδηγούν σε μικρότερη πρόσληψη βάρους 1 χρόνο μετά την διακοπή καπνίσματος. Παρόλο που διάφορες εξατομικευμένες παρεμβάσεις συμπεριφοράς και σωματικής άσκησης φαίνεται να μειώνουν και μακροπρόθεσμα την πρόσληψη βάρους, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στην παρούσα φάση ώστε να συστήνονται επίσημα αυτές οι παρεμβάσεις [212]. Τα οφέλη από την διακοπή καπνίσματος είναι σημαντικότερα από τους κινδύνους που μπορεί να παρουσιαστούν λόγω της πρόσληψης βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος.

8.3 Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για διακοπή καπνίσματος θα πρέπει να προσαρμόζονται στον πληθυσμό και τα άτομα. Το κάπνισμα θεωρείται ως παιδιατρική νόσος με την πλειονότητα των καπνιστών να αρχίζουν το κάπνισμα στην ηλικία των 18 ετών [213]. Οι προσπάθειες για διακοπή καπνίσματος που αποτελεσματικές στην μείωση της καπνιστικής συνήθειας ανάμεσα στα νεαρά άτομα είναι αυτές που είναι κατανοητές και υποστηρίζονται από το κοινωνικό σύνολο [214].

Μέτρα που αφορούν την δημόσια υγεία όπως ενημέρωση του κοινού, φόροι στα τσιγάρα, περιορισμοί στις διαφημίσεις και απαγόρευση καπνίσματος σε συγκεκριμένους χώρους αποτελούν αποτρεπτικά μέτρα για την έναρξη του καπνίσματος και βοηθούν στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος [214]. Αυτές οι προσπάθειες έχουν βοηθήσει σταδιακά στην αλλαγή της αντίληψης του κοινού όσο αναφορά το κάπνισμα που παλαιότερα ήταν κοινωνικά αποδεκτό.

Η μη φαρμακολογική υποστήριξη του καπνιστή περιλαμβάνει παρεμβάσεις που σχετίζονται με την ενημέρωση, την ενίσχυση του κινήτρου και την συμπεριφορά. Παρόλο που οι περισσότεροι καπνιστές γνωρίζουν τους κινδύνους για την υγεία λόγω του καπνίσματος, θα πρέπει να γίνεται ενημέρωση του κάθε καπνιστή ξεχωριστά όσο αναφορά τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος. Η ενίσχυση της επιθυμίας για διακοπή είναι επίσης σημαντική. Το ποσοστό διακοπής καπνίσματος αυξάνεται από 3% έως 5% στο 5,5% έως 7,5% με μια σύντομη συμβουλευτική παρέμβαση από τον ιατρό [215].

Παρεμβάσεις που αφορούν την συμπεριφορά μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω τα ποσοστά διακοπής και θα πρέπει να προσφέρονται σε όλους τους καπνιστές που κάνουν προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Η παραπομπή σε ομάδες διακοπής καπνίσματος μπορεί να οδηγήσει σε ποσοστά διακοπής μέχρι και 20% και ενδείκνυται για όσους επιθυμούν να συμμετέχουν [216]. Η υποστήριξη που προσφέρεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου με συχνές επισκέψεις επίσης βελτιώνει τα αποτελέσματα. Οι τηλεφωνικές γραμμές υποστήριξης είναι ευρέως διαδεδομένες και έχουν δείξει αποτελεσματικότητα.

Οι καπνιστές είναι πιο πιθανόν να διακόψουν το κάπνισμα μετά από ένα επεισόδιο ασθένειας που απαιτεί ή όχι νοσηλεία [217]. Συγκεκριμένοι πληθυσμοί καπνιστών, όπως οι ψυχιατρικοί ασθενείς ή οι καπνιστές με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό προφίλ έχουν μικρότερες πιθανότητες να διακόψουν το κάπνισμα από τον γενικό πληθυσμό [218].

Η συμβουλευτική υποστήριξη είναι πολύ σημαντική στην προσπάθειας διακοπής καπνίσματος. Παρόλο που υπάρχουν προγράμματα διακοπής καπνίσματος που προσφέρουν υπονοθεραπεία ή βελονισμό, οι μεταanalύσεις που συγκρίνουν την υπονοθεραπεία ή τον βελονισμό με την συμβουλευτική παρέμβαση δεν έχουν δείξει όφελος από αυτές τις θεραπείες [219, 220].

8.4 Φαρμακοθεραπεία

Τρεις κατηγορίες φαρμάκων έχουν πάρει έγκριση για χρήση ως βοηθήματα στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Σε κλινικές δοκιμές, η φαρμακοθεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης και η βουπροπιόνη διπλασιάζουν τα ποσοστά διακοπής, ενώ η θεραπεία με βαρενικλίνη αυξάνει τα ποσοστά διακοπή κατά τρεις φορές σε σύγκριση με placebo θεραπεία ή την μη φαρμακευτική αντιμετώπιση [221] (Πίνακας 1). Κάθε προσπάθεια διακοπής καπνίσματος θα πρέπει να υποστηρίζεται τόσο από συμβουλευτική αντιμετώπιση όσο και από φαρμακοθεραπεία εάν αυτό είναι εφικτό.

Υποκατάστατα Νικοτίνης

Τα υποκατάστατα νικοτίνης είναι το πιο διαδεδομένο προϊόν που χρησιμοποιείται στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Χρησιμοποιούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με την βουπροπιόνη για να μειώσουν τα συμπτώματα στέρησης στα άτομα που είναι εθισμένα στην νικοτίνη. Τα ποσοστά διακοπής καπνίσματος με την χρήση υποκατάστατων νικοτίνης φτάνουν το 17% (12%-34%) στους 6 με 12 μήνες εφόσον γίνεται ταυτόχρονα συμβουλευτική παρέμβαση [222]. Μετά την διακοπή των υποκατάστατων νικοτίνης, δεν παρατηρούνται υποτροπές λόγω στερητικού συνδρόμου. Εντούτοις, ένας στους τρεις καπνιστές που διακόπτουν το κάπνισμα με την χρήση υποκατάστατων νικοτίνης φαίνεται να παρουσιάζουν υποτροπή μέσα στα επόμενα 4 χρόνια [223].

Η νικοτίνη ως θεραπεία υποκατάστασης είναι διαθέσιμη σε διάφορες μορφές όπως τσίχλα, παστίλιες, ρινική και εισπνεόμενη μορφή χορήγησης ή δερματικό επίθεμα. Όλες οι μορφές είναι εξίσου αποτελεσματικές. Οι βαρείς καπνιστές, που καπνίζουν πάνω από 25 με 30 τσιγάρα ημερησίως, φαίνεται να βοηθούνται από μεγαλύτερες δόσεις υποκατάστατων νικοτίνης [222]. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι τόσο η χρήση υποκατάστατων νικοτίνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα όσο και ο συνδυασμός διαφορετικών σκευασμάτων αυξάνουν την αποτελεσματικότητα [224]. Η χρήση διαφορετικών σκευασμάτων δεν βοηθά μόνο λόγω της αύξησης της δόσης αλλά επιπλέον επιτρέπει την χορήγηση μιας σταθερής δόσης και επιπρόσθετα κατ'επίκληση χορήγηση επιπρόσθετων δόσεων σε περιπτώσεις έντονης επιθυμίας για τσιγάρο.

Τα υποκατάστατα νικοτίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τις τελευταίες δύο δεκαετίες με αποτέλεσμα να είναι καλά κατανοητές οι παρενέργειες τους. Η απορρόφηση της νικοτίνης από την τσίχλα και την καραμέλα ελαττώνεται σε χαμηλό pH και είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται 15 λεπτά μετά από γεύματα ή όξινα ροφήματα [225]. Η κατάποση του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε δυσπεψία και διάρροια που είναι οι πιο συχνές παρενέργειες [222]. Εμφάνιση ερεθισμού στο δέρμα παρατηρείται στους μισούς

από τους ασθενείς που κάνουν χρήση δερματικών επιθεμάτων νικοτίνης, αλλά αυτό βελτιώνεται με την αλλαγή της θέσης τοποθέτησης του επιθέματος. Εντούτοις είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση των επιθεμάτων νικοτίνης σε ασθενείς με σοβαρό έκζεμα ή ψωρίαση. Η 24ωρη χρήση δερματικών επιθεμάτων νικοτίνης οδηγεί σε ζωηρά όνειρα ή εφιάλτες [222]. Σε άτομα που κάνουν χρήση του σκευάσματος για ρινική χορήγηση μπορεί να παρατηρηθεί ερεθισμός της μύτης. Η χρήση της εισπνεόμενης μορφής μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του φάρυγγα ή σε βρογχόσπασμο και είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της εισπνεόμενης μορφής σε άτομα με σοβαρή υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών [222].

Η νικοτίνη έχει άμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, αυξάνοντας άμεσα τον καρδιακό ρυθμό κατά 10-15 παλμούς/λεπτό [226]. Ως αποτέλεσμα συστήνεται η αποφυγή χορήγησης υποκατάστατων νικοτίνης κατά την διάρκεια οξέος καρδιακού συμβάματος. Εντούτοις, μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα με χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα [227].

Μέχρι και το 30% των εγκύων γυναικών καπνίζουν και μόνο το ένα τέταρτο από αυτές διακόπτουν το κάπνισμα για κάποιο χρονικό διάστημα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους [228]. Η νικοτίνη διαπερνά τον πλακούντα, ανιχνεύεται στο γάλα του μητρικού θηλασμού και συνδέεται με τοξικότητα για το έμβρυο. Τα υποκατάστατα νικοτίνης οδηγούν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις νικοτίνης σε αυτό τον πληθυσμό από ότι το κάπνισμα. Εντούτοις, εντάσσονται στην κατηγορία C και D στην εγκυμοσύνη καθώς δεν υπάρχουν αρκετές εργασίες που να υποστηρίζουν πιθανά πλεονεκτήματα από την χρήση τους [229]. Για την έγκυο καπνίστρια η πρώτη γραμμή σύσταση για διακοπή καπνίσματος είναι η προσπάθεια διακοπής χωρίς φαρμακευτική υποστήριξη. Στην παρούσα φάση τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν την χρήση υποκατάστατων νικοτίνης.

Βουπροπιόνη

Η βουπροπιόνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης, της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης και φαίνεται ότι βοηθά στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της δυσφορίας που συσχετίζεται με την διακοπή καπνίσματος. Η μονοθεραπεία με βουπροπιόνη έχει παρόμοια ποσοστά επιτυχούς διακοπής καπνίσματος με την μονοθεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης που φτάνουν το διπλάσιο σε σύγκριση με την placebo θεραπεία [230].

Προτείνεται η χορήγηση 150mg βουπροπιόνης βραδείας αποδέσμευσης 2 φορές ημερησίως [231]. Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 12 βδομάδες. Κατά την διάρκεια της θεραπείας φαίνεται ότι η πρόσληψη βάρους είναι μειωμένη ενώ υπάρχει μικρότερη πιθανότητα υποτροπής [232]. Τα οφέλη αυτά χάνονται 1 χρόνο μετά την διακοπή καπνίσματος.

Η πιο συχνή παρενέργεια είναι οι αϋπνία, που παρουσιάζεται στο ένα τρίτο των ασθενών [230]. Η δοκιμασία χορήγησης του φαρμάκου μια φορά ημερησίως είναι προτιμότερη παρά την διακοπή σε αυτούς τους ασθενείς. Με την χρήση του φαρμάκου υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων με πιθανότητα 1/1000 με αποτέλεσμα να αντενδίκνυται η χορήγηση του σε ασθενείς που έχουν επιληψία ή παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων [230]. Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων εμφανίζουν και τα άτομα με νευρογενή ανορεξία ή βουλιμία. Η βουπροπιόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με MAOIs (monoamine oxidase inhibitors). Η εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη προσαρμογής της δόσης ή στην διακοπή

του φαρμάκου. Τέλος, χρειάζεται στενή παρακολούθηση των ασθενών κάτω των 24 ετών με ψυχιατρικές διαταραχές που κάνουν χρήση του φαρμάκου καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης τάσης για αυτοκτονία [230]. Το φάρμακο ανήκει στην κατηγορία C για χρήση στην εγκυμοσύνη.

Βαρενικλίνη

Η βαρενικλίνη αποτελεί ένα μερικό αγωνιστή-ανταγωνιστή του νικοτινικού υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$ [233]. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων $\alpha 4\beta 2$ υποβοηθά την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τον μεσεγκέφαλο, μια δράση που θεωρείται σημαντική στον μηχανισμό εμφάνισης εξάρτησης από την νικοτίνη [234]. Η βάση για την σύνθεση της βαρενικλίνης είναι η ουσία cytisine που απομονώνεται από το φυτό *Cytisus laburnum* και είναι επίσης μερικός αγωνιστής-ανταγωνιστής των $\alpha 4\beta 2$ νικοτινικών υποδοχέων.

Ως μερικός αγωνιστής-ανταγωνιστής, η βαρενικλίνη διευκολύνει την αποδέσμευση νικοτίνης οδηγώντας σε μικρότερη επιθυμία για κάπνισμα στους ασθενείς που βρίσκονται στην διαδικασία διακοπής καπνίσματος. Επιπρόσθετα, ανταγωνίζεται την νικοτίνη για την δέσμευση στους νικοτινικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα να μειώνει το αίσθημα ικανοποίησης που προκύπτει λόγω της δράσης της νικοτίνης με το κάπνισμα. Αυτό μειώνει το αίσθημα επιβράβευσης που θεωρείται απαραίτητο για την συντήρηση της εξάρτησης από την νικοτίνη.

Η πιθανότητα αποχής από το κάπνισμα για 6 μήνες ή περισσότερο με την χρήση βαρενικλίνης σε σχέση με το placebo είναι 2.33 (95% CI, 1.95-2.80) [235]. Η πιθανότητα επιτυχούς διακοπής καπνίσματος για 1 χρόνο φαίνεται να είναι μεγαλύτερη με την βαρενικλίνη σε σχέση με τα υποκατάστατα νικοτίνης ή την βουπροπιόνη [235].

Στο ένα τρίτο των ασθενών παρατηρείται ναυτία η οποία οδηγεί στην διακοπή του φαρμάκου στο 3% από αυτούς. Το σύμπτωμα της ναυτίας βελτιώνεται εάν γίνει η σταδιακή αύξηση της δόσης του φαρμάκου όπως συστήνεται τις πρώτες μέρες. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας (creatinine clearance < 30 mL/min) απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το φάρμακο ανήκει στην κατηγορία C για χρήση στην εγκυμοσύνη.

Υπάρχουν αναφορές για ασθενείς που παρουσιάζουν επιθετική συμπεριφορά, κατάθλιψη και τάση για αυτοκτονία με την χρήση του φαρμάκου. Αυτό οδήγησε στην προσθήκη της προειδοποίησης για στενή παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν εμφάνιση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων όπως αγωνία, διαταραχές συμπεριφοράς, καταθλιπτική διάθεση ή τάσεις αυτοκτονίας. Η διαταραχή της προσοχής εντάσσεται επίσης στις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου.

Νορτρυπιλίνη

Η νορτρυπιλίνη αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και θεωρείται φάρμακο δεύτερης γραμμής για την διακοπή καπνίσματος [221]. Τα ποσοστά επιτυχούς διακοπής καπνίσματος φτάνουν αυτά των υποκατάστατων νικοτίνης και της βουπροπιόνης σε αρκετές εργασίες. Το φάρμακο αυτό παραμένει δεύτερης γραμμής θεραπεία κυρίως λόγω των παρενεργειών που αναφέρονται στο 75% περίπου των ασθενών. Καταστολή και αντιχολινεργικές δράσεις όπως ξηροστομία είναι οι πιο σημαντικές παρενέργειες. Όπως και με την βουπροπιόνη χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση σε νεαρούς ενήλικες λόγω της αύξησης της τάσης για αυτοκτονία [230].

Κλονιδίνη

Η κλονιδίνη αποτελεί αγωνιστή των α2-αδρενεργικών υποδοχέων και της ιμιδαζολίνης και ανήκει στα φάρμακα δεύτερης γραμμής για την διακοπή καπνίσματος [221]. Φαίνεται να παρουσιάζει μειωμένη αποτελεσματικότητα και διάρκεια δράσης σε σχέση με τα υπόλοιπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την διακοπή καπνίσματος [236]. Με την χρήση της κλονιδίνης οι ασθενείς βιώνουν έντονα τα συμπτώματα στέρησης. Καταστολή και ξηροστομία αναφέρονται στα 2/3 περίπου των ασθενών [236]. Επιπρόσθετα, με την διακοπή του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί ορθοστατική υπόταση και επεισόδια υπέρτασης αντιρροπιστικά [236].

Medication	Number of studies (subjects)	Relative risk (95% CI)
Varenicline (2 mg day ⁻¹) vs. placebo	15	2.27 (2.02, 2.55)
Varenicline (2 mg day ⁻¹) vs. bupropion	3	1.52 (1.22, 1.88)
Varenicline (2 mg day ⁻¹) vs. NRT	2	1.13 (0.94, 1.35)
NRT (any form) vs. control	NA	1.58 (1.50, 1.66)
Nicotine gum vs. control	53	1.43 (1.33, 1.53)
Nicotine patch vs. control	41	1.66 (1.53, 1.81)
Nicotine inhaler vs. control	4	1.90 (1.36, 2.67)
Oral tablet/lozenges vs. control	6	2.00 (1.63, 2.45)
Nicotine nasal spray vs. control	4	2.02 (1.49, 3.73)
Bupropion SR vs. placebo	36	1.69 (1.53, 1.85)
Nortriptyline vs. placebo	6 (975)	2.03 (1.48, 2.78)
Clonidine vs. placebo	6	1.63 (1.22, 2.18)

Πίνακας 1 Αποτελεσματικότητα των μονοθεραπειών για διακοπή καπνίσματος
Προσαρμογή από Aubin et al.

Συνδυασμός φαρμάκων

Αρκετές εργασίες προτείνουν συνδυασμό φαρμάκων για συγκεκριμένους ασθενείς [222](Πίνακας 2). Ο συνδυασμός βουπροπιόνης με δερματικά επιθέματα νικοτίνης φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την χρήση δερματικών επιθεμάτων νικοτίνης ως μονοθεραπεία και είναι ο μόνος συνδυασμός που έχει λάβει επίσημη έγκριση από τον USFDA για την διακοπή καπνίσματος. Ο συνδυασμός επιθεμάτων νικοτίνης με τσίχλα νικοτίνης και σκεύασμα νικοτίνης για ρινική χορήγηση οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας για διακοπή καπνίσματος στο διπλάσιο σε σχέση με την χρήση μόνο δερματικών επιθεμάτων νικοτίνης. Ο συνδυασμός βαρενικλίνης και υποκατάστατων νικοτίνης δεν συστήνεται λόγω της ανταγωνιστικής δράσης της βαρενικλίνης προς την νικοτίνη.

Combination therapies	Number of arms	Estimated OR (95% CI)
Nicotine patch (long term, >14 weeks) + ad lib NRT	3	3.6 (2.5, 5.2)
Nicotine patch + bupropion SR	3	2.5 (1.9, 3.4)
Nicotine patch + nortriptyline	2	2.3 (1.3, 4.2)
Nicotine patch + inhaler	2	2.2 (1.3, 3.6)

Πίνακας 2 Αποτελεσματικότητα των συνδυασμών φαρμάκων για την διακοπή καπνίσματος. Προσαρμογή από Aubin et al.

