

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΕΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία Του Δημητρίου Μήταλα

Τίτλος: «Επίδραση των αναβολικών στεροειδών στους ιστούς (μέρος 1<sup>ο</sup>:  
γενική θεωρία επίδρασης και επίδραση στο κόκκαλο).



Με ευχαριστίες στον κ. Δημήτριο Ευταξινόπουλο για την προθυμία του να συνεργαστεί μαζί μου για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.



With regards to Mr. Dimitrios Eftaxiopoulos for his will to cooperating with me in processing this diplomatic project.



Στο παρόν μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας παρουσιάζουμε εν συντομία τη γενική θεωρία της επίδρασης των αναβολικών στεροειδών στους ιστούς, καθώς και καταπιανόμαστε με την επίδραση των αναβολικών στο κόκκαλο.





To this part of this diplomatic project we are presenting, in soon, the general theory of the anabolic effectiveness in tissues and we are busying analytically with the anabolic effectiveness in bone.



Περιεχόμενα:

«Περιεχόμενα» σελίδα 6

Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: «Επίδραση Των Αναβολικών Στεροειδών Στους Ιστούς»  
σελίδες 7-17.

Παράγραφος 1.1: «Φαρμακολογία των αναβολικών στεροειδών» σελίδες 7-  
16

Παράγραφος 1.2: «Επίδραση της υπερβολικής δόσης αναβολικών  
στεροειδών» σελίδα 17.

Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: «Επίδραση των αναβολικών στεροειδών στα κόκκαλα»  
σελίδες 18-39.

Παράγραφος 2.1: «Ορμόνες στο Κόκκαλο: Βασική Έρευνα και Πιθανά  
Θεραπευτικά» σελίδες 18-32.

Παράγραφος 2.2: «Αναβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση» σελίδες 33-  
37.

Παράγραφος 2.3: «Αναβολικές επιδράσεις της παραθυροειδικής ορμόνης  
στο κόκκαλο» σελίδες 38-39.

«Βιβλιογραφία» σελίδα 40.



## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Επίδραση των αναβολικών στεροειδών στους ιστούς (γενικές πληροφορίες).

### Παράγραφος 1.1: Φαρμακολογία των αναβολικών στεροειδών.

#### A) Μηχανισμοί Δράσης.

Τα αναβολικά στεροειδή πιστεύεται ότι ακούν τις δράσεις τους με διάφορους διαφορετικούς μηχανισμούς. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διαμόρφωση της έκφρασης των υποδοχέων ανδρογόνων ως συνέπεια (i) ενδοκυτταρικού μεταβολισμού και (ii) άμεσης επίδρασης στην τοπολογία του υποδοχέα ανδρογόνων και συνεπώς επακόλουθη αλληλεπίδραση με συνενεργοποιητές και μεταγραφική δραστηριότητα. Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν (iii) μια αντικαταβολική δράση παρεμβαίνοντας στην έκφραση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών και (iv) από μη γονιδιωματικές, καθώς και από γονιδιωματικές οδούς στο ΚΝΣ με αποτέλεσμα αλλαγές συμπεριφοράς. Ως πρόσθετο, μεγάλο μέρος της φυσιολογικής σημασίας των μη γονιδιωματικών ενεργειών των ανδρογόνων εξακολουθεί να αποσαφηνίζεται, ιδίως όσον αφορά την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου που προκαλείται από ανδρογόνα. Η επαγωγή των καταρακτών μεταγωγής σήματος δευτέρου αγγελιοφόρου από στεροειδή συμβαίνει συνήθως μέσα σε δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά, σε αντίθεση με τη γονιδιωματική δραστηριότητα των κλασικών στεροειδών υποδοχέων που διαρκεί 30-60 λεπτά. Όσον αφορά τα ανδρογόνα, φαίνεται να εμπλέκονται διάφοροι μη γονιδιωματικοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένης της διαμεσολάβησης από τον υποδοχέα της σφαιρίνης που δεσμεύει την ορμόνη φύλου που συνδέεται με τη μεμβράνη και επίσης έναν υποτιθέμενο συζευγμένο με G-πρωτεΐνη υποδοχέα με τον οποίο συνδέονται άμεσα τα ανδρογόνα, καθώς και μέσω της διέγερσης της μη-υποδοχής τυροσίνης κινάση C-SRC. Τελικά, η μεταγραφή γονιδίου μπορεί να διαμορφωθεί από αυτές τις «μη γονιδιωματικές» οδούς, αλλά μια καλά αναγνωρισμένη εξαίρεση είναι η ταχεία αύξηση της εισροής ιόντων ασβεστίου από μια οδό που περιορίζεται στο κυτταρόπλασμα. Προς το παρόν, δεν είναι γνωστό αν οι μη γονιδιωματικές δράσεις των ανδρογόνων σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις είναι σημαντικές στην ανάπτυξη των σκελετικών μυών, πόσο μάλλον ποιες είναι οι μη γονιδιωματικές επίδρασεις που μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση αναβολικών στεροειδών.