8.5 Κόστος - Όφελος

Η διακοπή καπνίσματος αποτελεί μια παρέμβαση με σημαντικό όφελος άσχετα με την μέθοδο που χρησιμοποιείται. Η οικονομική επιβάρυνση των καπνιστών, η μείωση της παραγωγικότητας, τα άμεσα και τα έμμεσα έξοδα που αφορούν την υγεία και η αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας συσχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια. Εάν εκφράσουμε την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης για διακοπή καπνίσματος στα ποιοτικά χρόνια ζωής που κερδίζονται τότε φαίνεται πόσο σημαντική είναι η προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Οι πιο εντατικές προσπάθειες για διακοπή καπνίσματος που συνδυάζουν την καλύτερη φαρμακοθεραπεία με συμβουλευτική υποστήριξη έχουν την καλύτερη αποτελεσματικότητα όσο αναφορά την αντιστοιχία του κόστους με το όφελος[237]. Σε όλους τους ασθενείς που επιθυμούν διακοπή καπνίσματος πρέπει να δίνεται η καλύτερη ευκαιρία για αποχή στην οποία είναι προτιμότερο να περιλαμβάνεται και φαρμακοθεραπεία [221].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

9.1 Επιπτώσεις του καπνίσματος και της παχυσαρκίας στην υγεία

Εδώ και αρκετά χρόνια έχει επικρατήσει το ότι το κάπνισμα βοηθά στον έλεγχο του σωματικού βάρους. Για αρκετούς καπνιστές η σκέψη της πρόσληψης βάρους είναι αποτρεπτική στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος [238]. Οι περισσότεροι επιστήμονες υγείας υποστηρίζουν ότι τα οφέλη από μείωση στην θνησιμότητα και την θνητότητα που σχετίζεται με την διακοπή καπνίσματος είναι σημαντικότερα από τους κινδύνους που παρατηρούνται λόγω της αύξησης του σωματικού βάρους. Εντούτοις η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να μειώσει κάποια από τα οφέλη της διακοπής καπνίσματος. Για παράδειγμα, η αύξηση του σωματικού βάρους που παρατηρείται μετά την διακοπή καπνίσματος συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [239] και αρτηριακής υπέρτασης [240] ενώ οδηγεί σε μικρότερη βελτίωση στον λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού από αυτή που θα αναμέναμε μετά την διακοπή καπνίσματος [241]. Η παχυσαρκία παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες 45-64. Αυτές είναι και οι ηλικίες όπου συνήθως επιτυγχάνεται διακοπή καπνίσματος. Στα άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, το 44% των υπέρβαρων ανδρών και το 48% των παχύσαρκων ανδρών είναι πρώην καπνιστές, ενώ το 27% των υπέρβαρων γυναικών και το 27% παχύσαρκων γυναικών είναι πρώην καπνίστριες.

9.2 Επιδημιολογία

Η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και το σωματικό βάρος είναι εμφανής ήδη από την εφηβεία. Οι έφηβοι και ιδιαίτερα το γυναικείο φύλο αναφέρουν ότι άρχισαν το κάπνισμα για έλεγχο του σωματικού βάρους και απώλεια βάρους. Οι νεαροί ενήλικες που προσπαθούν να ελαττώσουν το σωματικό τους βάρος, έχουν 40% μεγαλύτερες πιθανότητες να είναι καπνιστές. Οι νεαροί ενήλικες καπνιστές ζυγίζουν κατά μέσο όρο 4-5 kg λιγότερο από τους μη καπνιστές, έχουν μικρότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι και τείνουν να αυξάνουν το σωματικό βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος [242].

Παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στα άτομα όσο αναφορά την αύξηση του σωματικού βάρους. Τα άτομα που διακόπτουν επιτυχώς το κάπνισμα προσλαμβάνουν 7 έως 19 rounds σε διάστημα 8 ετών μετά την διακοπή καπνίσματος, ενώ αυτοί που συνεχίζουν να καπνίζουν προσλαμβάνουν 4-5 rounds [243]. Το μεγαλύτερο ποσοστό της πρόσληψης σωματικού βάρους γίνεται τους πρώτους έξι μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος [244]. Περίπου το 10% των καπνιστών που διακόπτουν το κάπνισμα προσλαμβάνουν γύρω στα 30 Rounds σωματικού βάρους [242]. Οι καπνιστές που είναι είτε λιποβαρείς (BMI ~18) είτε υπέρβαροι (BMI >29) έχουν την τάση να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση στο σωματικό βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος [243]. Δυστυχώς, μόνο το 25% των πρώην καπνιστών διατηρούν το σωματικό τους βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος [243]. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το κάπνισμα μειώνει την αύξηση του σωματικού βάρους που αναμένεται με την πρόοδο της ηλικίας και δημιουργεί μια μεγαλύτερη διαφορά στο σωματικό βάρος ανάμεσα στους καπνιστές και τους μη καπνιστές σε βάθος χρόνου. Η διαφορά αυτή εξαφανίζεται με την διακοπή καπνίσματος [242, 243].

9.3 Φυσιολογία της επίδρασης του καπνίσματος στο BMI

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα ελαττώνει το σωματικό βάρος είναι περίπλοκοι και ανεπαρκώς κατανοητοί. Οι πλείστες από τις επιδράσεις του καπνίσματος στο σωματικό βάρος έχουν ως διαμεσολαβητή την νικοτίνη, παρόλο που το κάπνισμα μπορεί επίσης να αντικαταστήσει την λήψη τροφής για ορισμένους καπνιστές, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη τροφής. Η νικοτίνη δρα στους νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο και τα αυτόνομα γάλλια [245]. Η σύνδεση της νικοτίνης στους υποδοχείς νικοτίνης οδηγεί σε διάνοιξη καναλιών ιόντων, επιτρέποντας την είσοδο νατρίου και ασβεστίου, τα οποία με την σειρά τους ενισχύουν την απελευθέρωση αρκετών νευροδιαβιβαστών. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την συστηματική απελευθέρωση κατεχολαμινών και την απελευθέρωση από το κεντρικό νευρικό σύστημα ντοπαμίνης, νοεπινεφρίνης, σεροτονίνης, ακετυλοχολίνης, γλουταμικού, γ-αμινοβουτιρικού οξέος και άλλων νευροδιαβιβαστών.

Το σωματικό βάρος καθορίζεται από την ισορροπία πρόσληψης θερμίδων και κατανάλωσης ενέργειας καθημερινά. Η καθημερινή κατανάλωση ενέργειας καθορίζεται από τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, την φυσική άσκηση και τις θερμικές δράσεις της τροφής. Η νικοτίνη μειώνει το σωματικό βάρος αυξάνοντας τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας ενώ οδηγεί σε πιο μικρή αύξηση στην πρόσληψη τροφής από αυτή που θα αναμενόταν σαν απάντηση στην αύξηση του μεταβολικού ρυθμού. Όπως τα φάρμακα με δράση έναντι της παχυσαρκίας, η νικοτίνη έχει συμπαθητικομιμητική δράση. Τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας μέσω στους περιφερικούς ιστούς και μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού στον εγκέφαλο. Η νικοτίνη προωθεί την τοπική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης στους ιστούς του σώματος και την συστηματική απελευθέρωση επινεφρίνης από τα επινεφρίδια. Η νικοτίνη αυξάνει την θερμογένεση στον λιπώδη ιστό αυξάνοντας τη λιπόλυση καθώς και την μετατροπή των λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια [246]. Το κάπνισμα αυξάνει την 24ωρη κατανάλωση ενέργειας κατά 10% και η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη κατά την άσκηση και μετά την σίτιση παρά στην ηρεμία [247]. Μια αύξηση κατά 10% του μεταβολικού ρυθμού που αντιστοιχεί σε κατανάλωση 200kcal το 24ωρο φαίνεται μικρή. Εντούτοις, , εάν υποθέσουμε ότι δεν παρατηρείται διαφορά στην πρόσληψη θερμίδων, η κατανάλωση ενέργειας που προκαλείται από την νικοτίνη μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια 10 kg σε 1 έτος.

Η νικοτίνη έχει πιθανές επιδράσεις στην ρύθμιση από το κεντρικό νευρικό σύστημα της λήψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας. Η ρύθμιση της σίτισης και του μεταβολικού ρυθμού από τον εγκέφαλο συμβαίνει στον υποθάλαμο, που επεξεργάζεται τα περιφερικά σήματα της ικανοποίησης της πείνας και της περιεκτικότητας σε λίπος των ιστών καθώς και κεντρικές συναισθηματικές επιδράσεις. Η λεπτίνη απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό ανάλογα με το ποσοστό του λίπους και δρα κεντρικά για να καταστείλει την πρόσληψη τροφής και να αυξήσει τον μεταβολικό ρυθμό. Οι εργασίες που συγκρίνουν την λεπτίνη στους καπνιστές με τους μη καπνιστές έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Εντούτοις, φαίνεται ότι η νικοτίνη ενισχύει τις δράσεις της λεπτίνης στον εγκέφαλο διευκολύνοντας την σύνδεση της λεπτίνης ή αυξάνοντας την ευαισθησία των καναλιών μετάδοσης σημάτων προς την περιφέρεια [248].

Η απελευθέρωση ορμονών όπως η νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ από το κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζει τους νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου που καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής και αυξάνουν τον μεταβολικό

ρυθμό (pro-opiomelanocortin and cocaine -amphetamine-regulated transcript) καθώς και αυτούς που καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής και ελαττώνουν τον μεταβολικό ρυθμό (neuropeptide Y, Agouti-related peptide, melanin-concentrating hormone, and orexin) [249]. Η νικοτίνη έχει σύνθετες δράσεις σε αυτές τις ορμόνες; η άμεση δράση είναι η ενεργοποίηση των συστημάτων που ελαττώνουν την όρεξη και αυξάνουν τον μεταβολισμό, ενώ οι χρόνιες επιδράσεις είναι συμβατές με ενεργοποίηση των συστημάτων που αυξάνουν την όρεξη και ελαττώνουν τον μεταβολικό ρυθμό [248]. Όπως την νικοτίνη, και άλλα φάρμακα (bupropion, phentermine, sibutramine) που αυξάνουν τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα καταστέλλουν την όρεξη και υποβοηθούν την απώλεια βάρους [250].

Η νικοτίνη προκαλεί και άλλες μεταβολικές δράσεις που συσχετίζονται με το σωματικό βάρος, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη που συσχετίζεται με την απελευθέρωση κατεχολαμινών [251]. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, που ρυθμίζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντιφλεγμονώδη δράση είναι ελαττωμένα στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές [252]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με αύξηση του λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα. Οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους στην κοιλιακή χώρα σε σχέση με το ολικό λίπος σώματος με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αναλογία περιφέρειας- μηρού από τους μη- καπνιστές [253]. Η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον λιπώδη ιστό κοιλιακής χώρας δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά πιθανόν να συσχετίζεται με τις δράσεις της νικοτίνης, που προωθεί την αποδέσμευση κορτιζόλης και μεταβάλλει την ισορροπία των ορμονών του ανδρικού και γυναικείου φύλου. Η αυξημένη αναλογία περιφέρειας-μηρού είναι παράγοντας κινδύνου για αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο και φαίνεται να συσχετίζεται με την καπνιστική συνήθεια και τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται στις επιβραβευτικές και ενθαρρυντικές δράσεις της νικοτίνης. Ενδογενή κανναβινοειδή επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής και άλλες συμπεριφορές που σχετίζονται με την σίτιση [249]. Τα κανναβινοειδή εμπλέκονται επίσης στα κυκλώματα του εγκεφάλου που έχουν σχέση με την επιβράβευση, αλληλεπιδρώντας με τα συστήματα οπιοειδών και ντοπαμίνης. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των κανναβινοειδών φαίνεται να ελαττώνουν το σωματικό βάρος και να βοηθούν στην διακοπή καπνίσματος.

9.4 Πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος

Οι καπνιστές ζυγίζουν κατά μέσο όρο 4-5 Kg λιγότερο από τους μη καπνιστές. Με την διακοπή καπνίσματος, προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 4-5 kg μέσα σε 6-12 μήνες, ενώ το βάρος επιστρέφει στα επίπεδα των μη καπνιστών αντίστοιχης ηλικίας. Κάποιοι καπνιστές προσλαμβάνουν περισσότερο βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος με ένα ποσοστό γύρω στο 13% να προσλαμβάνει περισσότερα από 10kg [242]. Παράγοντες κινδύνου για μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος είναι η Αφροαμερικάνικη φυλή, η ηλικία > 55 ετών, το κάπνισμα > 25 τσιγάρων ανά ημέρα και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική τάξη [254]. Γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν επίσης την πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος [255].

Η πρόσληψη βάρους είναι μεγαλύτερη τους πρώτους 1-2 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος, ενώ το σωματικό βάρος συνεχίζει να αυξάνεται για 6 ή περισσότερους μήνες. Κάποιες από τις φαρμακοθεραπείες που χρησιμοποιούνται στην προσπάθεια διακοπής

καπνίσματος (υποκατάστατα νικοτίνης και βουπροπιόνη) οδηγούν σε μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος. Εντούτοις, με την διακοπή αυτών των φαρμάκων, το σωματικό βάρος αυξάνεται φτάνοντας τελικά στα επίπεδα που θα αναμένονταν εάν δεν είχε χορηγηθεί η αγωγή. Η αύξηση του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος οφείλεται κυρίως σε αύξηση του λιπώδους ιστού.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το σωματικό βάρος αυξάνεται μετά την διακοπή καπνίσματος περιλαμβάνουν μειωμένο μεταβολικό ρυθμό και αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, επιδράσεις που είναι αντίθετες από αυτές που προκαλεί η νικοτίνη. Φαίνεται ότι τα άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 227 περισσότερες θερμίδες ανά ημέρα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει το 69% της πρόσληψης βάρους που παρατηρείται στους 3 μήνες της αποχής από το κάπνισμα [80]. Η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος πιθανόν λόγω της συσχέτισης με μειωμένη φυσική δραστηριότητα και δίαιτες μεγάλης περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες.

Υπάρχουν αρκετές εξηγήσεις για την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων μετά την διακοπή καπνίσματος. Μια εξήγηση είναι ότι οι δράσεις της νικοτίνης στον εγκέφαλο που οδηγούν σε καταστολή της όρεξης αναστρέφονται, με αποτέλεσμα την αύξηση του αισθήματος της πείνας. Το κάπνισμα και η νικοτίνη ίσως βοηθούν στον έλεγχο της πολυφαγίας και οι συμπεριφορές αυτές δεν αναστέλλονται πλέον μετά την διακοπή καπνίσματος. Οι καπνιστές που έχουν την τάση να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες τροφής περιστασιακά κατά την προσπάθεια διακοπής καπνίσματος έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχούς διακοπής καπνίσματος και μεγαλύτερη αύξηση σωματικού βάρους [256].

Μία άλλη εξήγηση για την σύνδεση καπνίσματος και διατροφής είναι ότι οι το αίσθημα επιβράβευσης που ακολουθεί την λήψη τροφής αντικαθιστά το αίσθημα επιβράβευσης που σχετίζεται με το κάπνισμα. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η απουσία νικοτίνης αυξάνει το αίσθημα επιβράβευσης από την λήψη τροφής [257]. Αυξημένη πρόσληψη τροφής πλούσιας σε λιπαρά και σάκχαρα ενεργοποιεί κυκλώματα επιβράβευσης στον εγκέφαλο παρόμοια με αυτά που ενεργοποιούνται από το κάπνισμα [258]. Η απόσυρση από την νικοτίνη ανεβάζει την ουδό της επιβράβευσης, με αποτέλεσμα τα ίδια ερεθίσματα να οδηγούν σε ηπιότερο αίσθημα ικανοποίησης [259]. Έτσι, είναι απαραίτητη η μεγαλύτερη πρόσληψη τροφής ώστε να επιτευχθεί το αίσθημα ικανοποίησης που προκαλούσε το κάπνισμα. Το *bubproion* φαίνεται να μειώνει την ουδό του αισθήματος επιβράβευσης, να ελαττώνει το αίσθημα ικανοποίησης από την πρόσληψη τροφής και να καταστέλλει την πρόσληψη βάρους [212]. Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη τροφής τους πρώτους έξι μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος, ώστε να έχουμε τα μέγιστα οφέλη για την υγεία με την αποχή από την νικοτίνη μειώνοντας ταυτόχρονα την πρόσληψη βάρους.

9.5 Επιδράσεις της πρόσληψης βάρους στα προγράμματα διακοπής καπνίσματος

Όταν οι καπνιστές διακόψουν το κάπνισμα η αύξηση στην πρόσληψη θερμίδων δεν συνοδεύεται από αύξηση της σωματικής άσκησης. Το θετικό ισοζύγιο ενέργειας οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους. Οι παρεμβάσεις για τον έλεγχο της πρόσληψης βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος έχουν επικεντρωθεί στην μείωση της πρόσληψης θερμίδων, την αύξηση της σωματικής άσκησης ή και τα δύο. Μια πρόσφατη μετανάλυση

έδειξε βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα όσο αναφορά την τον έλεγχο του σωματικού βάρους με αυτές τις παρεμβάσεις [260]. Έξι μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος φαίνεται ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτών των παρεμβάσεων δεν ήταν πλέον στατιστικώς σημαντικά. Παρεμβάσεις για έλεγχο του σωματικού βάρους ταυτόχρονα με την προσπάθεια διακοπής καπνίσματος με μεγαλύτερη διάρκεια ίσως οδηγήσουν σε καλύτερα αποτελέσματα.

Πολλές φαρμακοθεραπείες έχουν δοκιμαστεί για πρόληψη της αύξησης του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος. Σε αυτές περιλαμβάνονται η βουπροπιόνη, τα υποκατάστατα νικοτίνης, το fluoxetine και η narenicline. Συνολικά αυτά τα φάρμακα φαίνεται να καθυστερούν παρά να αναστέλλουν την πρόσληψη βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος [212]. Συγκεκριμένα με την διακοπή των φαρμάκων το σωματικό βάρος αυξάνεται στα επίπεδα που θα αναμένονταν εάν δεν είχαν χρησιμοποιηθεί τα φάρμακα. Εντούτοις, μια προσωρινή καθυστέρηση στην πρόσληψη βάρους μπορεί να αυξήσει τα κίνητρα των καπνιστών για διακοπή δίνοντάς τους την ευχέρεια να επικεντρωθούν αρχικά στην αποχή από το τσιγάρο και να ασχοληθούν στην συνέχεια με δίαιτα και άσκηση.

9.6 Θεραπεία του παχύσαρκου καπνιστή

Παρά την μείωση του σωματικού βάρους που προκαλείται από το κάπνισμα, υπάρχουν αρκετοί καπνιστές που είναι πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο και πέρα από τον εθισμό στην νικοτίνη είναι ταυτόχρονα παχύσαρκοι. Το κάπνισμα και η παχυσαρκία είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και δρουν συνεργικά. Το κάπνισμα προάγει μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ενισχύει την θρομβογένεση, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη και συσχετίζεται με ένα λιπιδαιμικό προφίλ που ευνοεί την αθηρωμάτωση [251]. Η παχυσαρκία αυξάνει την αρτηριακή πίεση, οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη, προκαλεί υπερλιπιδαιμία και προάγει μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Παρόλο που οι καπνιστές ζυγίζουν λιγότερο από ότι θα ζύγισαν εάν δεν κάπνιζαν, φαίνεται ότι η αναλογία λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα σε σχέση με το υποδόριο λίπος είναι μεγάλη, γεγονός που αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Περίπου το 20% των καπνιστών είναι παχύσαρκοι [261].

Η ιδέα της ταυτόχρονης αντιμετώπισης της εξάρτησης από την νικοτίνη και της παχυσαρκίας είναι προκλητική. Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για αυτό τον σκοπό ήταν το rimonabant, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων των κανναβινοειδών. Ο υποδοχέας κανναβινοειδών 1 φαίνεται να σχετίζεται με τα μονοπάτια επιβράβευσης τόσο για την νικοτίνη όσο και για την τροφή. Σε κλινικές δοκιμές το rimonabant ήταν αποτελεσματικό τόσο για την διακοπή καπνίσματος όσο και για την απώλεια βάρους και τον έλεγχο του μεταβολικού συνδρόμου [250]. Δυστυχώς, λόγω των ψυχιατρικών επιπλοκών που παρατηρήθηκαν το φάρμακο δεν έχει πάρει έγκριση για χρήση στα προγράμματα διακοπής καπνίσματος. Η βουπροπιόνη είναι αποτελεσματική στην διακοπή καπνίσματος ενώ έχει χρησιμοποιηθεί για απώλεια βάρους. Η βουπροπιόνη αυξάνει τα επίπεδα της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο, όπως και η νικοτίνη. Η χορήγηση νικοτίνης θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί μια πιθανή προσέγγιση στην προσπάθεια απώλειας βάρους. Η μεγαλύτερη ανησυχία από την χρήση νικοτίνης και άλλων συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων είναι η συσχέτιση με καρδιαγγειακή τοξικότητα. Η νικοτίνη αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό και έργο και συμβάλει στην δυσλειτουργία του

ενδοθελίου και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Εντούτοις φαίνεται ότι η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω του καπνίσματος οφείλεται στα σωματίδια και τις οξειδωτικές ουσίες που περιλαμβάνονται στον καπνό παρά στην νικοτίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης νικοτίνης για έλεγχο του σωματικού βάρους παραμένει υπό διερεύνηση.

Συμπερασματικά, η ακριβής κατανόηση των μηχανισμών του εγκεφάλου μέσω των οποίων η νικοτίνη επηρεάζει το σωματικό βάρος μπορεί να οδηγήσει σε νέες προσεγγίσεις στην φαρμακοθεραπεία της παχυσαρκίας καθώς και της παχυσαρκίας που σχετίζεται με εξαρτήσεις όπως το κάπνισμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

10.1 Επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης

Είναι λίγες οι εργασίες που προσέγγισαν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης (Πίνακας 3). Τα αποτελέσματα των εργασιών αυτών είναι αντικρουόμενα. Ο αριθμός των ασθενών στις περισσότερες εργασίες είναι μικρός ενώ η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται για μικρό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος.

Οι Elliasson et al. το 1999 μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος καθώς και άλλων μορφών κατανάλωσης νικοτίνης στα επίπεδα λεπτίνης σε υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας [17]. Διερευνήθηκε ταυτόχρονα η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην λεπτίνη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Έγινε ανάλυση δειγμάτων από 73 άτομα: 23 μη καπνιστές, 31 καπνιστές και 19 ατόμων που κατανάλωναν τσίχλες νικοτίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα επίπεδα λεπτίνης ήταν ψηλότερα στα άτομα που κατανάλωναν τσίχλες νικοτίνης και στους καπνιστές από τους μη καπνιστές. Μετά από 8 εβδομάδες αποχής από το κάπνισμα παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων λεπτίνης πιθανόν λόγω της ταυτόχρονης αύξησης του σωματικού βάρους. Η χορήγηση μιας δόσης νικοτίνης σε μορφή ρινικής χορήγησης ή μετά από εισπνοή ενός τσιγάρου δεν οδήγησε σε σημαντικές μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης μέσα στα επόμενα 60 λεπτά. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με το ποσοστό λιπώδους ιστού και αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και στις τρεις ομάδες.

Το συμπέρασμα της εργασίας ήταν ότι το κάπνισμα συσχετίζεται με ψηλά επίπεδα λεπτίνης. Η μεγάλη συγκέντρωση λεπτίνης στο πλάσμα ίσως να δικαιολογεί το χαμηλότερο σωματικό βάρος που παρατηρείται στους καπνιστές. Η λεπτίνη συσχετίζεται επίσης με την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους άνδρες.

Οι Perkins και Fonte το 2002 παρατήρησαν επίσης ότι τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται ιδιαίτερα στις γυναίκες καπνίστριες μετά από 3 εβδομάδες αποχής από το κάπνισμα [18]. Συγκεκριμένα μέτρησαν τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε 52 καπνιστές και των δύο φύλων καθώς και σε 13 πρώην καπνιστές. Επιπρόσθετα, 22 άτομα από την ομάδα των καπνιστών διέκοψαν το κάπνισμα για 3 εβδομάδες.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα λεπτίνης ανάμεσα στις δύο ομάδες. Με την διακοπή καπνίσματος παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης αλλά μόνο στον γυναικείο πληθυσμό. Αυτή η αύξηση παρέμεινε στατιστικώς σημαντική και μετά την διόρθωση ως προς την αύξηση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Το συμπέρασμα ήταν ότι η επίδραση του καπνίσματος στο σωματικό βάρος δεν φαίνεται να οφείλεται στις μεταβολές της λεπτίνης καθώς δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα λεπτίνης που να σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια ενώ δεν παρατήθηκε ελάττωση των επιπέδων λεπτίνης με την διακοπή καπνίσματος.

Οι Nicklas et al. ανακοίνωσαν ότι δεν παρατήρησαν μεταβολές στα επίπεδα λεπτίνης 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος [19]. Σε μια προσπάθεια να προσδιορίσουν εάν η μείωση του σωματικού βάρους που παρατηρείται στους καπνιστές οφείλεται στις δράσεις

της λεπτίνης μέτρησαν τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε 22 άνδρες καπνιστές και σε 22 μη καπνιστές. Το σωματικό βάρος και η συγκέντρωση λεπτίνης μετρήθηκαν μετά από 3 και 6 μήνες στους 13 από τους 22 καπνιστές που κατάφεραν να διακόψουν επιτυχώς το κάπνισμα.

Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της λεπτίνης με το BMI τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές. Το σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά 7% έξι μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος. Τα επίπεδα λεπτίνης ήταν κατά 25% πιο χαμηλά από ότι θα αναμενόταν λόγω της αύξησης του σωματικού βάρους.

Το συμπέρασμα ήταν ότι το κάπνισμα οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος και η αύξηση αυτή ίσως αποτελεί τον μηχανισμό στον οποίο οφείλεται το χαμηλότερο σωματικό βάρος που παρατηρείται στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Μια πρόσφατη εργασία από τους Gonseth et al. που δημοσιεύτηκε το 2014 αναφέρει σημαντική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης ένα χρόνο μετά την διακοπή καπνίσματος[22]. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανότητα να είναι υπεύθυνη η λεπτίνη για τις μεταβολές του σωματικού βάρους που σχετίζονται με το κάπνισμα και την διακοπή καπνίσματος. Μετρήθηκαν τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε 271 καπνιστές που συμμετείχαν σε πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος διάρκειας 9 εβδομάδων με φυσική δραστηριότητα ως βοήθημα για την διακοπή.

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος παρουσίασαν σημαντική αύξηση ένα χρόνο μετά την διακοπή καπνίσματος παρά την αύξηση του σωματικού βάρους.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Λεπτίνη (ng/mL)	Σημειώσεις
Elliasson B [17]	1999	73	Σουηδία	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Μη καπνιστές 23.9 (1.2) Καπνιστές 24.2 (1.3) Τσίχλες νικοτίνης 24.3 (0.9) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπνίσματος ↑ ΣΒ 2.7 kg (1.8)	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Καπνιστές ↑ Τσίχλες νικοτίνης ↑ Vs Μη Καπνιστές ANCOVA p = 0.026 <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή ↑Vs Καπνιστές p=0.0057	Διακοπή καπνίσματος για 8 βδομάδες για 17 από τους 31 καπνιστές Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: ινωδογόνο, C- πεπτιδίο, ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλκοόλ
Nicklas J [19]	1999	44	ΗΠΑ	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Μη καπνιστές 27.6 (0.7) Καπνιστές 27.6 (0.07) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή για 3 μήνες 29.9 (1.0) Διακοπή για 6 μήνες 30.3 (0.9)	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Μη καπνιστές 5.2 (0.6) Καπνιστές 8.4 (1.3) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή για 3 μήνες 8.6 (1.2) Διακοπή για 6 μήνες 8.8 (1.2)	Διακοπή καπνίσματος για 13 από τους 22 καπνιστές. Μετρήσεις 3 και 6 μήνες μετά την διακοπή
Perkins A. [18]	2002	77	ΗΠΑ	Καπνιστές 25.4 [0.5] Πρώην καπνιστές 25.2 [0.7] Μη καπνιστές 24.6 [0.9] <u>Μετά την παρέμβαση</u> Αύξηση ΣΒ κατά 9 kg [0.4]	Καπνιστές 10.6 [1.1] Πρώην καπνιστές 12.8[2.6] Μη καπνιστές 9.6 [3.9] <u>Πριν την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 10.4 [1.8] <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 12.0(2.1)	Διακοπή καπνίσματος για 22 από τους 52 καπνιστές για 3 βδομάδες Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ, καφεΐνη

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Λεπτίνη (μg/mL)	Σημειώσεις
Gonseth S [22]	2014	271	ΗΠΑ	<u>Αρχικά</u> Ομάδα παρέμβασης 24.1(4.12) Ομάδα ελέγχου 23.8 (3.23) <u>Μεταβολές μετά από 3 μήνες</u> Καπνιστές 0.78 (0.89) Διακοπή 0.68 (0.95) <u>Μεταβολές μετά από 6 μήνες</u> Καπνιστές 1.08 (1.44) Διακοπή 0.86 (1.87) <u>Μεταβολές μετά από 12 μήνες</u> Καπνιστές 0.84 (1.2) Διακοπή 1.1 (2.29)	<u>Αρχικά</u> Ομάδα παρέμβασης 7.2(4.3-12.2) Ομάδα ελέγχου 6.4 (4.2-11.7) <u>Μεταβολές μετά από 3 μήνες</u> Καπνιστές 1.8 (4.3) Διακοπή 2.03 (3.67) <u>Μεταβολές μετά από 6 μήνες</u> Καπνιστές 1.88 (6.82) Διακοπή 2.63 (4.59) <u>Μεταβολές μετά από 12 μήνες</u> Καπνιστές 1.83 (4.14) Διακοπή 2.56 (5.44)	Διακοπή καπνίσματος για 81 από τους 271 καπνιστές. Μετρήσεις στους 3, 6 και 12 μήνες από την διακοπή καπνίσματος Φυσική άσκηση για 9 βδομάδες ως παρέμβαση για βοήθεια στην διακοπή καπνίσματος Μονάδα μέτρησης λεπτίνης ug/l

*Τα δεδομένα για το BMI και την λεπτίνη παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± (τυπική απόκλιση) ή [τυπικό σφάλμα] ή διάμεση τιμή {IQR}

Πίνακας 3 Σύνοψη εργασιών που αφορούν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης

10.2 Επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα αδιπονεκτίνης

Οι επιπλοκές για την υγεία λόγω του καπνίσματος έχουν αποδειχθεί εδώ και δεκαετίες παγκοσμίως. Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αθηρωματική νόσο. Από την άλλη, το μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση τα τελευταία χρόνια και αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης των αγγείων. Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με την παχυσαρκία και διάφορες αδιποκίνες κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του. Συγκεκριμένα η αδιπονεκτίνη είναι μια σημαντική πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα αδιποκύτταρα και μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση του καρδιαγγειακού και του μεταβολικού προφίλ. Συγκεκριμένα, η μείωση της αδιπονεκτίνης σχετίζεται με επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα με αποτέλεσμα η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης να αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση γίνεται μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας όσο αναφορά στην συσχέτιση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος [262].

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί 11 σημαντικά άρθρα με αναφορά στην συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το κάπνισμα (Πίνακας 4). Φαίνεται ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι χαμηλότερα στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές και στους πρώην καπνιστές [263-270]. Δύο εργασίες αναφέρουν μη στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα αδιπονεκτίνης ανάμεσα σε άντρες καπνιστές και μη καπνιστές [265, 271], ενώ σε μια από τις δύο εργασίες η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική στον γυναικείο πληθυσμό. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι με την διακοπή καπνίσματος παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα αδιπονεκτίνης [20, 21].

Οι πέντε από τις εργασίες που ασχολήθηκαν με την σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος προέρχονται από την Ιαπωνία [20, 263, 266, 269, 270], οι 3 από την Κορέα [264, 268, 271], οι 2 από την Ευρώπη [21, 265] και 1 από την Αμερική [267]. Παρόλο που οι περισσότερες εργασίες προέρχονται από Ασιατικούς πληθυσμούς, φαίνεται ότι αντίστοιχες τάσεις επικρατούν και σε εργασίες από άλλες χώρες.

Στις 10 από τις εργασίες μετρήθηκαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα ενώ μόνο σε μια εργασία μετρήθηκε η υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη (high-molecular weight adiponectin) [263]. Η υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη θεωρείται ενεργός μορφή αδιπονεκτίνης [272]. Η βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας σε όλες τις εργασίες μετρήθηκε μέσω ερωτηματολογίων, ενώ μόνο σε μια εργασία έγινε μέτρηση επιπέδων κοτινίνης που αποτελεί αντικειμενική μονάδα αξιολόγησης της έκθεσης στον καπνό τσιγάρου [21].

Μόνο δύο από τις εργασίες έγινε παρέμβαση ώστε να επιτευχθεί διακοπή καπνίσματος και αναφορά στις μεταβολές της αδιπονεκτίνης μετά την διακοπή καπνίσματος [20, 21]. Οι υπόλοιπες εργασίες είχαν cross-sectional σχεδιασμό όπου έγινε απλά καταγραφή των επιπέδων αδιπονεκτίνης σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές [263-271]. Στην εργασία από τους Efstathiou et al. επιχειρήθηκε διακοπή καπνίσματος με την χορήγηση bupropion 150mg 2 φορές ημερησίως για 9 βδομάδες [21], ενώ στην εργασία από τους Otsuka et al. έγινε διακοπή καπνίσματος για 6 μήνες έγινε χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση σε πληθυσμό ασθενών με σταθερή στηθάγχη [20]. Οι cross-sectional εργασίες έγιναν σε υγιή πληθυσμό ενώ μόνο σε μια εργασία εντάχθηκαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο [267].

Σε 7 από τις εργασίες έγινε αναφορά μόνο σε αποτελέσματα που αφορούσαν τον ανδρικό πληθυσμό [20, 263, 264, 267, 269-271], ενώ μόνο 2 εργασίες αναφέρθηκαν και στα δύο φύλα ταυτόχρονα [21, 268]. Σε 2 εργασίες γίνεται αναφορά ξεχωριστά στον ανδρικό και τον γυναικείο πληθυσμό [265, 266]. Παρόλο που εργασίες στις οποίες έχουν περιληφθεί γυναίκες είναι λίγες, φαίνεται ότι η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και την αδιπονεκτίνη δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

Είναι μικρός ο αριθμός των εργασιών όπου γίνεται αναλυτική καταγραφή της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας. Φαίνεται να υπάρχει μια γραμμική σχέση της αδιπονεκτίνης με το κάπνισμα με τα υψηλότερα επίπεδα να αντιστοιχούν στους μη καπνιστές, χαμηλότερα επίπεδα στους πρώην καπνιστές και ακόμα πιο χαμηλά επίπεδα στους ενεργούς καπνιστές [264, 266, 267, 269]. Συμπερασματικά, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να είναι ψηλότερα σε μη καπνιστές και πρώην καπνιστές από ότι σε ενεργούς καπνιστές [264, 266, 269]. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι ψηλότερα σε άτομα που καπνίζουν λιγότερα από 10 τσιγάρων ημερησίως από ότι σε άτομα που καπνίζουν πάνω ένα πακέτο τσιγάρων ή περισσότερο ανά ημέρα [263]. Στην εργασία από τους Iwashima et al. φαίνεται να υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ανάμεσα στους καπνιστές [269]. Έχει αναφερθεί από τους Takefuji et al. ότι οι άνδρες που διακόπτουν το κάπνισμα για 20 έτη και οι γυναίκες που διακόπτουν το κάπνισμα για 10 έτη και πάνω έχουν επίπεδα αδιπονεκτίνης αντίστοιχα με αυτά που παρατηρούνται στους μη καπνιστές [266].

Η αδιπονεκτίνη πέρα από την καπνιστική συνήθεια επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες, η άσκηση και η κατανάλωση αλκοόλ. Σε αρκετές εργασίες έγινε προσπάθεια να γίνει διόρθωση ως προς τους παράγοντες αυτούς, χωρίς όμως να παρατηρούνται τελικά μεταβολές στην σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος [266, 270]. Σε άλλες εργασίες έγινε επίσης διόρθωση ως προς το BMI και την ηλικία χωρίς όμως να παρατηρούνται και πάλι διαφοροποιήσεις στην σχέση αδιπονεκτίνης καπνίσματος [21, 263-265, 267-270].

Τα συμπεράσματα από την ανασκόπηση των εργασιών είναι τα εξής:

1. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι χαμηλότερα στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές και τους πρώην καπνιστές και πιθανόν να υπάρχει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης
2. Πιθανόν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης να επιστρέφουν στις φυσιολογικές τους τιμές μετά την διακοπή καπνίσματος

Παρόλο που διάφοροι ανεξάρτητοι παράγοντες όπως η ηλικία και η παχυσαρκία θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, διάφορες εργασίες έδειξαν ότι οι διορθώσεις ως προς αυτούς τους παράγοντες δεν φαίνεται να διαφοροποιούν την σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος.

Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να έχουν σημαντικές κλινικές εφαρμογές. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν αναφορές ότι μεταβολές στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης λόγω διακοπής καπνίσματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου. Εντούτοις, θα αναμέναμε ότι με την διακοπή καπνίσματος θα μπορούσε να μειωθεί ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω της επακόλουθης αύξησης των επιπέδων της αδιπονεκτίνης [1-3].

Έχουν δοθεί διάφορες εξηγήσεις για τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης που παρατηρούνται σε καπνιστές. Η νικοτίνη καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης από τα αδιποκύτταρα [246]. Το κάπνισμα προκαλεί επίσης οξειδωτικό στρες και απελευθέρωση κυτταροκινών φλεγμονής που επίσης καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης[273]. Το κάπνισμα καταστρέφει τα τοιχώματα των αγγείων, και η αδιπονεκτίνη συσσωρεύεται σε αυτά τα τοιχώματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία λόγω της αυξημένης κατανάλωσής της στα αγγειακά τοιχώματα[274]. Η σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος δεν φαίνεται να επηρεάζεται εάν γίνουν διορθώσεις ως προς το BMI. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από την ύπαρξη μηχανισμών που αφορούν όχι μόνο τον λιπώδη ιστό αλλά και άλλους ιστούς όπως τα τοιχώματα των αγγείων. Τόσο η νικοτίνη, όσο και τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται λόγω του καπνίσματος μπορεί να συσχετίζονται άμεσα και έμμεσα με τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στους καπνιστές.

Επιπρόσθετα, η διακοπή καπνίσματος οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης [20, 21].Ενώ οι περισσότερες εργασίες αναφέρουν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στους ενεργούς καπνιστές από ότι στους πρώην καπνιστές[264, 266, 269] , μια εργασία δείχνει χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε πρώην καπνιστές παρά σε ενεργούς καπνιστές [267]. Αυτό υποδεικνύει ότι ίσως χρειάζεται η πάροδος συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος ώστε τα επίπεδα αδιπονεκτίνης να επιστρέψουν στο φυσιολογικά επίπεδα. Σε μια άλλη εργασία από τους Jang et al. δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα αδιπονεκτίνης ανάμεσα σε καπνιστές και άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα για 6 μήνες [271]. Αυτό πιθανόν να υποδηλώνει επίσης ότι υπάρχει μια συνεχής επίδραση του καπνίσματος στα επίπεδα αδιπονεκτίνης η οποία συντηρείται και ένα χρονικό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος.

Οι εργασίες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα όσο αναφορά την σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα που μας εμποδίζουν από το να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Όπως έχει αναφερθεί και πιο πριν η αξιολόγηση της καπνιστικής συνήθειας βασίστηκε σε ερωτηματολόγια και όχι σε αντικειμενικές μετρήσεις. Επίσης η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας δεν ήταν αντίστοιχη στις διάφορες εργασίες. Στις περισσότερες εργασίες δεν γίνεται αναφορά στον δείκτη Brikman και την διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας. Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις της αδιπονεκτίνης ήταν επίσης διαφορετικό στις διάφορες εργασίες.

Επιπρόσθετα, έχουν γίνει μόνο 2 εργασίες παρέμβασης για διακοπή καπνίσματος και εκτίμηση των μεταβολών της αδιπονεκτίνης[20, 21] Και στις δύο εργασίες η παρακολούθηση των ασθενών έγινε για μικρό χρονικό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος. Με την διακοπή καπνίσματος αναμένεται αύξηση του σωματικού βάρους και εμφάνιση δυσανεξίας στην γλυκόζη[275]. Εντούτοις, κατά την διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών στις δύο αυτές εργασίες αυτές δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο BMI, τα επίπεδα γλυκόζης και την γλυκοζηλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Είναι απαραίτητο να γίνουν εργασίες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης ώστε να καθοριστούν οι επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα αδιπονεκτίνης.