## **B) Μηχανισμοί Συμπεριφοράς.**

Τα ανδρογόνα είναι κρίσιμα για την ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά των ανδρών και μπορούν επίσης να ενισχύσουν τη γυναικεία σεξουαλική επιθυμία και διέγερση. Η τεστοστερόνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη γνωστική λειτουργία, όπως η προσοχή και η εγρήγορση, η μνήμη και οι χωρικές δεξιότητες, αν και βασίζονται στα συμπεράσματα περιορισμένου αριθμού μελετών. Όσον αφορά τη διάθεση, υπάρχουν σημαντικά θετικοί συσχετισμοί ενδογενών συγκεντρώσεων ανδρογόνων με μια αίσθηση ευεξίας και χαράς και αρνητικοί συσχετισμοί με την κατάθλιψη και το άγχος. Με τη χρήση αναβολικών στεροειδών μπορεί να προκύψουν μεγάλα σύνδρομα διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της μανίας ή της υπομανίας(μανία ήπιου τύπου) κατά τη διάρκεια της έκθεσης και συμπτώματα κατάθλιψης κατά τη διακοπή στεροειδών(Pope and Katz, 1994). Η χορήγηση αναβολικών στεροειδών σχετίζεται επίσης με αυξημένη επιθετικότητα, ειδικά σε χρήστες υψηλών δόσεων, αλλά αυτό δεν είναι μια εκ των προτέρων βεβαιότητα, δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ ανδρογόνων και συμπεριφοράς σε άνδρες και γυναίκες είναι πολύπλοκη. Είναι μια απολύτως λογική υπόθεση ότι ο αθλητής μπορεί να μάθει να αναγνωρίζει και να αξιοποιεί την αύξηση της επιθετικότητας που μπορεί να προκύψει με τη χρήση στεροειδών για να βοηθήσει στην προπόνηση και να αυξήσει την ανταγωνιστικότητά του(Brooks, 1978). Επιπλέον, οι άνδρες αθλητές που χορηγούνται αναβολικά στεροειδή και στη συνέχεια αποσύρονται λίγο πριν το διαγωνισμό εν αναμονή ενός τεστ φαρμάκων, μπορεί στη συνέχεια να βιώσουν(κατά τη γνώμη του συγγραφέα) έλλειψη κινήτρων και πιθανώς κατάθλιψη, επειδή θα είναι σε κατάσταση ανεπάρκειας ανδρογόνων, απαιτώντας χρόνο για να αναρρώσει η στεροειδογένεση των όρχεων. Σε μια προσπάθεια αποφυγής αυτού του προβλήματος, είναι πιθανό ορισμένοι αθλητές να στραφούν στη χρήση αρκετά μικρών δόσεων συνθέσεων τεστοστερόνης ημιζωής για σκοπούς αντικατάστασης, με την ελπίδα ότι κατά τη στιγμή της συλλογής του δείγματός τους για δοκιμή φαρμάκων, η αναλογία τεστοστερόνης/επιστεστοστερόνης στα ούρα θα είναι κάτω από το όριο αναφοράς WADA των 4.

Οι Clark και Henderson(2003) έχουν συνοψίσει τη βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις των αναβολικών στεροειδών στα νευρικά κυκλώματα, που αποτελούν τη βάση των συμπεριφορικών επιδράσεων, η ανασκόπησή τους επικεντρώνεται σε ζωικά μοντέλα και έκθεση σε στεροειδή που μιμούνται καθεστώτα κακοποίησης ανθρώπων. Οι υποδοχείς ανδρογόνων μεσολαβούν