Είναι επίσης περιορισμένος ο αριθμός των εργασιών όπου γίνεται προσαρμογή για διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες που θα μπορούσαν την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Παρόλο που έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχες

τάσεις στην σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες, υπάρχουν λίγες εργασίες στις οποίες εντάχθηκαν γυναίκες ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Συμπερασματικά, μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να είναι χαμηλότερα στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, ενώ με την διακοπή καπνίσματος παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται ώστε να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα και να αναγνωριστούν οι βιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή την συσχέτιση.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	Σημειώσεις
Cross-sectional studies						
Kawamoto R [263]	2010	747	Ιαπωνία	Μη καπνιστές 23.6 (2.9) Πρώην 23.8 (2.9) Ελαφρείς 23.0 (3.3) Βαρείς 23.2 (3.1)	Μη καπνιστές 0.58 Πρώην 0.59 Ελαφρείς 0.48 Βαρείς 0.48	Αδιπονεκτίνη: mean log-HMW Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ
Sull JW [264]	2009	2500	Κορέα	Μη καπνιστές 24.0 (2.5) Πρώην 24.6 (2.4) Καπνιστές 24.4 (2.8)	Μη καπνιστές 7.3 (4.4) Πρώην 7.0 (3.8) Καπνιστές 6.6 (3.7)	Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ
Ahonen TM[265]	2008	841	Φιλανδία	<u>Άνδρες</u> Μη καπνιστές 26.5 (3.1) Καπνιστές 26.1 (3.8) <u>Γυναίκες</u> Μη καπνίστριες 26.0 (4.8) Καπνίστριες 25.8 (4.8)	<u>Άνδρες</u> Μη καπνιστές - Καπνιστές 5.0 <u>Γυναίκες</u> Μη καπνίστριες 8.3 (4.7) Καπνίστριες 6.9 (3.3)	
Jang Y [271]	2007	480	Κορέα	Μη καπνιστές 24.3 [0.1] Καπνιστές 24.4 [0.19]	Μη καπνιστές 5.0 [0.17] Καπνιστές 4.8 [0.18]	

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	Σημειώσεις
Cross-sectional studies						
Takefuji S [266]	2007	3658	Ιαπωνία	<u>Άνδρες</u> Μη καπνιστές 23.1 (2.6) Πρώην 23.4 (2.7) Καπνιστές 23.0 (2.7) <u>Γυναίκες</u> Μη καπνίστριες 21.7 (2.9) Πρώην 22.2 (2.4) Καπνίστριες 22.4 (3.5)	<u>Άνδρες</u> Μη καπνιστές 6.3 Πρώην 5.99 Καπνιστές 5.87 <u>Γυναίκες</u> Μη καπνίστριες 9.93 Πρώην 9.49 Καπνίστριες 7.92	Αδιπονεκτίνη: geometric mean level Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ, διαίτα, άσκηση
Kim OY [268]	2006	613	Κορέα	Μη καπνιστές 24.6 [0.23] Πρώην 25.3 [0.27] Καπνιστές 25.1 [0.13]	Μη καπνιστές 5.07 [0.30] Πρώην 3.75 [0.20] Καπνιστές 4.14 [0.12]	Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ
Abbasi F [267]	2006	60	ΗΠΑ	<u>Ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη</u> Μη καπνιστές 28.0 (2.0) Καπνιστές 28.2 (2.9) <u>Ευαισθησία στην ινσουλίνη</u> Μη καπνίστριες 27.3 (2.1) Καπνίστριες 26.7 (3.1)	Μη καπνιστές 11.7 Καπνιστές 8.6	Αδιπονεκτίνη: geometric mean level

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	Σημειώσεις
Cross-sectional studies						
Iwashima Y [269]	2005	331	Ιαπωνία	Μη καπνιστές 23.6 [0.3] Πρώην 23.7 [0.3] Καπνιστές 23.2 [0.3]	Μη καπνιστές 6.5 [0.4] Πρώην 23.7 [0.3] Καπνιστές 23.2 [0.3]	Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ
Tsukinoki R [270]	2005	195	Ιαπωνία	Αρχικά 23.6 (2.8)	Αρχικά 4.9 (2.2)	Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη: αλκοόλ, διαίτα, άσκηση
Intervention studies						
Efstathiou SP [21]	2009	110	Ελλάδα	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 26.6 (3.9) Καπνιστές 26.9 (4.2) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 27.1 (3.7) Καπνιστές 27.5 (4.0)	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 7.1 (1.4) Καπνιστές 7.3 (1.5) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 7.2 (1.7) Καπνιστές 9.2 (1.4)	Χορήγηση βουπροπιόνης για 9 εβδομάδες για διακοπή καπνίσματος

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΧΩΡΑ	BMI (kg/m ²)	Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	Σημειώσεις
Intervention studies						
Otsuka F[20]	2009	72	Ιαπωνία	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 23.2 (3.0) Καπνιστές 24.1 (11.5) <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 23.3 (3.3) Καπνιστές 24.0 (2.5)	<u>Πριν την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 5.16 Καπνιστές 4.77 <u>Μετά την παρέμβαση</u> Διακοπή καπν. 5.50 Καπνιστές 4.24	Αδιπονεκτίνη: median level Παρακολούθηση για 6 μήνες. Διακοπή καπνίσματος χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση.

Τα δεδομένα για το BMI και την αδιπονεκτίνη παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± (τυπική απόκλιση) ή [τυπικό σφάλμα]

Προσαρμογή από Kotani et al[262]

Πίνακας 4 Σύνοψη εργασιών που αφορούν την συσχέτιση του καπνίσματος με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης

10.3 Αναγκαιότητα μελέτης

Οι εργασίες παρέμβασης για διακοπή καπνίσματος και εκτίμηση των μεταβολών της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης είναι λίγες και τα συμπεράσματα συγκρουόμενα. Συγκεκριμένα μόνο 2 εργασίες έχουν μελετήσει την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα αδιπονεκτίνης και μόνο 4 στα επίπεδα λεπτίνης (Πίνακας 3 και Πίνακας 4). Στις εργασίες αυτές η παρακολούθηση των ασθενών έγινε για μικρό χρονικό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος. Είναι απαραίτητο να γίνουν εργασίες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης ώστε να καθοριστούν οι επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης.

Οι εργασίες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα όσο αναφορά την σχέση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης με το κάπνισμα παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα που μας εμποδίζουν από το να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Στις περισσότερες εργασίες αξιολόγηση της καπνιστικής συνήθειας βασίστηκε σε ερωτηματολόγια και όχι σε αντικειμενικές μετρήσεις. Επίσης στις πλείστες εργασίες δεν γίνεται κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας με βάση τον δείκτη Brikman ή τον δείκτη πακέτα-έτη όπου λαμβάνεται υπόψη και η διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας.

Επιπρόσθετα είναι περιορισμένος ο αριθμός των εργασιών όπου γίνεται προσαρμογή για διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης. Παρόλο που έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχες τάσεις στην σχέση λεπτίνης και αδιπονεκτίνης και καπνίσματος ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες, υπάρχουν λίγες εργασίες στις οποίες εντάχθηκαν γυναίκες ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Εάν λάβουμε υπόψη την συσχέτιση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και μεταβολικό σύνδρομο μπορούν να αντιληφθούμε την αναγκαιότητα σχεδιασμού μελετών που να προσεγγίζουν την σχέση αυτών των αδιποκινών με το κάπνισμα. Οι δύο αυτές αδιποκίνες θα μπορούσαν να είναι ο σύνδεσμος ανάμεσα στο κάπνισμα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το μεταβολικό σύνδρομο.

10.4 Σκοπός μελέτης

Ο σκοπός της εργασίας μας ήταν η μελέτη της επίδρασης της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα μειονεκτήματα των εργασιών που έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχεδιάσαμε μια εργασία παρακολούθησης καπνιστών πριν και μετά την διακοπή καπνίσματος. Μετά από ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας φροντίσαμε να συμπεριλάβουμε στην εργασία ικανό αριθμό ατόμων ώστε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Η παρακολούθηση των ασθενών προγραμματίστηκε να γίνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι οι εργασίες που έγιναν μέχρι σήμερα. Επιπρόσθετα έγινε επιβεβαίωση της διακοπής καπνίσματος με μέτρηση του εκπνεομένου CO και αναλυτική καταγραφή της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας. Τέλος στην εργασία έχουν περιληφθεί τόσο άνδρες όσο και γυναίκες ενώ έγινε προσαρμογή για διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης.

10.5 Ερευνητικά ερωτήματα

Ειδικότερα η μελέτη καλείται να απαντήσει στα ακόλουθα ερωτήματα

1. Σύγκριση της μέσης τιμής της λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος σε καπνιστές πριν και 3, 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος.
2. Σύγκριση της μέσης τιμής του BMI σε καπνιστές πριν και 3, 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος.
3. Διερεύνηση της πιθανότητας να υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης και αδιπονεκτίνης με τον δείκτη μάζας-σώματος (BMI) πριν και μετά την διακοπή καπνίσματος που θα μπορούσε να δικαιολογήσει μεταβολές στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) μετά την διακοπή καπνίσματος
4. Προσαρμογή για διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

11.1 Μεθοδολογία

A. Συμμετέχοντες

Στην μελέτη αυτή εντάχθηκαν ενήλικες καπνιστές οι οποίοι συμμετείχαν οικειοθελώς στο πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος που γίνεται στο ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία». Κριτήρια εισόδου για τους καπνιστές αποτέλεσαν η ηλικία άνω των 18 ετών και ιστορικό καπνίσματος πάνω από 15 τσιγάρα/ημέρα για διάστημα άνω των 5 ετών πριν από την ένταξη στην μελέτη.

Ο δείκτης pack-years χρησιμοποιήθηκε για προσδιορισμό της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας. Στον δείκτη αυτό λαμβάνεται υπόψη και η παράμετρος του χρόνου και συγκεκριμένα υπολογίζεται με τον πολλαπλασιασμό του αριθμού των ετών που είναι κάποιος καπνιστής με τον αριθμό των πακέτων τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα. Ο δείκτης pack years είναι απλός στην χρήση του και έχει επικρατήσει ως ισχυρό προγνωστικό εργαλείο για τον υπολογισμό του κινδύνου για την εμφάνιση νοσημάτων που σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια [276]. Σε αρκετές εργασίες οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται με βάση τον δείκτη pack-years ως μη καπνιστές (0.0 pack-years) ή καπνιστές με βαρύτητα καπνιστικής συνήθειας α) 0.1-20.0 pack-years, β) 20.1-40.0 pack-years και γ) > 40 pack-years [277]. Στην εργασία μας κριτήριο εισαγωγής ήταν η καπνιστική συνήθεια με βαρύτητα > 3 pack-years (>15 τσιγάρα ανά ημέρα για >5 χρόνια). Με αυτό τον τρόπο έχουμε επιστρατεύσει καπνιστές όλων των κατηγοριών με βάση την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με νοσήματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν ως ανεξάρτητοι παράγοντες τα επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και CRP και να αλλοιώσουν τα αποτελέσματά μας. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης [278]. Έχουν αποκλειστεί τα άτομα με σοβαρή παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$). Στην ομάδα του δείγματος ο μέσος όρος του BMI ήταν 27.1 ± 3.7 (Πίνακας 5) και μόνο 6 άτομα είχαν $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Στην ομάδα ελέγχου ο μέσος όρος του BMI ήταν 23.1 ± 5.1 (Πίνακας 5) και μόνο ένα άτομο είχε $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Με βάση τα ανωτέρω θεωρούμε ότι το ποσοστό παχύσαρκων ατόμων που περιλήφθηκαν ήταν πολύ χαμηλό.

Οι Takabatake et al. παρατήρησαν ότι σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται απώλεια του φυσιολογικού ρυθμού απελευθέρωσης της λεπτίνης [279]. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο έχουμε αποκλείσει καχεκτικά άτομα από την μελέτη.

Τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται κατά την διάρκεια φλεγμονής ή σήψης [280]. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη δεν έχουμε συμπεριλάβει ασθενείς με πρόσφατη λοίμωξη όπως λοίμωξη του αναπνευστικού ή παρόξυνση ΧΑΠ. Αντίθετα με την οξεία ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης, η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε μείωση των επιπέδων λεπτίνης [281]. Άτομα με χρόνια νοσήματα όπως άσθμα, διάμεση πνευμονοπάθεια, νοσήματα του κολλαγόνου ή διαταραχές του θυρεοειδούς έχουν αποκλειστεί με βάση αυτά τα δεδομένα από την μελέτη. Όσο αναφορά το βρογχικό άσθμα, πέρα από την χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που παρατηρείται επηρεάζει επίσης τα

επίπεδα λεπτίνης μέσω ενίσχυσης της έκφρασης του συμπλέγματος λεπτίνης/υποδοχέα λεπτίνης [282].

Ασθενείς με χρόνια νοσήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και καρκίνο πνεύμονα έχουν αυξημένα επίπεδα CRP και αποκλείστηκαν από την μελέτη [283].

Αποκλείστηκαν επίσης ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II καθώς αναφέρεται ότι παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης [154].

Με βάση τα παραπάνω καταλήξαμε στα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη που ήταν τα εξής:

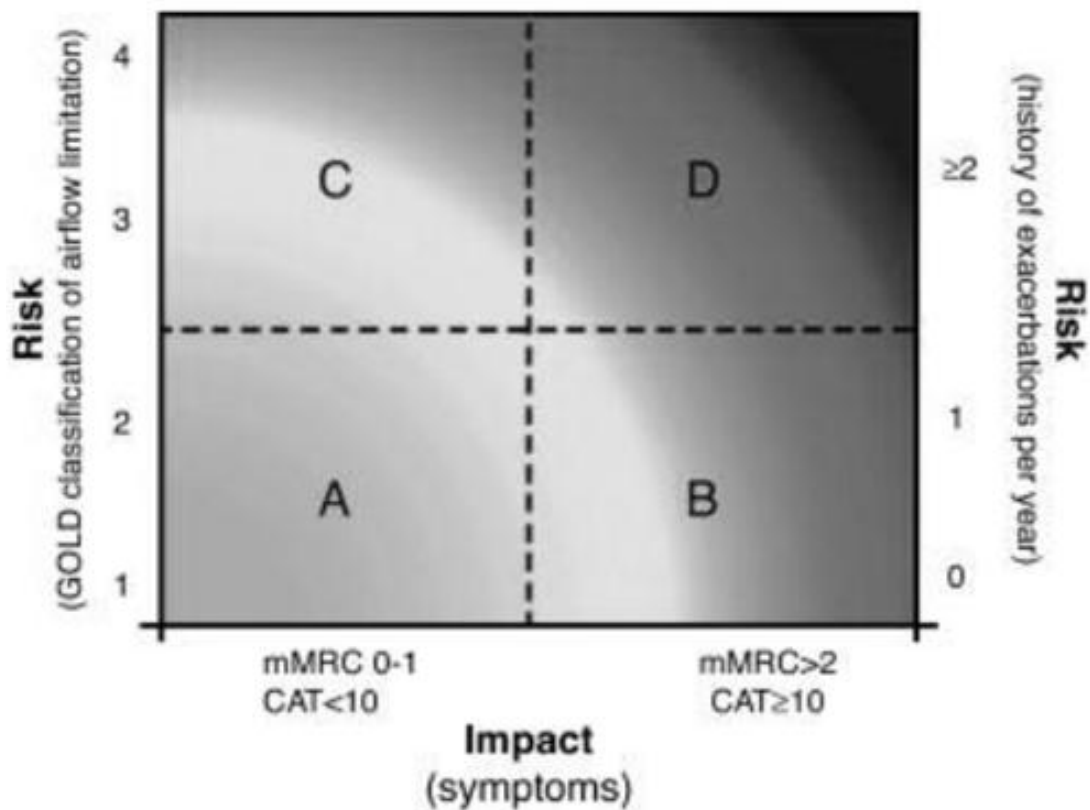
1. Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη
2. Σοβαρή παχυσαρκία ή καχεξία
3. Χρόνια κατάχρηση αλκοόλ
4. Οξεία λοίμωξη όπως λοίμωξη αναπνευστικού ή παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ένα μήνα πριν την ένταξη στην μελέτη.
5. Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως άσθμα ή διάμεσης πνευμονοπάθειας, νοσήματα του κολλαγόνου ή διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας
6. Χρόνια νοσήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνιας νεφρική ανεπάρκεια και καρκίνος πνεύμονα.

Υγιείς ειδικευόμενοι και επιμελητές ιατροί εργαζόμενοι στο ΓΝΝΘΑ « Η Σωτηρία » αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ίδια με αυτά που εφαρμόστηκαν για την ομάδα των καπνιστών. Η ένταξη των ασθενών στην ομάδα του δείγματος έγινε από τον Σεπτέμβριο του 2011 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2012. Η ομάδα ελέγχου εντάχθηκε την ίδια χρονική περίοδο με το δείγμα. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης πριν την ένταξη στην μελέτη. Η εργασία μας είχε εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

B. Σχεδιασμός και Μετρήσεις

Πριν την ένταξη στο πρόγραμμα έγινε λεπτομερής λήψη ιστορικού και καταγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών που φαίνονται στον Πίνακα 5. Η εξάρτηση από την νικοτίνη μετρήθηκε με την χρήση του eight-item Fagerstorm Tolerance Questionnaire ([284]. Έγινε εκτίμηση της βαρύτητας της καπνιστικής συνήθειας με βάση τον δείκτη pack-years (αριθμός πακέτων τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα Χ έτη καπνίσματος).

Έγινε επίσης σπιρομέτρηση και κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΧΑΠ με βάση την συνδυασμένη σταδιοποίηση της ΧΑΠ σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της GOLD (Γράφημα 4). Συγκεκριμένα για την σταδιοποίηση της ΧΑΠ χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες CAT και mMRC για αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της δύσπνοιας. Έγινε επίσης αξιολόγηση του κινδύνου με βάση τον αριθμό των παροξύνσεων ανά έτος και την σπιρομετρική ταξινόμηση κατά GOLD. Με βάση τα ανωτέρω οι ασθενείς με ΧΑΠ ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες A,B,C και D.



Γράφημα 4 Συνδυασμένη αξιολόγηση της ΧΑΠ κατά GOLD 2016

Οι ασθενείς είχαν την επιλογή της διακοπής καπνίσματος με φαρμακευτική υποστήριξη ή χωρίς φαρμακευτική υποστήριξη. Οι ασθενείς που αποφάσιζαν να προχωρήσουν σε φαρμακοθεραπεία ως βοήθημα για διακοπή καπνίσματος είχαν την επιλογή της χορήγησης βουπροπιόνης ή της βαρενικλίνης ανάλογα με το ιστορικό τους και την βαρύτητα της εξάρτησης από την νικοτίνη.

Τα άτομα που διέκοψαν επιτυχώς το κάπνισμα μέσα στα χρονικά πλαίσια της μελέτης αποτέλεσαν την ομάδα του δείγματος ενώ υγιείς μη καπνιστές συγκρότησαν την ομάδα ελέγχου. Η επιτυχής διακοπή καπνίσματος επιβεβαιωνόταν με την μέτρηση εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα με όριο τα επίπεδα κάτω από 8 ppb που θεωρείται ότι εξασφαλίζει 90% ευαισθησία και ειδικότητα για ανίχνευση της κατανάλωσης τσιγάρων [285].

Η συλλογή των δειγμάτων αίματος γινόταν το πρωί μετά από ολονύχτια νηστεία για προσδιορισμό των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και CRP πριν την ένταξη στην μελέτη καθώς και στο τρίμηνο και στο εξάμηνο μετά την διακοπή καπνίσματος. Η αιμοληψία γινόταν την ίδια ώρα το πρωί τόσο για την ομάδα του δείγματος όσο και για την ομάδα ελέγχου. Έγινε συλλογή 10ml φλεβικού αίματος από όλους τους ασθενείς και φυγοκέντρηση του δείγματος στα 1500g για 15 λεπτά στους 4°C για διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων. Ακολούθησε συλλογή των υπερδιηθημάτων και φύλαξη στους -80°C μέχρι την μέτρηση των τιμών λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και CRP.

Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης πλάσματος προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα enzyme-immunosorbent assay (ELISA) kits σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του κατασκευαστή (R&D Systems, Minneapolis, Minn. , USA). Τα κατώτερα επίπεδα ανίχνευσης για την αδιπονεκτίνη ήταν 0.246 ng/mL και για την λεπτίνη 7.8 pg/mL. Τα επίπεδα CRP πλάσματος προσδιορίστηκαν με την βοήθεια high-sensitivity CRP assay.

Ο δείκτης μάζας-σώματος (BMI) υπολογίστηκε επίσης πριν από την ένταξη στην μελέτη καθώς και στο τρίμηνο και στο εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος.

Γ. Στατιστική ανάλυση

Πριν την έναρξη της μελέτης έγινε power analysis για την οποία χρησιμοποιήθηκαν ως τιμές αναφοράς τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές όπως αυτά καταγράφηκαν σε αρκετές εργασίες [262, 286]. Υπολογίστηκε ότι απαιτείται δείγμα ≥ 32 ατόμων τόσο για την ομάδα των ασθενών που διακόπτουν το κάπνισμα όσο και για την ομάδα των υγιών μη καπνιστών ώστε να ανιχνευθεί το $\frac{1}{2}$ της τυπικής απόκλισης (1.5 mg/L) της μέσης αρχικής τιμής της λεπτίνης και αδιπονεκτίνης με επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας στο 0.05 και ισχύος 80% μέσω two-tailed tests.

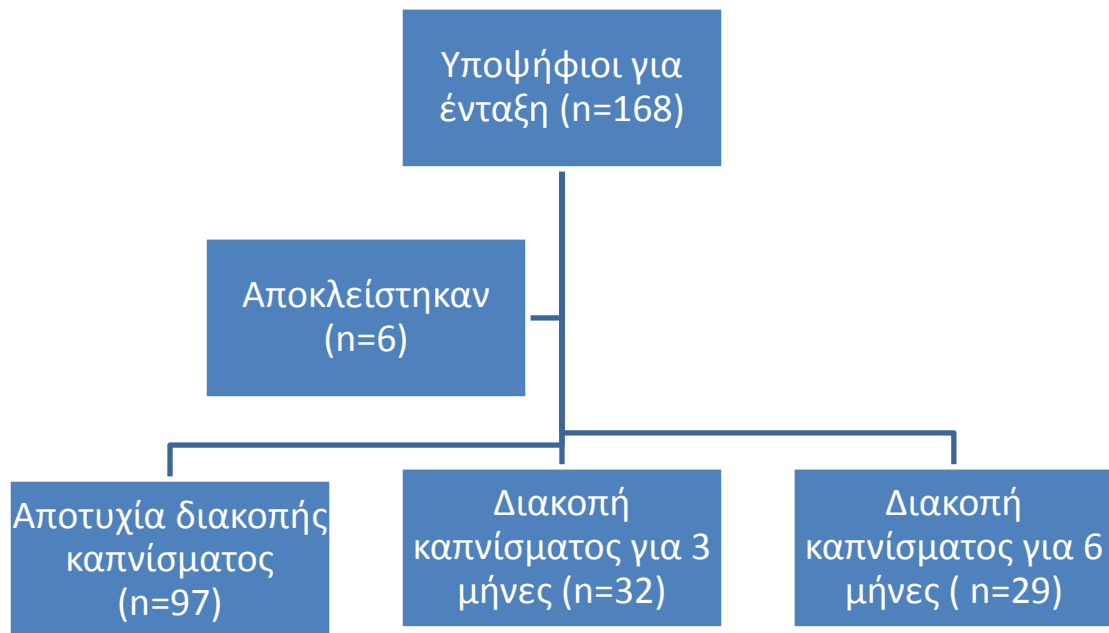
Προηγούμενες εργασίες έδειξαν ότι από τους ασθενείς που εντάσσονται με δική τους θέληση σε ομαδικό πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος, ένα ποσοστό 20% θα φτάσει τελικά σε οριστική διακοπή καπνίσματος [287]. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη υπολογίσαμε ότι θα έπρεπε να ενταχθούν αρχικά τουλάχιστον 160 άτομα στην μελέτη.

Ανάμεσα στα διαφορετικά time-points του δείγματος και των μαρτύρων έγιναν paired Student's t-tests ενώ ανάμεσα στο δείγμα και τους μάρτυρες έγιναν unpaired Student's t-tests. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα Pearson's correlation-coefficients για ανάδειξη πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα στις μεταβλητές.

Τέλος, έγινε Multiple regression analysis με την χρήση ενός Generalized Linear Model. Η επιλογή του μοντέλου για το multiple regression analysis έγινε με την χρήση ενός bi-directional stepwise algorithm.

11.2 Αποτελέσματα

168 άτομα εντάχθηκαν στην μελέτη από τον Νοέμβριο του 2011 έως τον Δεκέμβριο του 2012. Επαρκή δεδομένα ήταν διαθέσιμα για 162 άτομα. Ανάμεσα στα 162 άτομα που εντάχθηκαν στην μελέτη, 36 άτομα διέκοψαν το κάπνισμα για 3 μήνες και 29 από αυτούς έφτασαν στους 6 μήνες αποχής από το κάπνισμα (Διάγραμμα 1). Τέσσερα από τα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα για 6 μήνες δεν προσήλθαν για εκτίμηση 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος και έτσι έχουμε δεδομένα μόνο για 32 στο τρίμηνο.



Διάγραμμα 1 Δενδροδιάγραμμα που παρουσιάζει την διαδικασία ένταξης των ασθενών στην μελέτη

Μόνο τα δείγματα των συμμετεχόντων που διέκοψαν επιτυχώς το κάπνισμα αναλύθηκαν. Δέκα άτομα διέκοψαν το κάπνισμα με την χρήση βαρενικλίνης ενώ 22 άτομα διέκοψαν το κάπνισμα χωρίς φαρμακευτική βοήθεια. Τρία άτομα διέκοψαν το κάπνισμα επιτυχώς αφού όμως σταμάτησαν την χρήση βαρενικλίνης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στην μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 5. Το διάμεσο διάστημα από την ένταξη στην μελέτη μέχρι την διακοπή καπνίσματος ήταν 6 μέρες (εύρος τιμών 2- 22 μέρες). Οι μετρήσεις του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου έγιναν μετά από ένα διάμεσο διάστημα 92 ημερών (εύρος τιμών 85-98 μέρες). Στην ομάδα των μαρτύρων εντάχθηκαν 26 υγιείς μη καπνιστές (Πίνακας 6).

Πίνακας 5 Χαρακτηριστικά της ομάδας του δείγματος πριν την ένταξη, 3 μήνες και 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος

Χαρακτηριστικά ατόμων	Αρχικά	3 μήνες	6 μήνες
Ηλικία (χρόνια)*	56.1 ± 9.4	-	-
Γυναικείο φύλο*	16 (45.7)	-	-
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.7	28.6 ± 3.6*	29.2 ± 3.5*§
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)*	54.3 ± 26.7	-	-
Εκπνεόμενο CO	14.7 ± 9.4	4.3 ± 2.5*	4.0 ± 2.7*
Λεπτίνη (ng/ml)	6.9 ± 3.1	10.5 ± 6.8*	6.5 ± 5.2§
Αδιπονεκτίνη (µg/ml)	9.5 ± 2.8	11.8 ± 5.5*	9.6 ± 5.2
CRP (mg/dl)	0.8 ± 1.1	0.3 ± 0.3*	0.3 ± 0.3*

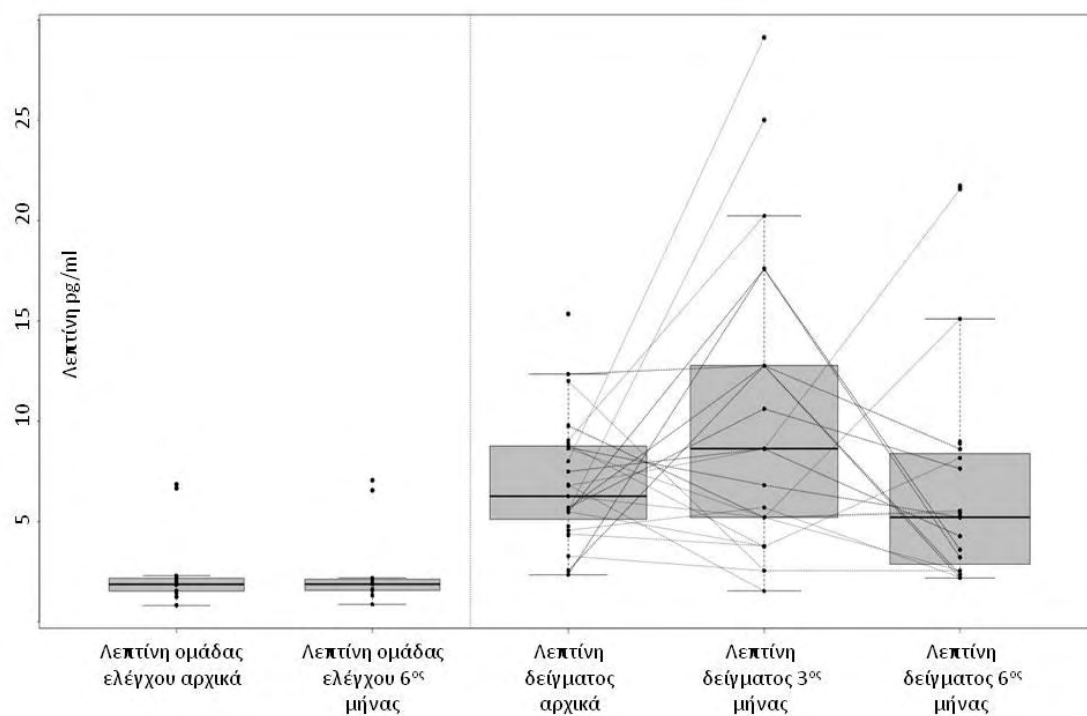
* p< 0.05 vs. αρχική τιμή

§ p< 0.05 vs. 3 μήνες

+ Μέτρηση που γίνεται μόνο πριν την ένταξη στο πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος

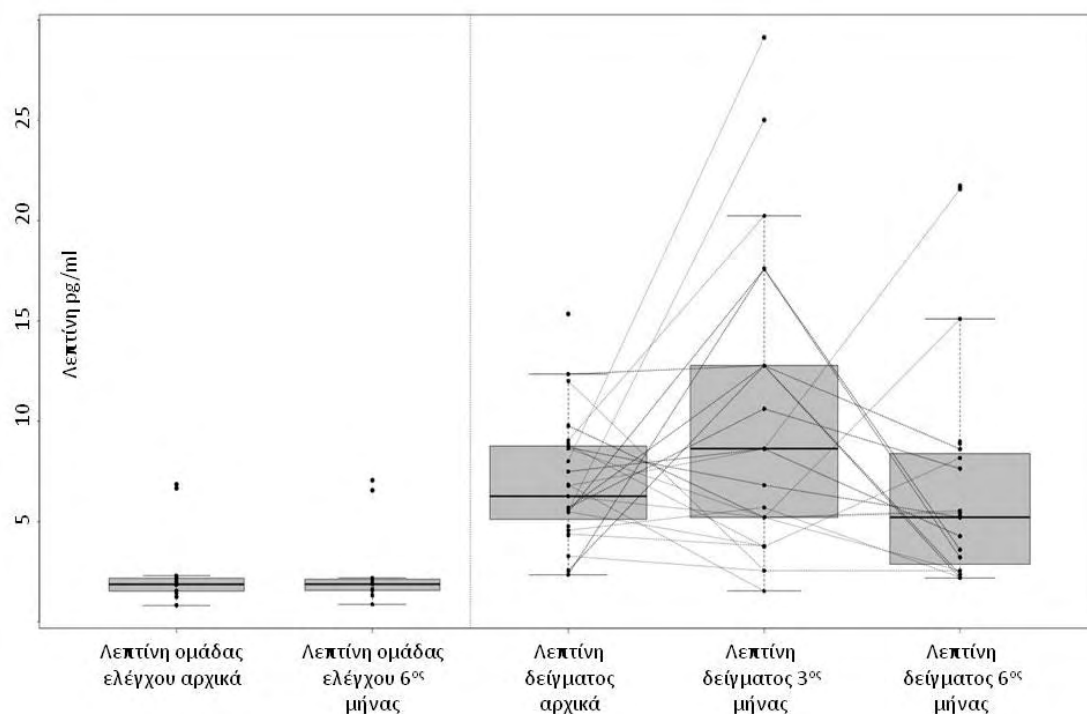
Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός ατόμων (%) ή μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. Οι διαφορές που δεν συνοδεύονται με τα πιο πάνω σύμβολα δεν είναι στατιστικώς σημαντικές.

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της τιμής της λεπτίνης του δείγματος 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος (mean change 3.76 ng/ml [95% CI 0.89, 6.64], $p=0.012$, Πίνακας 5). Η λεπτίνη του δείγματος μειώθηκε σημαντικά από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος (mean change -4.29 ng/ml [95% CI -7.34, -6.64], $p=0.008$, Πίνακας 5). Παρόλο που τα επίπεδα λεπτίνης μειώθηκαν μετά από 6 μήνες αποχής από το κάπνισμα, αυτή η μείωση δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p>0.05$). Στην ομάδα των μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην λεπτίνη στο εξάμηνο ($p>0.05$, Πίνακας 6). Οι μεταβολές της λεπτίνης μετά την διακοπή καπνίσματος απεικονίζονται στο Διάγραμμα 2.



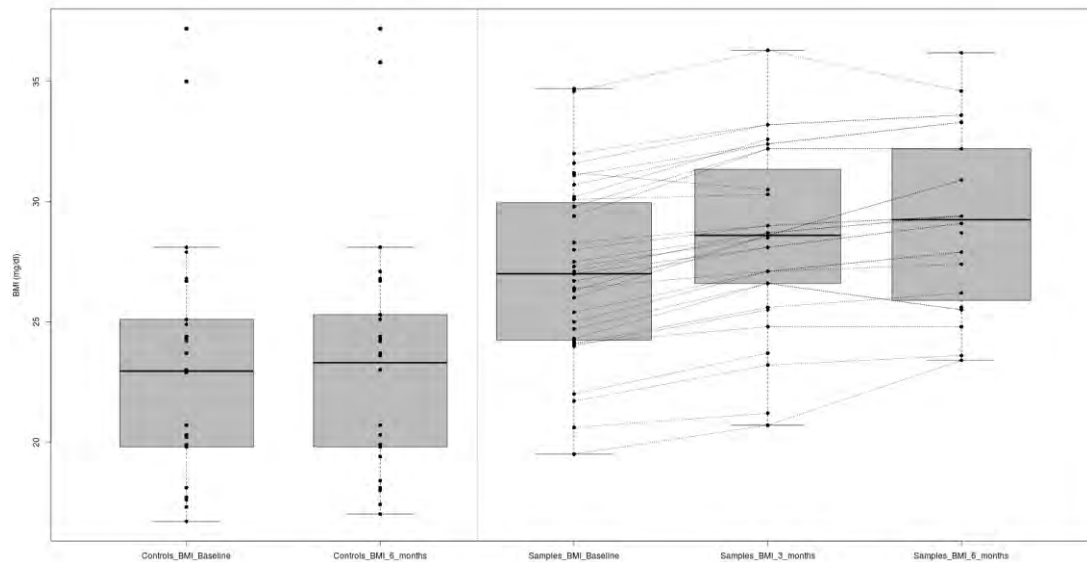
Διάγραμμα 2 Διάγραμμα σκέδασης της λεπτίνης του δείγματος πριν την ένταξη και μετά την διακοπή καπνίσματος.

Η αδιπονεκτίνη του δείγματος παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος (mean change 2.34 µg/ml [95% CI -0.05, 4.73], $p=0.05$, Πίνακας 5). Από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο της αποχής από το κάπνισμα τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης μειώθηκαν ($p>0.05$). Παρόλο που τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος, αυτή η αύξηση δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική. Στην ομάδα των μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην λεπτίνη στο εξάμηνο ($p>0.05$, Πίνακας 6). Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα αδιπονεκτίνης μετά την διακοπή καπνίσματος απεικονίζονται στο Διάγραμμα 3.



Διάγραμμα 3 Διάγραμμα σκέδασης της αδιπονεκτίνης του δείγματος και της ομάδας ελέγχου πριν την ένταξη και μετά την διακοπή καπνίσματος

Το BMI του δείγματος αυξήθηκε σημαντικά 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος (mean change 2.03 kg/m² [95% CI 1.60, 2.46], $p=2.7E-010$, Πίνακας 5), ενώ το BMI των μαρτύρων δεν παρουσίασε μεταβολές ($p>0.05$, Πίνακας 6). Μετά την διακοπή καπνίσματος, το BMI αυξήθηκε στο τρίμηνο (mean change 1.45 kg/m² [95% CI 1.18, 1.72], $p=5.71E-012$) και αυτή η αύξηση παρέμεινε σημαντική από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο στην ομάδα του δείγματος (mean change 0.55 kg/m² [95% CI 0.12, 0.97], $p=0.014$). Οι μεταβολές του BMI μετά την διακοπή καπνίσματος απεικονίζονται στο Διάγραμμα 4.



Διάγραμμα 4 Διάγραμμα σκέδασης του BMI του δείγματος και της ομάδας ελέγχου πριν την ένταξη και μετά την διακοπή καπνίσματος

Η CRP μειώθηκε σημαντικά 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος (mean change -0.54 mg/dl [95% CI -0.95, - 0.14], $p=0.01$, Πίνακας 5) καθώς και στο εξάμηνο της αποχής από το κάπνισμα (mean change -0.68 mg/dl [95% CI -1.06, - 0.30], $p=0.001$, Πίνακας 5).Τα επίπεδα CRP στην ομάδα του δείγματος παρέμειναν σταθερά ($p>0.05$, Πίνακας 6).

Πίνακας 6

Χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου αρχικά και μετά από 6 μήνες

Χαρακτηριστικά ατόμων	Αρχικά	6 μήνες
Ηλικία (years)*	33.7 ± 6.0	-
Γυναικείο φύλο*	22 (84.6)	-
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 5.1	23.2 ± 5.1
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)*	54.3 ± 26.7	-
Εκπνεόμενο CO	3.5 ± 2.2	3.7 ± 1.9
Λεπτίνη (ng/ml)	2.1 ± 1.4	2.1 ± 1.4
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.2
CRP (mg/dl)	0.06 ± 0.06	0.05 ± 0.05

* $p < 0.05$ vs. αρχική τιμή

* Μέτρηση που γίνεται μόνο στην αρχική εκτίμηση

Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός ατόμων (%) ή μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. Οι διαφορές που δεν συνοδεύονται με τα πιο πάνω σύμβολα δεν είναι στατιστικώς σημαντικές.

Στους Πίνακες 7 και 8 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις (correlation-coefficients) της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης στην ομάδα του δείγματος 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος. Παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία και την αδιπονεκτίνη ($r=0.589, p<0.001$), ενώ η λεπτίνη παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία ($r=-0.374, p=0.05$).

Πίνακας 7

Γραμμικές σχέσεις ανάμεσα στην αδιπονεκτίνη και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στον συνολικό πληθυσμό 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος

Μεταβλητή	Συντελεστής συσχέτισης r	p value
Ηλικία *	0.589	<0.001
Φύλο (άρρεν=1,θήλυ=2)*	0.320	0.097
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)*	0.142	0.470
Εκπνεόμενο CO*	-0.328	0.089
BMI*	-0.026	0.899
CRP	0.260	0.181
Λεπτίνη	-0.153	0.437

*Καταγραφή στην αρχική εκτίμηση

Πίνακας 8

Γραμμικές σχέσεις ανάμεσα στην λεπτίνη και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στον συνολικό πληθυσμό 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος

Μεταβλητή	Συντελεστής συσχέτισης r	p value
Ηλικία *	-0.374	0.050
Φύλο (άρρεν=1,θήλυ=2)*	-0.303	0.117
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)*	-0.173	0.378
Εκπνεόμενο CO*	0.146	0.457
BMI*	0.255	0.165
CRP	0.033	0.867
Αδιπονεκτίνη	-0.153	0.437

* Καταγραφή στην αρχική εκτίμηση

Έγινε multiple regression analysis για να εξεταστεί εάν οι μεταβολές της λεπτίνης και της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να εξηγηθούν από συγκεκριμένους ανεξάρτητους παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης όπως η ηλικία, το φύλο, το BMI και το κάπνισμα (Πίνακας 9 και Πίνακας 10). Το μοντέλο του multiple regression που περιλαμβάνει την διαφορά των επιπέδων λεπτίνης από την ένταξη έως το τρίμηνο της διακοπής, το φύλο και την λογαριθμική μετατροπή της παραμέτρου της ηλικίας μπορεί να εξηγήσει ~66% της διακύμανσης των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στους 6 μήνες (adjusted R²= 0.66). Η ανάλυση ανέδειξε επιπλέον ένα στατιστικώς σημαντικό μοντέλο για την λεπτίνη στο εξάμηνο το οποίο περιλαμβάνει μόνο την διαφορά των επιπέδων της αδιπονεκτίνης από την ένταξη μέχρι το τρίμηνο της διακοπής και το οποίο μπορεί να δικαιολογήσει ~ 16% της διακύμανσης των επιπέδων της λεπτίνης (adjusted R²=0.16).