στις επιδράσεις των αναβολικών στεροειδών στον εγκέφαλο των θηλαστικών η έκφραση των υποδοχέων προγεσταγόνου και οιστρογόνου μπορεί επίσης να επηρεαστεί. Οι μη γονιδιωματικές οδοί είναι επίσης σημαντικές, το καλύτερο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αλλοστερική διαμόρφωση του GABA λειτουργία υποδοχέα από αναβολικά στεροειδή, πιθανώς μέσω υποθετικής θέσης σύνδεσης για αναβολικά στεροειδή που κατοικούν εντός της διαμεμβρανικής περιοχής του υποδοχέα. Η πρόκληση επιθετικότητας από αναβολικά στεροειδή φαίνεται να επικαλύπτεται με νευρικά κυκλώματα που διέπουν τη ρύθμιση της επιθετικότητας από ενδογενή ανδρογόνα, αυτά είναι συστήματα που χρησιμοποιούν GABA, σεροτονίνη και αργινίνη αγγειοπρεσίνη.

### **Γ) Τα αναβολικά στεροειδή ως ενισχυτές απόδοσης στον αθλητισμό.**

Η δράση του αναβολικού στεροειδούς στην αύξηση της σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης στις γυναίκες δεν αμφισβητείται. Άνδρες και γυναίκες από τη Λαϊκή Δημοκρατία της Γερμανίας (GDR), από το 1972 και μετά, πήγαν εξαιρετικά καλά σε διεθνείς διοργανώσεις, όντας σταθερά στην κορυφή της κατάταξης των μεταλλίων. Οι αθλητικές επιδόσεις μεταξύ των αθλητριών τους, ιδιαίτερα σε αγώνες που εξαρτώνται από δύναμη ήταν θεαματικές. Μετά το 1990, πραγματοποιήθηκε πρωτοποριακή τεκμηριωτική έρευνα από την πρώην αθλήτρια, κυρία Brigitte Berendonk, και τον σύζυγό της καθηγητή Werner Franke, οι οποίοι είχαν καταφέρει να αποκτήσουν μια σειρά από πολύ διαβαθμισμένες επιστημονικές εκθέσεις που δεν είχαν καταστραφεί. Αυτά τα έγγραφα αφορούν το συστηματικό κρατικό πρόγραμμα ντόπινγκ αθλητών και περιλάμβαναν επιστημονικές εκθέσεις, διδακτορικές διατριβές και ένα χειρόγραφο βιβλίο πρωτοκόλλου που δίνει τους χρόνους και τη δοσολογία χορήγησης αναβολικών στεροειδών σε αθλητές. Αρκετές χιλιάδες αθλητές έλαβαν θεραπεία με αναβολικά στεροειδή κάθε χρόνο, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων κάθε φύλου. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη χορήγηση αναβολικών στεροειδών σε γυναίκες και έφηβες, παρά τις παρενέργειες, λόγω των γρήγορων κερδών στην αθλητική απόδοση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι επιστήμονες της GDR διαπίστωσαν (από μόνοι τους) ότι η «ανδρογόνος έναρξη» έχει μόνιμες επιδράσεις σε κορίτσια και γυναίκες, όπου οι αυξήσεις της δύναμης και της απόδοσης δεν επιστρέφουν στις τιμές της προθεραπείας μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Όσον αφορά τους άνδρες, μια πιο ολοκληρωμένη ανασκόπηση το 1976 των προηγούμενων αποτελεσμάτων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχαν λίγα στοιχεία για υπερφυσιολογικές δόσεις τεστοστερόνης ή συνθετικών αναβολικών



στεροειδών που είχαν σημαντική αξιολόγηση στο μέγεθος ή τη δύναμη των μυών σε υγιείς άνδρες (Ryan, 1976). Ακόμα κι έτσι, πολλές από τις μελέτες που εξετάστηκαν είχαν έλλειψη επαρκούς ελέγχου και τυποποίησης. Παρά τη συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα ως προς την αποτελεσματικότητα των αναβολικών στεροειδών ως ενισχυτικών επιδόσεων στους άνδρες, οι άνδρες αθλητές και bodybuilders συνέχισαν να τα χρησιμοποιούν, γνωρίζοντας από τους δικούς τους πειραματισμούς ότι ήταν αποτελεσματικά. Συμπεράσματα από πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις πρότειναν ότι η χορήγηση αναβολικών στεροειδών θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της δύναμης εάν οι άνδρες αθλητές πληρούν ορισμένα κριτήρια, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου δόσεων και των διαιτητικών παραγόντων (Wright, 1980, Haupt and Rovere, 1984, Alen and Hakkinen, 1987, Strauss and Yesalis, 1991). Στη συνέχεια, το 1996 οι Bhasin και Το(1996) σε μια πολύ προσεκτικά σχεδιασμένη μελέτη, αποδείχθηκε χωρίς αμφιβολία ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη σε υπερφυσιολογικές δόσεις(600 mg in enanthate τεστοστερόνης για 10 εβδομάδες) αυξάνει το μέγεθος και τη δύναμη των μυών και ότι με την άσκηση αυτά τα αποτελέσματα αυξάνονται.