Πίνακας 9

Ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον συνολικό πληθυσμό τον 6^ο μήνα

Μεταβλητή	Τυποποιημένος συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	p value
Λεπτίνη 0 - Λεπτίνη 3*	-0.025	0.012	0.042
Φύλο	0.526	0.138	0.001
Log (Ηλικία)	3.095	0.480	<0.001

*Διαφορά της τιμής της λεπτίνης τον 3^ο μήνα από την αρχική τιμή της λεπτίνης

Πίνακας 10

Ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης στον συνολικό πληθυσμό τον 6^ο μήνα

Μεταβλητή	Τυποποιημένος συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	p value
Αδιπονεκτίνη 0 - Αδιπονεκτίνη 3*	-0.025	0.012	0.042

* Διαφορά της τιμής της αδιπονεκτίνης τον 3^ο μήνα από την αρχική τιμή της αδιπονεκτίνης

11.3 Συζήτηση

Έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται σημαντικά 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος και έπειτα μειώνονται σημαντικά από το τρίμηνο έως το εξάμηνο της διακοπής. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αυξάνονται σημαντικά στο τρίμηνο της αποχής από το κάπνισμα. Αυτές οι μεταβολές των επιπέδων λεπτίνης και αδιπονεκτίνης λαμβάνουν χώρα παράλληλα με μια σημαντική αύξηση του BMI και σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP στο εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος.

Μέχρι στιγμής είναι λίγες οι εργασίες που έχουν προσεγγίσει την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης. Οι Eliasson and Smith εισηγήθηκαν ότι τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται 8 βδομάδες μετά την διακοπή καπνίσματος[17]. Οι Perkin and Fonte παρατήρησαν επίσης ότι τα επίπεδα λεπτίνης αυξήθηκαν , ιδιαίτερα στον γυναικείο πληθυσμό μετά από 3 βδομάδες αποχής από το κάπνισμα[18]. Αντίθετα, οι Nicklas et al. εισηγήθηκαν ότι οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα λεπτίνης σε 13 ασθενείς 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές [19]. Σημαντική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης ένα έτος μετά την διακοπή καπνίσματος αναφέρεται σε μια πρόσφατη εργασία από Gonseth et al.[22].

Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης που παρατηρούνται στους καπνιστές ίσως οφείλονται στην αύξηση της έκκρισης λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό ή στην ελάττωση της απέκκρισης της λεπτίνης. Προηγούμενες εργασίες αναφέρουν ότι η νικοτίνη αυξάνει την λιπόλυση [288, 289] και οι καπνιστές έχουν αυξημένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης [290, 291]. Το κάπνισμα ενισχύει την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών [292], με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης λόγω ενίσχυσης της έκφρασης της λεπτίνης στον λιπώδη ιστό[293].

Στην εργασία μας τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος παρατηρήθηκαν αφού προηγήθηκε αύξηση του σωματικού βάρους και ίσως αντανακλούν την αύξηση του λιπώδους ιστού μετά την διακοπή καπνίσματος. Η αρχική αύξηση της λεπτίνης πιθανόν να υποδηλώνει ότι η λεπτίνη επηρεάστηκε περισσότερο από την αύξηση του σωματικού βάρους το πρώτο τρίμηνο της αποχής από το κάπνισμα. Από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος, τα επίπεδα της λεπτίνης μειώθηκαν παρά την αύξηση του σωματικού βάρους. Εάν αναλογιστούμε τον ρόλο της λεπτίνης στην επιστράτευση, ενεργοποίηση και επιβίωση των κυττάρων φλεγμονής μπορούμε να υποθέσουμε ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στους καπνιστές διορθώνεται σταδιακά μετά την διακοπή καπνίσματος.

Σε αντίθεση με το γεγονός ότι η απώλεια βάρους συσχετίζεται με αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης [13, 294] έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος παρά την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε ανάλογα συμπεράσματα είχαν καταλήξει προηγούμενες εργασίες [20, 21]. Οι Otsuka et al. δήλωσαν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε Ιάπωνες ασθενείς αυξήθηκαν 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος [20]. Οι Efstathiou et al. επίσης έδειξαν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε Έλληνες καπνιστές αυξήθηκαν 9 βδομάδες μετά την διακοπή καπνίσματος [21].

Έχουν δοθεί διάφορες εξηγήσεις για τους μηχανισμούς με τους οποίους η διακοπή καπνίσματος επηρεάζει την έκφραση και την απέκκριση της αδιπονεκτίνης. Το κάπνισμα προάγει το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή κυτταροκινών φλεγμονής που ελαττώνουν την έκφραση και την έκκριση αδιπονεκτίνης [269]. Η νικοτίνη ενισχύει την λιπόλυση και μπορεί να καταστείλει την έκφραση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης [246, 269]. Η

αδιπονεκτίνη συσσωρεύεται στα τραυματισμένα αγγεία των καπνιστών. Η αυξημένη κατανάλωση της ελεύθερης αδιπονεκτίνης ίσως αποτελεί ένα ακόμη μηχανισμό που οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στους καπνιστές [274].

Τόσο το κάπνισμα όσο και το σωματικό βάρος επηρεάζουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Κατά το πρώτο τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ανέβηκαν σημαντικά στην ομάδα του δείγματος παρά την πρόσληψη βάρους. Παρόλο που τα επίπεδα αδιπονεκτίνης τελικά αυξάνονται μετά από 6 μήνες αποχής από το κάπνισμα, αυτή η αύξηση δεν αγγίζει στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Είναι πιθανόν κατά το δεύτερο τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος η μείωση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης λόγω της πρόσληψης βάρους να επισκιάζει την αύξηση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης λόγω της διακοπής καπνίσματος.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ξανά ότι οι εργασίες παρέμβασης για διακοπή καπνίσματος και εκτίμηση των μεταβολών της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης είναι λίγες και τα αποτελέσματα που παρουσιάζουν αντικρουόμενα. Η αδυναμία να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα από τις εργασίες που έγιναν μέχρι σήμερα οφείλεται στο ότι η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται για μικρό χρονικό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος. Επιπρόσθετα ο αριθμός των ατόμων που έχουν περιληφθεί σε αυτές τις εργασίες είναι μικρός. Ένα άλλο μειονέκτημα των εργασιών που έχουν γίνει μέχρι σήμερα αποτελεί ο τρόπος επιβεβαίωσης της επιτυχούς διακοπής καπνίσματος που βασίζεται σε ερωτηματολόγια και όχι σε αντικειμενικές μετρήσεις.

Είναι επίσης περιορισμένος ο αριθμός των εργασιών όπου γίνεται προσαρμογή για διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες που θα μπορούσαν την βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Παρόλο που έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχες τάσεις στην σχέση αδιπονεκτίνης και καπνίσματος ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες, υπάρχουν λίγες εργασίες στις οποίες εντάχθηκαν γυναίκες ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Το BMI αυξήθηκε σημαντικά κατά την περίοδο της αποχής από το κάπνισμα. Έχει αποδειχθεί ότι το κάπνισμα συσχετίζεται με χαμηλότερο βάρος σώματος. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι καπνιστές ζυγίζουν λιγότερο από μη-καπνιστές της ίδιας ηλικίας, ενώ υπάρχουν δεδομένα ότι οι περισσότεροι καπνιστές προσλαμβάνουν βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος [242, 290, 295]. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η διακοπή καπνίσματος αναστρέφει την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας στους καπνιστές και το BMI αυτών που διακόπτουν το κάπνισμα αυξάνεται [18, 242, 296]. Παρόλα αυτά, οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει το σωματικό βάρος δεν είναι ξεκάθαροι. Έχει αναφερθεί ότι η πρόσληψη βάρους είναι αποτέλεσμα της αυξημένης κατανάλωσης τροφής και της μειωμένης κατανάλωσης ενέργειας που συνοδεύει την διακοπή καπνίσματος. [297-300]. Το κάπνισμα αυξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα με αποτέλεσμα αυξημένη θερμογένεση και μείωση του σωματικού βάρους. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η νικοτίνη επιδρά στον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και επηρεάζει τον ρυθμό της αύξησης του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος [288, 290, 291].

Η αύξηση του BMI που παρατηρήσαμε δεν έχει θετική ή αρνητική συσχέτιση με τις μεταβολές της λεπτίνης ή της αδιπονεκτίνης. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μεταβολές της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με μεταβολές στην κατανομή του λιπώδους ιστού μετά την διακοπή καπνίσματος. Ο βαθμός της παχυσαρκίας όπως μετριέται με το BMI ίσως δεν αντανακλά την ποσότητα και την κατανομή του λιπώδους ιστού.

Όπως περιγράφεται και σε παλαιότερες εργασίες, τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν σημαντικά 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος [182]. Οι περισσότερες εργασίες που μελέτησαν την CRP σε πρώην καπνιστές αναφέρουν ότι τα επίπεδα της δεν μειώνονται άμεσα μετά την διακοπή καπνίσματος, το οποίο αντανακλά το γεγονός ότι η καταστροφή των ιστών που προκαλείται από το κάπνισμα χρειάζεται χρόνο για να αναστραφεί [182]. Η CRP είναι ένας γνωστός δείκτης φλεγμονής και η μείωση των επιπέδων της υποδηλώνει ότι η φλεγμονώδης αντίδραση διορθώνεται σταδιακά.

Το multivariate analysis ανέδειξε μια ενδιαφέρουσα συσχέτιση ανάμεσα στην λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη. Φαίνεται ότι διαφορά οποιασδήποτε από τις δύο αυτές αδιποκίνες από την ένταξη στο τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος μπορεί να προβλέψει τα επίπεδα της άλλης αδιποκίνης στο εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος. Είναι πιθανόν η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη να δρουν μέσω μεταβολικών δρόμων που αλληλοεπηρεάζονται. Το κάπνισμα φαίνεται να αλλάζει την ισορροπία ανάμεσα στις δύο αυτές αδιποκίνες με αποτέλεσμα να επηρεάζονται οι διαδικασίες της φλεγμονής και η αντίσταση στην ινσουλίνη γεγονός που πιθανόν συμβάλλει στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων [12, 166, 301, 302]

Αρκετά μεθοδολογικά σημεία της εργασίας μας χρειάζονται περαιτέρω ανάλυση. Παρόλο που τα επίπεδα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου στα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα ήταν συμβατά με μέτρια έκθεση σε καπνό τσιγάρου που υπάρχει στο περιβάλλον, εντούτοις αυτό δεν μπορεί να αποκλείσει την πιθανότητα παθητικού καπνίσματος και τις επιδράσεις που θα μπορούσε να έχει στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης.

Επιπρόσθετα, η πιθανότητα άμεσης επίδρασης της βαρενικλίνης στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Παρόλο που το BMI είναι ένα μέσο υπολογισμού του ποσοστού του λιπώδους ιστού, δεν αντανακλά απόλυτα την ποσότητα του λιπώδους ιστού στον οργανισμό [20]. Θα ήταν προτιμότερο να γινόταν υπολογισμός της ποσότητας και της κατανομής του λιπώδους ιστού με μετρήσεις της περιμέτρου της μέσης και του ισχίου ή άλλες μετρήσεις του συνολικού λιπώδους ιστού ή του λιπώδους ιστού της κοιλιακής χώρας αντί για το BMI. Ένα άλλο μειονέκτημα της εργασίας είναι το ότι δεν έγινε μέτρηση των τριγλυκεριδίων και της HDL- χοληστερόλης που θα μπορούσε να επηρεάσουν ως ανεξάρτητοι παράγοντες τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης [157]. Έχοντας υπόψη ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σε παχύσαρκους ασθενείς και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II συσχετίζονται στενά με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία αποκλείσαμε από την εργασία ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και παχυσαρκία [163]. Εντούτοις, η απουσία δεδομένων όσο αναφορά την ινσουλίνη θα πρέπει να θεωρηθεί μειονέκτημα της μελέτης καθώς φαίνεται από πρόσφατες εργασίες ότι η ινσουλίνη είναι πιθανόν να εμπλέκεται στην συσχέτιση καπνίσματος και λεπτίνης [22]. Εντούτοις, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη σε αυτό το θέμα.

Τα αποτελέσματα της εργασίας μας θα μπορούσαν να έχουν σημαντικές κλινικές εφαρμογές. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν αναφορές ότι μεταβολές στα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης λόγω διακοπής καπνίσματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου. Εντούτοις, θα αναμέναμε ότι με την διακοπή καπνίσματος θα μπορούσε να μειωθεί ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω της επακόλουθης αύξησης των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της μείωσης των επιπέδων λεπτίνης.

Οι διαφορές που παρατηρούνται σε αρκετές εργασίες ανάμεσα στους ενεργούς καπνιστές και τους πρώην καπνιστές μας βοηθούν να κατανοήσουμε ότι ίσως χρειάζεται η

πάροδος συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος ώστε τα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης να επιστρέψουν στο φυσιολογικά επίπεδα. Προηγούμενες αναφορές δείχνουν ότι οι βλάβες που προκαλεί το κάπνισμα μέσω της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου μπορεί να επιμένουν μετά την διακοπή καπνίσματος και να συνεχίζουν να επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης [303].

Μεγαλύτερες εργασίες με πιο μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησης είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί εάν οι μεταβολές που παρατηρούνται στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος μετά την διακοπή καπνίσματος έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι στα καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται ώστε όχι μόνο να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα αλλά επιπρόσθετα να αναγνωριστούν οι βιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή την συσχέτιση.

11.4 Συμπεράσματα

Τα επίπεδα της λεπτίνης πλάσματος φαίνεται να αυξάνονται σημαντικά 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος ενώ στη συνέχεια παρατηρείται στατιστικώς σημαντική μείωση από το τρίμηνο έως το εξάμηνο της διακοπής. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αυξάνονται στο τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος. Η μείωση των επιπέδων της CRP υποδεικνύει ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στους καπνιστές υποχωρεί σταδιακά. Το ίδιο υποδηλώνουν και οι μεταβολές της λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στο εξάμηνο της διακοπής, χωρίς όμως να φτάνουν σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Η πρόσληψη βάρους και οι αλλαγές στην κατανομή του λιπώδους ιστού ίσως καταστέλλουν τις θετικές επιδράσεις της διακοπής καπνίσματος.

Περίληψη

Σκοπός Τα δεδομένα που αφορούν την συσχέτιση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης με το κάπνισμα είναι περιορισμένα και συγκρουόμενα. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη είναι οι αδιποκίνες που υπάρχουν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα και κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου, της αθηρωμάτωσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η λεπτίνη ενισχύει την έκφραση αρκετών κυτταροκινών φλεγμονής και αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση και ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ προστατεύει από την αθηρωματική νόσο. Η συγκέντρωση της αυξάνεται όταν παρατηρηθεί μείωση του σωματικού βάρους. Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης της διακοπής καπνίσματος στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος.

Μεθοδολογία Συγκρίναμε ασθενείς που διέκοψαν επιτυχώς το κάπνισμα με 26 υγιείς μη καπνιστές. Τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης καθώς και τα επίπεδα CRP και το BMI μετρήθηκαν κατά την ένταξη στην μελέτη καθώς και 3 και 6 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος. Η επιτυχής διακοπή καπνίσματος επιβεβαιωνόταν με την μέτρηση του εκπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου.

Αποτελέσματα Στην ομάδα του δείγματος, 32 άτομα διέκοψαν το κάπνισμα για 3 μήνες και 29 άτομα για 6 μήνες. Η λεπτίνη παρουσίασε σημαντική αύξηση στην ομάδα του δείγματος από την ένταξη μέχρι το τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος (mean change 3.76 ng/ml [95% CI 0.89, 6.64], $p = 0.012$) και έπειτα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο της αποχής από το κάπνισμα (mean change -4,29ng/ml [95% CI -7.34, -6.64], $p = 0.078$). Η αδιπονεκτίνη αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα του δείγματος από την ένταξη μέχρι το τρίμηνο της διακοπής καπνίσματος (mean change 2.34 [95% CI -0.05, 4.73], $p = 0.05$). Το BMI αυξήθηκε σημαντικά (mean change 2.03kg/m² [95% CI 1.60, 2.46], $p < 0.05$), ενώ η CRP παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση (mean change -0.68 mg/dl [95% CI -1.06, -0.30], $p = 0.001$) από την ένταξη μέχρι το εξάμηνο της αποχής από το κάπνισμα

Συμπεράσματα Τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος αυξάνονται 3 μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος και στη συνέχεια μειώνονται από το τρίμηνο μέχρι το εξάμηνο της αποχής από το κάπνισμα. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αυξάνονται τρεις μήνες μετά την διακοπή καπνίσματος. Η μείωση των επιπέδων της CRP υποδεικνύει ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στους καπνιστές αρχίζει σταδιακά να αναστρέφεται. Το ίδιο εισηγούνται και οι μεταβολές της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης στο εξάμηνο της διακοπής καπνίσματος χωρίς όμως να φτάνουν σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Η πρόσληψη βάρους και οι μεταβολές στην κατανομή του λιπώδους ιστού ίσως μειώνουν τα οφέλη της διακοπής καπνίσματος.

Abstract

Background: Evidence on the association of leptin and adiponectin and smoking is limited and discordant. Leptin and adiponectin represent the most abundant adipokines in human plasma that play crucial roles in the pathophysiology of metabolic syndrome, atherosclerosis and insulin resistance. Leptin up-regulates the expression of several pro-inflammatory cytokines and is increased upon weight gain. Adiponectin has been shown to possess insulin sensitizing, anti-inflammatory and anti-atherogenic properties and is increased upon weight reduction. Our aim was to assess the effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels.

Methods: We compared subjects who successfully quit smoking with 26 healthy non-smokers. Serum leptin and adiponectin levels, serum CRP and BMI were evaluated at the beginning of the study and at 3, 6 months after smoking cessation. Successful cessation was confirmed by an exhaled carbon monoxide measurement.

Results: Among the sample group, 32 subjects had quit smoking at 3 months and 29 subjects at 6 months. Samples' leptin increased significantly from baseline to three months (mean change 3.76 ng/ml [95% CI 0.89, 6.64], $p=0.012$) and then decreased significantly from three to six months of smoking cessation (mean change -4.29ng/ml [95% CI -7.34, -6.64], $p=0.078$). Samples' adiponectin increased significantly from baseline to three months of abstinence from smoking (mean change 2.34 [95% CI -0.05, 4.73], $p=0.05$). BMI was significantly increased (mean change 2.03kg/m² [95% CI 1.60, 2.46], $p <0.05$), while CRP decreased significantly from baseline to 6 months of smoking cessation (mean change -0.68 mg/dl [95% CI -1.06, -0.30], $p=0.001$).

Conclusions: Smoking quitters' leptin levels appear to increase 3 months after smoking cessation and then decrease from 3 to 6 months of abstinence from smoking. Adiponectin levels increase during the first trimester of smoking cessation. The decrease in CRP levels indicates that the low grade inflammation observed in smokers is gradually restored. The alterations of serum leptin and adiponectin after 6 months of smoking cessation suggest the same but do not reach statistically significant levels. Weight gain and changes in fat distribution may attenuate the beneficial effects of smoking cessation.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Σας έχει προταθεί να συμμετάσχετε σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα το οποίο λαμβάνει χώρα στο ιατρείο διακοπής καπνίσματος του Νοσοκομείου «Σωτηρία». Ο τίτλος του ερευνητικού προγράμματος είναι: «Επίδραση της διακοπής καπνίσματος σε δείκτες φλεγμονής».

Ο σκοπός αυτής της ερευνητικής μελέτης είναι η αξιολόγηση συγκεκριμένων δεικτών φλεγμονής στους καπνιστές πριν και μετά την διακοπή καπνίσματος. Η ερευνητική μελέτη απαιτεί την συμμετοχή στο ιατρείο διακοπής καπνίσματος με στόχο την διακοπή καπνίσματος και την βελτίωση της λειτουργικότητας σας και της ποιότητας ζωής σας. Επιπλέον η μελέτη απαιτεί τον έλεγχο της αναπνευστικής σας λειτουργίας (σπιρομέτρηση), μέτρηση του εκπνεόμενου CO και NO₂, αιμοηψία καθώς και συμπλήρωση ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Η αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων θα γίνει πριν την διακοπή καπνίσματος καθώς και σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά την διακοπή καπνίσματος.

Όλες οι πληροφορίες και δεδομένα που θα συλλεχθούν από εσάς και τους υπόλοιπους συμμετέχοντες κατά την διάρκεια της συμμετοχής σας στο ερευνητικό πρόγραμμα θα παραμείνουν απαραβίαστες και εμπιστευτικές. Κάποια από αυτά τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν για στατιστικές αναλύσεις και επιστημονικές δημοσιεύσεις χωρίς όμως ποτέ να κοινοποιηθεί ή να δημοσιευτεί η ταυτότητά σας. Η συμμετοχή σας σε αυτή την μελέτη θα βοηθήσει τόσο εσάς, όσο και χιλιάδες άλλους ασθενείς που θα βοηθηθούν από την νέα γνώση και πρακτικές που θα προκύψουν από αυτή την μελέτη.

ΔΗΛΩΣΗ

Δηλώνω ότι έχω λάβει γνώση των παραπάνω πληροφοριών του παρόντος εγγράφου και επιθυμώ να συμμετάσχω στην ερευνητικό πρόγραμμα. Έχω ενημερωθεί ότι δεν πρόκειται να επιβαρυνθώ οικονομικά για την συμμετοχή μου και ότι η συμμετοχή μου στην μελέτη είναι εθελοντική. Επίσης έχω διαβεβαιωθεί ότι μπορώ να αποσυρθώ όποτε θέλω από την μελέτη χωρίς καμιά συνέπεια. Γνωρίζοντας όλα τα παραπάνω και αφού είχα την ευκαιρία να κάνω ερωτήσεις και να ζητήσω διευκρινήσεις, συμφωνώ να συμμετάσχω στην μελέτη.

ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΙΑΤΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ

ΟΝΟΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ

ΗΛΙΚΙΑ

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

ΥΨΟΣ

ΒΑΡΟΣ

BMI

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

FEV1/FVC

FEV1

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

CO

Λεπτίνη

Αδιπνεκτίνη

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

ΔΥΣΠΝΟΙΑ MRC

ΒΗΧΑΣ

ΑΠΟΧΡΕΜΨΗ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΑΓΩΓΗ ΚΑΤ ΟΙΚΟΝ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΤΡΙΤΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ

ΟΝΟΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ Φ.

ΠΛΗΡΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗ?

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ?

ΒΑΡΟΣ

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

FEV1/FVC

FEV1

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

CO

Λεπτίνη

Αδιπνονεκτίνη

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

ΔΥΣΠΝΟΙΑ MRC

ΒΗΧΑΣ

ΠΤΥΕΛΑ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ (ΑΛΛΑΓΕΣ)

ΑΓΩΓΗ ΚΑΤ ΟΙΚΟΝ (ΑΛΛΑΓΕΣ)

ΤΗΛΕΦΩΝΟ

Βιβλιογραφία

1. Ishizaka, N., et al., *Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals*. *Atherosclerosis*, 2005. **181**(2): p. 381-8.
2. Miyatake, N., et al., *Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population*. *Intern Med*, 2006. **45**(18): p. 1039-43.
3. Nakanishi, N., T. Takatorige, and K. Suzuki, *Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers*. *Ind Health*, 2005. **43**(2): p. 295-301.
4. Chelland Campbell, S., R.J. Moffatt, and B.A. Stamford, *Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review*. *Atherosclerosis*, 2008. **201**(2): p. 225-35.
5. Facchini, F.S., et al., *Insulin resistance and cigarette smoking*. *Lancet*, 1992. **339**(8802): p. 1128-30.
6. Campisi, R., et al., *Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity*. *Circulation*, 1998. **98**(2): p. 119-25.
7. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
8. Meier, U. and A.M. Gressner, *Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin*. *Clin Chem*, 2004. **50**(9): p. 1511-25.
9. Saladin, R., et al., *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*. *Nature*, 1995. **377**(6549): p. 527-9.
10. Fantuzzi, G. and R. Faggioni, *Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis*. *J Leukoc Biol*, 2000. **68**(4): p. 437-46.
11. Lihn, A.S., S.B. Pedersen, and B. Richelsen, *Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity*. *Obes Rev*, 2005. **6**(1): p. 13-21.
12. Beltowski, J., A. Jamroz-Wisniewska, and S. Widomska, *Adiponectin and its role in cardiovascular diseases*. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008. **8**(1): p. 7-46.
13. Yang, W.S., et al., *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(8): p. 3815-9.
14. Dullaart, R.P., et al., *High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(2): p. 221-6.
15. Shetty, G.K., et al., *Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(10): p. 2450-7.
16. Ble, A., et al., *Relation of plasma leptin to C-reactive protein in older adults (from the Invecchiare nel Chianti study)*. *Am J Cardiol*, 2005. **96**(7): p. 991-5.
17. Eliasson, B. and U. Smith, *Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum*. *Eur J Clin Invest*, 1999. **29**(2): p. 145-52.
18. Perkins, K.A. and C. Fonte, *Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels*. *Nicotine Tob Res*, 2002. **4**(4): p. 459-66.
19. Nicklas, B.J., et al., *Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels*. *Metabolism*, 1999. **48**(6): p. 804-8.
20. Otsuka, F., et al., *Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men*. *J Cardiol*, 2009. **53**(2): p. 219-25.
21. Efstathiou, S.P., et al., *Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population*. *Atherosclerosis*, 2009. **205**(2): p. 632-6.

22. Gonseth, S., et al., *Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation*. BMC Public Health, 2014. **14**: p. 911.
23. Petruzzelli, S., et al., *Plasma 3-nitrotyrosine in cigarette smokers*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(6): p. 1902-7.
24. Pignatelli, B., et al., *Nitrated and oxidized plasma proteins in smokers and lung cancer patients*. Cancer Res, 2001. **61**(2): p. 778-84.
25. Helmersson, J., et al., *Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F(2alpha), interleukin-6 and F2-isoprostane formation in elderly men*. Atherosclerosis, 2005. **181**(1): p. 201-7.
26. Reilly, M., et al., *Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers*. Circulation, 1996. **94**(1): p. 19-25.
27. Schwedhelm, E., et al., *Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study*. Circulation, 2004. **109**(7): p. 843-8.
28. Rumley, A.G., et al., *Plasma lipid peroxides: relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease*. QJM, 2004. **97**(12): p. 809-16.
29. Orhan, H., C.T. Evelo, and G. Sahin, *Erythrocyte antioxidant defense response against cigarette smoking in humans--the glutathione S-transferase vulnerability*. J Biochem Mol Toxicol, 2005. **19**(4): p. 226-33.
30. Ochs-Balcom, H.M., et al., *Oxidative stress and pulmonary function in the general population*. Am J Epidemiol, 2005. **162**(12): p. 1137-45.
31. Wei, W., Y. Kim, and N. Boudreau, *Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994*. Am J Public Health, 2001. **91**(2): p. 258-64.
32. Schectman, G., J.C. Byrd, and H.W. Gruchow, *The influence of smoking on vitamin C status in adults*. Am J Public Health, 1989. **79**(2): p. 158-62.
33. Marangon, K., et al., *Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(2): p. 231-9.
34. Pellegrini, M.P., et al., *Vitamin C has no effect on endothelium-dependent vasomotion and acute endogenous fibrinolysis in healthy smokers*. J Cardiovasc Pharmacol, 2004. **44**(1): p. 117-24.
35. Moriarty, S.E., et al., *Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking*. Free Radic Biol Med, 2003. **35**(12): p. 1582-8.
36. van Eeden, S.F. and J.C. Hogg, *The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking*. Eur Respir J, 2000. **15**(5): p. 915-21.
37. van Eeden, S.F., et al., *Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc, 2005. **2**(1): p. 61-7.
38. Miller, L.G., et al., *Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry*. Chest, 1982. **82**(5): p. 526-9.
39. Schaberg, T., et al., *Lymphocyte subsets in peripheral blood and smoking habits*. Lung, 1997. **175**(6): p. 387-94.
40. Tanigawa, T., et al., *Increase in memory (CD4+CD29+ and CD4+CD45RO+) T and naive (CD4+CD45RA+) T-cell subpopulations in smokers*. Arch Environ Health, 1998. **53**(6): p. 378-83.
41. Bazzano, L.A., et al., *Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States*. Ann Intern Med, 2003. **138**(11): p. 891-7.
42. Frohlich, M., et al., *Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of*

- the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95)*. Eur Heart J, 2003. **24**(14): p. 1365-72.
43. Wannamethee, S.G., et al., *Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease*. Eur Heart J, 2005. **26**(17): p. 1765-73.
 44. Heinrich, J., et al., *Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(1): p. 54-9.
 45. Engstrom, G., et al., *Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins*. Circulation, 2002. **106**(20): p. 2555-60.
 46. Tappia, P.S., et al., *Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences*. Clin Sci (Lond), 1995. **88**(4): p. 485-9.
 47. Lind, P., et al., *Risk of myocardial infarction and stroke in smokers is related to plasma levels of inflammation-sensitive proteins*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(3): p. 577-82.
 48. Danesh, J., et al., *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses*. BMJ, 2000. **321**(7255): p. 199-204.
 49. Paul, A., et al., *C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 647-55.
 50. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2317-22.
 51. Woodward, M., et al., *Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease*. Br J Haematol, 1999. **104**(2): p. 246-57.
 52. Bermudez, E.A., et al., *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women*. Am J Cardiol, 2002. **89**(9): p. 1117-9.
 53. Wirtz, P.H., et al., *Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers*. Brain Behav Immun, 2004. **18**(6): p. 536-43.
 54. Levine, S.A., *Heart disease: its medical aspects*. Ann Intern Med, 1950. **33**(3): p. 572-81.
 55. Hammond, E.C. and D. Horn, *Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause*. J Am Med Assoc, 1958. **166**(11): p. 1294-308.
 56. Craig, W.Y., G.E. Palomaki, and J.E. Haddow, *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data*. BMJ, 1989. **298**(6676): p. 784-8.
 57. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, *Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence*. BMJ, 1997. **315**(7114): p. 973-80.
 58. McGill, H.C., Jr., *The cardiovascular pathology of smoking*. Am Heart J, 1988. **115**(1 Pt 2): p. 250-7.
 59. McCall, M.R., et al., *Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(2): p. 248-53.
 60. Kong, C., et al., *Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes*. Atherosclerosis, 2001. **156**(2): p. 373-8.
 61. Benowitz, N.L., *Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction*. N Engl J Med, 1988. **319**(20): p. 1318-30.
 62. Chajek-Shaul, T., et al., *Smoking depresses adipose lipoprotein lipase response to oral glucose*. Eur J Clin Invest, 1990. **20**(3): p. 299-304.

63. Freeman, D.J., et al., *The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyl transferase activities in human plasma*. Eur J Clin Invest, 1998. **28**(7): p. 584-91.
64. Eliasson, B., et al., *The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(12): p. 1946-50.
65. Elkeles, R.S., et al., *Effects of smoking on oral fat tolerance and high density lipoprotein cholesterol*. Clin Sci (Lond), 1983. **65**(6): p. 669-72.
66. Green, M.S. and G. Harari, *A prospective study of the effects of changes in smoking habits on blood count, serum lipids and lipoproteins, body weight and blood pressure in occupationally active men. The Israeli CORDIS Study*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(9): p. 1159-66.
67. Sun, Y.P., et al., *Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke*. Circulation, 2001. **104**(7): p. 810-4.
68. Moskowitz, W.B., et al., *Univariate genetic analysis of oxygen transport regulation in children: the Medical College of Virginia Twin Study*. Pediatr Res, 1993. **33**(6): p. 645-8.
69. Zevin, S., et al., *Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(6): p. 1633-8.
70. Mustard, J.F. and M.A. Packham, *The role of blood and platelets in atherosclerosis and the complications of atherosclerosis*. Thromb Diath Haemorrh, 1975. **33**(3): p. 444-56.
71. Waters, D., et al., *Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy*. CCAIT Study Group. Circulation, 1996. **94**(4): p. 614-21.
72. Siow, R.C., H. Sato, and G.E. Mann, *Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide?* Cardiovasc Res, 1999. **41**(2): p. 385-94.
73. Blache, D., D. Bouthillier, and J. Davignon, *Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin*. Atherosclerosis, 1992. **93**(3): p. 179-88.
74. Kharitonov, S.A., et al., *Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(2): p. 609-12.
75. Tell, G.S., et al., *Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group*. Circulation, 1994. **90**(6): p. 2905-8.
76. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
77. Tverdal, A., et al., *Mortality in relation to smoking history: 13 years' follow-up of 68,000 Norwegian men and women 35-49 years*. J Clin Epidemiol, 1993. **46**(5): p. 475-87.
78. Moffatt, R.J., K.D. Biggerstaff, and B.A. Stamford, *Effects of the transdermal nicotine patch on normalization of HDL-C and its subfractions*. Prev Med, 2000. **31**(2 Pt 1): p. 148-52.
79. Gerace, T.A., et al., *Smoking cessation and change in diastolic blood pressure, body weight, and plasma lipids. MRFIT Research Group*. Prev Med, 1991. **20**(5): p. 602-20.
80. Stamford, B.A., et al., *Effects of smoking cessation on weight gain, metabolic rate, caloric consumption, and blood lipids*. Am J Clin Nutr, 1986. **43**(4): p. 486-94.
81. Niaura, R., et al., *Exercise, smoking cessation, and short-term changes in serum lipids in women: a preliminary investigation*. Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(9): p. 1414-8.
82. Lowe, G.D., *The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview*. Ann Periodontol, 2001. **6**(1): p. 1-8.

83. Fearnley, G.R., R. Chakrabarti, and P.R. Avis, *Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on ischaemic heart disease and obesity*. *Br Med J*, 1963. **1**(5335): p. 921-3.
84. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(12): p. 1796-808.
85. Kern, P.A., et al., *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001. **280**(5): p. E745-51.
86. Nanji, A.A. and J.B. Freeman, *Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity*. *Am J Clin Pathol*, 1985. **84**(3): p. 346-7.
87. Yudkin, J.S., et al., *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* *Atherosclerosis*, 2000. **148**(2): p. 209-14.
88. Ouchi, N., et al., *Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue*. *Circulation*, 2003. **107**(5): p. 671-4.
89. Nicoletti, G., et al., *Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women*. *J Endocrinol Invest*, 2003. **26**(3): p. RC5-8.
90. Sowers, J.R., *Obesity as a cardiovascular risk factor*. *Am J Med*, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 37S-41S.
91. Kroop, I.G. and N.H. Shackman, *Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954. **86**(1): p. 95-7.
92. Saito, M., et al., *Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors*. *Atherosclerosis*, 2003. **167**(1): p. 73-9.
93. Ridker, P.M., *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 363-9.
94. Kopp, H.P., et al., *Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(6): p. 1042-7.
95. Willerson, J.T. and P.M. Ridker, *Inflammation as a cardiovascular risk factor*. *Circulation*, 2004. **109**(21 Suppl 1): p. I12-10.
96. Griselli, M., et al., *C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction*. *J Exp Med*, 1999. **190**(12): p. 1733-40.
97. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation*, 2000. **102**(18): p. 2165-8.
98. Labarrere, C.A. and G.P. Zaloga, *C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis*. *Am J Med*, 2004. **117**(7): p. 499-507.
99. Nickenig, G. and D.G. Harrison, *The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT(1) receptor regulation*. *Circulation*, 2002. **105**(4): p. 530-6.
100. Ziccardi, P., et al., *Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year*. *Circulation*, 2002. **105**(7): p. 804-9.
101. Halle, M. and P.B. Persson, *Role of leptin and leptin receptor in inflammation*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003. **284**(3): p. R760-2.
102. Shamsuzzaman, A.S., et al., *Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans*. *Circulation*, 2004. **109**(18): p. 2181-5.
103. Ren, J., *Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function*. *J Endocrinol*, 2004. **181**(1): p. 1-10.
104. Correia, M.L. and W.G. Haynes, *Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance?* *Curr Hypertens Rep*, 2004. **6**(3): p. 230-5.
105. Schafer, K., et al., *Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(1): p. 112-7.

106. Pischon, T., et al., *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1730-7.
107. Goldstein, B.J. and R. Scalia, *Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2563-8.
108. Kumada, M., et al., *Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages*. Circulation, 2004. **109**(17): p. 2046-9.
109. Wang, B., J.R. Jenkins, and P. Trayhurn, *Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(4): p. E731-40.
110. Yamauchi, T., et al., *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. Nat Med, 2002. **8**(11): p. 1288-95.
111. Ouchi, N., et al., *Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells*. J Biol Chem, 2004. **279**(2): p. 1304-9.
112. Karelis, A.D., et al., *Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2569-75.
113. Shirai, K., *Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease*. Curr Med Res Opin, 2004. **20**(3): p. 295-304.
114. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 433-8.
115. Fain, J.N., et al., *Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans*. Endocrinology, 2004. **145**(5): p. 2273-82.
116. Fried, S.K., D.A. Bunkin, and A.S. Greenberg, *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): p. 847-50.
117. Yudkin, J.S., et al., *Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study*. Metabolism, 2004. **53**(7): p. 852-7.
118. Friedman, J.M. and J.L. Halaas, *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998. **395**(6704): p. 763-70.
119. Webber, J., *Energy balance in obesity*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(2): p. 539-43.
120. Baratta, M., *Leptin--from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues*. Med Sci Monit, 2002. **8**(12): p. RA282-92.
121. Otero, M., et al., *Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(8): p. 944-50.
122. Badman, M.K. and J.S. Flier, *The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2103-15.
123. Heymsfield, S.B., et al., *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial*. JAMA, 1999. **282**(16): p. 1568-75.
124. El-Haschimi, K., et al., *Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity*. J Clin Invest, 2000. **105**(12): p. 1827-32.
125. Margetic, S., et al., *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(11): p. 1407-33.
126. Chehab, F.F., et al., *Leptin and reproduction*. Nutr Rev, 2002. **60**(10 Pt 2): p. S39-46; discussion S68-84, 85-7.
127. Magni, P., *Hormonal control of the neuropeptide Y system*. Curr Protein Pept Sci, 2003. **4**(1): p. 45-57.

128. Sainsbury, A., G.J. Cooney, and H. Herzog, *Hypothalamic regulation of energy homeostasis*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. **16**(4): p. 623-37.
129. Chan, Y.Y., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, *Role of NPY neurones in GH-dependent feedback signalling to the brain*. Horm Res, 1996. **45 Suppl 1**: p. 12-4.
130. Pierroz, D.D., et al., *Many LH peaks are needed to physiologically stimulate testosterone secretion: modulation by fasting and NPY*. Am J Physiol, 1999. **276**(4 Pt 1): p. E603-10.
131. Speakman, J.R., R.J. Stubbs, and J.G. Mercer, *Does body mass play a role in the regulation of food intake?* Proc Nutr Soc, 2002. **61**(4): p. 473-87.
132. Koutkia, P., et al., *Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(2): p. E372-9.
133. Leibel, R.L., *The role of leptin in the control of body weight*. Nutr Rev, 2002. **60**(10 Pt 2): p. S15-9; discussion S68-84, 85-7.
134. Slieker, L.J., et al., *Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP*. J Biol Chem, 1996. **271**(10): p. 5301-4.
135. Oral, E.A., et al., *Leptin-replacement therapy for lipodystrophy*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 570-8.
136. Sinha, M.K., et al., *Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects*. J Clin Invest, 1996. **97**(5): p. 1344-7.
137. Wallace, A.M., *Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation*. Ann Clin Biochem, 2000. **37** (Pt 3): p. 244-52.
138. Haluzik, M., et al., *Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias*. Nutrition, 2000. **16**(6): p. 429-33.
139. Blum, W.F., *Leptin: the voice of the adipose tissue*. Horm Res, 1997. **48 Suppl 4**: p. 2-8.
140. Rosicka, M., et al., *Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels*. Physiol Res, 2003. **52**(1): p. 61-6.
141. Gale, S.M., V.D. Castracane, and C.S. Mantzoros, *Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology*. J Nutr, 2004. **134**(2): p. 295-8.
142. Radic, R., et al., *Circadian rhythm of blood leptin level in obese and non-obese people*. Coll Antropol, 2003. **27**(2): p. 555-61.
143. Kurrimbux, D., et al., *The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain*. Neuroscience, 2004. **123**(2): p. 527-36.
144. Jequier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **967**: p. 379-88.
145. Havel, P.J., *Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin*. Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(1): p. 51-9.
146. Sandhofer, A., et al., *Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome*. Obes Res, 2003. **11**(6): p. 760-8.
147. Schulze, P.C., et al., *Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2003. **5**(1): p. 33-40.
148. Otte, C., et al., *Expression of leptin and leptin receptor during the development of liver fibrosis and cirrhosis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004. **112**(1): p. 10-7.
149. Berg, A.H., T.P. Combs, and P.E. Scherer, *ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism*. Trends Endocrinol Metab, 2002. **13**(2): p. 84-9.
150. Yamauchi, T., et al., *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects*. Nature, 2003. **423**(6941): p. 762-9.

151. Hug, C., et al., *T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(28): p. 10308-13.
152. Berg, A.H., et al., *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*. Nat Med, 2001. **7**(8): p. 947-53.
153. Faraj, M., et al., *Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1594-602.
154. Spranger, J., et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus*. Lancet, 2003. **361**(9353): p. 226-8.
155. Thamer, C., et al., *Relationship between serum adiponectin concentration and intramyocellular lipid stores in humans*. Horm Metab Res, 2002. **34**(11-12): p. 646-9.
156. Saltiel, A.R., *You are what you secrete*. Nat Med, 2001. **7**(8): p. 887-8.
157. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(6): p. 1595-9.
158. Matsuda, M., et al., *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis*. J Biol Chem, 2002. **277**(40): p. 37487-91.
159. Ouchi, N., et al., *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. Circulation, 2001. **103**(8): p. 1057-63.
160. Fernandez-Real, J.M., et al., *Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2714-8.
161. Suominen, P., *Evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations*. Clin Chem, 2004. **50**(1): p. 219-21.
162. Cnop, M., et al., *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex*. Diabetologia, 2003. **46**(4): p. 459-69.
163. Weyer, C., et al., *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1930-5.
164. Goldfine, A.B. and C.R. Kahn, *Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity*. Lancet, 2003. **362**(9394): p. 1431-2.
165. Ravussin, E. and S.R. Smith, *Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **967**: p. 363-78.
166. Matsuzawa, Y., et al., *Adiponectin and metabolic syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(1): p. 29-33.
167. Dzielinska, Z., et al., *Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein--adiponectin--in hypertensive men with coronary artery disease*. Thromb Res, 2003. **110**(5-6): p. 365-9.
168. Ockene, I.S. and N.H. Miller, *Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction*. Circulation, 1997. **96**(9): p. 3243-7.
169. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
170. Mannino, D.M. and A.S. Buist, *Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends*. Lancet, 2007. **370**(9589): p. 765-73.
171. Majka, D.S. and V.M. Holers, *Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(5): p. 561-3.

172. Lakatos, P.L., T. Szamosi, and L. Lakatos, *Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(46): p. 6134-9.
173. Black, S., I. Kushner, and D. Samols, *C-reactive Protein*. J Biol Chem, 2004. **279**(47): p. 48487-90.
174. Calabro, P., et al., *Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(6): p. 1112-3.
175. Zhang, Y.X., et al., *Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis*. Atherosclerosis, 1999. **145**(2): p. 375-9.
176. Young, D.P., I. Kushner, and D. Samols, *Binding of C/EBPbeta to the C-reactive protein (CRP) promoter in Hep3B cells is associated with transcription of CRP mRNA*. J Immunol, 2008. **181**(4): p. 2420-7.
177. Thompson, D., M.B. Pepys, and S.P. Wood, *The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine*. Structure, 1999. **7**(2): p. 169-77.
178. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest, 2003. **111**(12): p. 1805-12.
179. Ridker, P.M., *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1813-8.
180. Lowe, G.D. and M.B. Pepys, *C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence*. Curr Atheroscler Rep, 2006. **8**(5): p. 421-8.
181. Tonstad, S. and J.L. Cowan, *C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(11): p. 1634-41.
182. Yanbaeva, D.G., et al., *Systemic effects of smoking*. Chest, 2007. **131**(5): p. 1557-66.
183. van der Vaart, H., et al., *Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers*. Respir Res, 2005. **6**: p. 22.
184. Das, I., *Raised C-reactive protein levels in serum from smokers*. Clin Chim Acta, 1985. **153**(1): p. 9-13.
185. Lowe, G.D., et al., *C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(4): p. 603-10.
186. Ohsawa, M., et al., *CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers*. Prev Med, 2005. **41**(2): p. 651-6.
187. Dietrich, T., et al., *The effects of cigarette smoking on C-reactive protein concentrations in men and women and its modification by exogenous oral hormones in women*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14**(5): p. 694-700.
188. Casas, J.P., et al., *C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review*. J Intern Med, 2008. **264**(4): p. 295-314.
189. Ridker, P.M., *Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice*. Am Heart Hosp J, 2004. **2**(4 Suppl 1): p. 4-9.
190. Zieske, A.W., et al., *Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth*. Atherosclerosis, 2005. **180**(1): p. 87-92.
191. Man, S.F., et al., *C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2006. **61**(10): p. 849-53.
192. de Torres, J.P., et al., *C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD*. Chest, 2008. **133**(6): p. 1336-43.

193. Haverkate, F., et al., *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group.* Lancet, 1997. **349**(9050): p. 462-6.
194. Heikkila, K., S. Ebrahim, and D.A. Lawlor, *A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer.* J Epidemiol Community Health, 2007. **61**(9): p. 824-33.
195. Allin, K.H., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, *Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(13): p. 2217-24.
196. Zedler, B.K., et al., *Biomarkers of exposure and potential harm in adult smokers of 3-7 mg tar yield (Federal Trade Commission) cigarettes and in adult non-smokers.* Biomarkers, 2006. **11**(3): p. 201-20.
197. O'Loughlin, J., et al., *Association between cigarette smoking and C-reactive protein in a representative, population-based sample of adolescents.* Nicotine Tob Res, 2008. **10**(3): p. 525-32.
198. Wilkinson, J.D., D.J. Lee, and K.L. Arheart, *Secondhand smoke exposure and C-reactive protein levels in youth.* Nicotine Tob Res, 2007. **9**(2): p. 305-7.
199. Panagiotakos, D.B., et al., *Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study.* Am J Med, 2004. **116**(3): p. 145-50.
200. Venn, A. and J. Britton, *Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults.* Circulation, 2007. **115**(8): p. 990-5.
201. Hastie, C.E., S. Haw, and J.P. Pell, *Impact of smoking cessation and lifetime exposure on C-reactive protein.* Nicotine Tob Res, 2008. **10**(4): p. 637-42.
202. Crook, M.A., et al., *Circulating concentrations of C-reactive protein and total sialic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation.* Eur J Clin Invest, 2000. **30**(10): p. 861-5.
203. Hammett, C.J., et al., *Variation in blood levels of inflammatory markers related and unrelated to smoking cessation in women.* Prev Cardiol, 2007. **10**(2): p. 68-75.
204. Joseph, A.M., et al., *Smoking reduction fails to improve clinical and biological markers of cardiac disease: a randomized controlled trial.* Nicotine Tob Res, 2008. **10**(3): p. 471-81.
205. Hage, F.G. and A.J. Szalai, *C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(12): p. 1115-22.
206. Szalai, A.J., et al., *Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene.* Genes Immun, 2002. **3**(1): p. 14-9.
207. Danik, J.S. and P.M. Ridker, *Genetic determinants of C-reactive protein.* Curr Atheroscler Rep, 2007. **9**(3): p. 195-203.
208. Henningfield, J.E., K. Miyasato, and D.R. Jasinski, *Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine.* J Pharmacol Exp Ther, 1985. **234**(1): p. 1-12.
209. Picciotto, M.R., et al., *Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine.* Nature, 1998. **391**(6663): p. 173-7.
210. Lerman, C.E., R.A. Schnoll, and M.R. Munafo, *Genetics and smoking cessation improving outcomes in smokers at risk.* Am J Prev Med, 2007. **33**(6 Suppl): p. S398-405.
211. O'Hara, P., et al., *Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study.* Am J Epidemiol, 1998. **148**(9): p. 821-30.

212. Parsons, A.C., et al., *Interventions for preventing weight gain after smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD006219.
213. Turner, L., R. Mermelstein, and B. Flay, *Individual and contextual influences on adolescent smoking*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1021**: p. 175-97.
214. Farrelly, M.C., et al., *The impact of tobacco control programs on adult smoking*. Am J Public Health, 2008. **98**(2): p. 304-9.
215. Lancaster, T. and L. Stead, *Physician advice for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD000165.
216. Hajek, P., H. McRobbie, and F. Gillison, *Dependence potential of nicotine replacement treatments: effects of product type, patient characteristics, and cost to user*. Prev Med, 2007. **44**(3): p. 230-4.
217. Rigotti, N.A., et al., *Interventions for smoking cessation in hospitalised patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD001837.
218. Smith, S.S., et al., *Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression*. Nicotine Tob Res, 2003. **5**(1): p. 99-109.
219. White, A.R., H. Rampes, and E. Ernst, *Acupuncture for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. CD000009.
220. Abbot, N.C., et al., *Hypnotherapy for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001008.
221. Fiore, M.C., *Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline*. Respir Care, 2000. **45**(10): p. 1196-9.
222. Silagy, C., et al., *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD000146.
223. Etter, J.F. and J.A. Stapleton, *Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis*. Tob Control, 2006. **15**(4): p. 280-5.
224. Kozlowski, L.T., et al., *Advice on using over-the-counter nicotine replacement therapy-patch, gum, or lozenge-to quit smoking*. Addict Behav, 2007. **32**(10): p. 2140-50.
225. Henningfield, J.E., et al., *Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum*. JAMA, 1990. **264**(12): p. 1560-4.
226. Benowitz, N.L. and S.G. Gourlay, *Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(7): p. 1422-31.
227. Joseph, A.M., et al., *The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease*. N Engl J Med, 1996. **335**(24): p. 1792-8.
228. Coleman, T., et al., *Protocol for the smoking, nicotine and pregnancy (SNAP) trial: double-blind, placebo-randomised, controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy*. BMC Health Serv Res, 2007. **7**: p. 2.
229. Wisborg, K., et al., *Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(6): p. 967-71.
230. Hughes, J.R., L.F. Stead, and T. Lancaster, *Antidepressants for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD000031.
231. Hurt, R.D., et al., *A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation*. N Engl J Med, 1997. **337**(17): p. 1195-202.
232. Hays, J.T., et al., *Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 2001. **135**(6): p. 423-33.
233. Coe, J.W., et al., *Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation*. J Med Chem, 2005. **48**(10): p. 3474-7.
234. Olausson, P., J.D. Jentsch, and J.R. Taylor, *Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(1-2): p. 98-104.

235. Cahill, K., L.F. Stead, and T. Lancaster, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD006103.
236. Gourlay, S.G., L.F. Stead, and N.L. Benowitz, *Clonidine for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD000058.
237. Cornuz, J., et al., *Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison*. Tob Control, 2006. **15**(3): p. 152-9.
238. Meyers, A.W., et al., *Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis*. J Consult Clin Psychol, 1997. **65**(3): p. 448-52.
239. Yeh, H.C., et al., *Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study*. Ann Intern Med, 2010. **152**(1): p. 10-7.
240. Janzon, E., et al., *Changes in blood pressure and body weight following smoking cessation in women*. J Intern Med, 2004. **255**(2): p. 266-72.
241. Chinn, S., et al., *Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study*. Lancet, 2005. **365**(9471): p. 1629-35; discussion 1600-1.
242. Williamson, D.F., et al., *Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort*. N Engl J Med, 1991. **324**(11): p. 739-45.
243. Lycett, D., et al., *Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers*. Addiction, 2011. **106**(1): p. 188-96.
244. Klesges, R.C., et al., *How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence*. J Consult Clin Psychol, 1997. **65**(2): p. 286-91.
245. Benowitz, N.L., *Nicotine addiction*. N Engl J Med, 2010. **362**(24): p. 2295-303.
246. Andersson, K. and P. Arner, *Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(8): p. 1225-32.
247. Perkins, K.A., *Metabolic effects of cigarette smoking*. J Appl Physiol (1985), 1992. **72**(2): p. 401-9.
248. Jo, Y.H., D.A. Talmage, and L.W. Role, *Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake*. J Neurobiol, 2002. **53**(4): p. 618-32.
249. Valassi, E., M. Scacchi, and F. Cavagnini, *Neuroendocrine control of food intake*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(2): p. 158-68.
250. Ioannides-Demos, L.L., L. Piccenna, and J.J. McNeil, *Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies*. J Obes, 2011. **2011**: p. 179674.
251. Benowitz, N.L., *Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment*. Prog Cardiovasc Dis, 2003. **46**(1): p. 91-111.
252. Miyazaki, T., et al., *Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease*. Heart, 2003. **89**(6): p. 663.
253. Chioloro, A., et al., *Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(4): p. 801-9.
254. Filozof, C., M.C. Fernandez Pinilla, and A. Fernandez-Cruz, *Smoking cessation and weight gain*. Obes Rev, 2004. **5**(2): p. 95-103.
255. Swan, G.E. and D. Carmelli, *Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men*. Am J Public Health, 1995. **85**(1): p. 73-7.
256. White, M.A., E.N. Peters, and B.A. Toll, *Effect of binge eating on treatment outcomes for smoking cessation*. Nicotine Tob Res, 2010. **12**(11): p. 1172-5.
257. Spring, B., et al., *Altered reward value of carbohydrate snacks for female smokers withdrawn from nicotine*. Pharmacol Biochem Behav, 2003. **76**(2): p. 351-60.

258. Volkow, N.D., et al., *Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008. **363**(1507): p. 3191-200.
259. Kenny, P.J. and A. Markou, *Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity*. *Neuropsychopharmacology*, 2006. **31**(6): p. 1203-11.
260. Spring, B., et al., *Behavioral intervention to promote smoking cessation and prevent weight gain: a systematic review and meta-analysis*. *Addiction*, 2009. **104**(9): p. 1472-86.
261. Wee, C.C., et al., *Relationship between smoking and weight control efforts among adults in the united states*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(4): p. 546-50.
262. Kotani, K., et al., *Adiponectin and Smoking Status: A Systematic Review*. *J Atheroscler Thromb*, 2012.
263. Kawamoto, R., et al., *Smoking status is associated with serum high molecular adiponectin levels in community-dwelling Japanese men*. *J Atheroscler Thromb*, 2010. **17**(4): p. 423-30.
264. Sull, J.W., et al., *Serum adiponectin is associated with smoking status in healthy Korean men*. *Endocr J*, 2009. **56**(1): p. 73-8.
265. Ahonen, T.M., et al., *Gender difference among smoking, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein*. *Am J Prev Med*, 2008. **35**(6): p. 598-601.
266. Takefuji, S., et al., *Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women*. *Prev Med*, 2007. **45**(6): p. 471-5.
267. Abbasi, F., et al., *The relationship between plasma adiponectin concentration and insulin resistance is altered in smokers*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(12): p. 5002-7.
268. Kim, O.Y., et al., *Plasma adiponectin is related to other cardiovascular risk factors in nondiabetic Korean men with CAD, independent of adiposity and cigarette smoking: cross-sectional analysis*. *Clin Chim Acta*, 2006. **370**(1-2): p. 63-71.
269. Iwashima, Y., et al., *Association of hypo adiponectinemia with smoking habit in men*. *Hypertension*, 2005. **45**(6): p. 1094-100.
270. Tsukinoki, R., K. Morimoto, and K. Nakayama, *Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men*. *Lipids Health Dis*, 2005. **4**: p. 27.
271. Jang, Y., et al., *Effect of the 252A>G polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene on inflammatory markers of response to cigarette smoking in Korean healthy men*. *Clin Chim Acta*, 2007. **377**(1-2): p. 221-7.
272. Hirose, H., et al., *Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders*. *J Atheroscler Thromb*, 2010. **17**(12): p. 1201-11.
273. Kern, P.A., et al., *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression*. *Diabetes*, 2003. **52**(7): p. 1779-85.
274. Okamoto, Y., et al., *An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls*. *Horm Metab Res*, 2000. **32**(2): p. 47-50.
275. Tonstad, S., *Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. **85**(1): p. 4-13.
276. Thomas, D.C., *Invited commentary: is it time to retire the "pack-years" variable? Maybe not!* *Am J Epidemiol*, 2014. **179**(3): p. 299-302.
277. Lee, Y.H., et al., *Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men*. *BMC Public Health*, 2011. **11**: p. 94.

278. Ahima, R.S., *Central actions of adipocyte hormones*. Trends Endocrinol Metab, 2005. **16**(7): p. 307-13.
279. Takabatake, N., et al., *A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(6): p. 1314-9.
280. La Cava, A., C. Alviggi, and G. Matarese, *Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity*. J Mol Med (Berl), 2004. **82**(1): p. 4-11.
281. Popa, C., et al., *Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(8): p. 1195-8.
282. Bruno, A., et al., *Leptin and leptin receptor expression in asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(2): p. 230-7, 237 e1-4.
283. Pinto-Plata, V.M., et al., *C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers*. Thorax, 2006. **61**(1): p. 23-8.
284. Heatherton, T.F., et al., *The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire*. Br J Addict, 1991. **86**(9): p. 1119-27.
285. *Biochemical verification of tobacco use and cessation*. Nicotine Tob Res, 2002. **4**(2): p. 149-59.
286. Bruno, A., et al., *Increased leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers*. J Inflamm Res, 2011. **4**: p. 51-9.
287. Chandler, M.A. and S.I. Rennard, *Smoking cessation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 428-35.
288. Sztalryd, C., et al., *Alterations of lipolysis and lipoprotein lipase in chronically nicotine-treated rats*. Am J Physiol, 1996. **270**(2 Pt 1): p. E215-23.
289. Hellerstein, M.K., et al., *Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers*. J Clin Invest, 1994. **93**(1): p. 265-72.
290. Carney, R.M. and A.P. Goldberg, *Weight gain after cessation of cigarette smoking. A possible role for adipose-tissue lipoprotein lipase*. N Engl J Med, 1984. **310**(10): p. 614-6.
291. Brunzell, J.D., A.P. Goldberg, and R.S. Schwartz, *Cigarettes smoking and adipose tissue lipoprotein lipase*. Int J Obes, 1980. **4**(2): p. 101-3.
292. Pomerleau, O.F. and J. Rosecrans, *Neuroregulatory effects of nicotine*. Psychoneuroendocrinology, 1989. **14**(6): p. 407-23.
293. Miell, J.P., P. Englaro, and W.F. Blum, *Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects*. Horm Metab Res, 1996. **28**(12): p. 704-7.
294. Esposito, K., et al., *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial*. JAMA, 2003. **289**(14): p. 1799-804.
295. Albanes, D., et al., *Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II*. Am J Public Health, 1987. **77**(4): p. 439-44.
296. Shimokata, H., D.C. Muller, and R. Andres, *Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking*. JAMA, 1989. **261**(8): p. 1169-73.
297. Perkins, K.A., et al., *The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity*. N Engl J Med, 1989. **320**(14): p. 898-903.
298. Hofstetter, A., et al., *Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers*. N Engl J Med, 1986. **314**(2): p. 79-82.
299. Klesges, R.C., et al., *Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature*. Psychol Bull, 1989. **106**(2): p. 204-30.
300. Grunberg, N.E., *Nicotine, cigarette smoking, and body weight*. Br J Addict, 1985. **80**(4): p. 369-77.

301. Yu, Y.H. and H.N. Ginsberg, *Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue*. *Circ Res*, 2005. **96**(10): p. 1042-52.
302. Ronti, T., G. Lupattelli, and E. Mannarino, *The endocrine function of adipose tissue: an update*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. **64**(4): p. 355-65.
303. Tracy, R.P., et al., *Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. **17**(10): p. 2167-76.