Μεταγενέστερες εργασίες έδειξαν ότι οι αυξήσεις της μάζας χωρίς λίπος, του μεγέθους των μυών και της δύναμης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη δόση και συσχετίζονται με τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό (Bhasin et al. 2001, Woodhouse et al., 2003) (Σημείωση: Η δύναμη είναι η μέγιστη δύναμη που μπορεί να ασκηθεί, για παράδειγμα, το μεγαλύτερο βάρος που μπορεί να απομακρυνθεί σε μια πρέσα ποδιών, σε αντίθεση με την ισχύ, η οποία είναι το προϊόν της δύναμης και της ταχύτητας, που συνήθως μετράται σε βατ, για παράδειγμα, το βάρος που μπορεί να απομακρυνθεί με ταχύτητα, συχνά επανειλημμένα. Αρκετά αγωνίσματα στίβου απαιτούν εκρηκτική ισχύ, η οποία εξαρτάται από τους αθλητές να αναπτύξουν πρώτα μια σταθερή βάση δύναμης). Οι συνέπειες αυτών των επακόλουθων ευρημάτων πρέπει να τονιστούν σε όσους ασχολούνται με το αντιντόπινγκ στον αθλητισμό, καθώς ο κατά προσέγγιση διπλασιασμός των ολικών και ελεύθερων συγκεντρώσεων τεστοστερόνης στον ορό από τις βασικές τιμές σε ευγονάδες άνδρες σε διάστημα 20 εβδομάδων προκάλεσε σημαντική αύξηση της δύναμης (δείτε τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους Bhasin et al. Το(2001), σχετικά με το εβδομαδιαίο σχήμα των 300 mg enanthate τεστοστερόνης). Αν και η τεστοστερόνη του ορού μετρήθηκε 7 μέρες μετά την προηγούμενη ένεση, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τις χαμηλότερες τιμές μετά τη χορήγηση, αυτή η έκθεση σε ανδρογόνα είναι σχετικά μικρή σε σύγκριση με τα ποσά που ορισμένοι



αθλητές χορηγούσαν πριν από περίπου 30 χρόνια, όπως σχολιάζει ο Ράιτ(1980) εκείνη την περίοδο ότι «δεν είναι ασυνήθιστο το επίπεδο δόσης σε αθλητές εθνικού διαμετρήματος να υπερβαίνει το 1 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως με αρκετά μεγάλο αριθμό ατόμων που χρησιμοποιούν δύο έως τέσσερις φορές αυτή την ποσότητα. Πάνω από μια δεκαετία αργότερα, αξίζει να σημειωθεί ότι οι Rogol και Yesalis(1992) «Οι αθλητές αντοχής και σπριντ χρησιμοποιούν δόσεις πιο κοντά σε αυτές που χρησιμοποιούνται ιατρικά για επίπεδα αντικατάστασης» και, επομένως, η έννοια είναι ότι αυτοί οι αθλητές μέχρι εκείνη τη στιγμή είχαν αναγνωρίσει ότι τα μέτρια κέρδη σε δύναμη και δύναμη που προκαλούνται από τα ναρκωτικά μπορεί να είναι το μόνο που απαιτείται για να εξασφαλίσει ένα πλεονέκτημα σε αυτού του είδους τις αθλητικές εκδηλώσεις. Η χρήση μικρότερων δόσεων αναβολικών στεροειδών, ιδιαίτερα εκείνων που έχουν συνταχθεί για καθημερινή χορήγηση (όπως διαδερμικές εφαρμογές τεστοστερόνης σε αντίθεση με τη χορήγηση τεστοστερόνης ενανθική) θα επέτρεπε την ταχεία εξάλειψη ενός στεροειδούς εν αναμονή μιας δοκιμής φαρμάκου. Οι δοκιμές εκτός ανταγωνισμού θα πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτήν τη στρατηγική. Ανεξάρτητα από τα παραπάνω, πρέπει να τονιστεί ότι λόγω της κρυφής χορήγησης αναβολικών στεροειδών στον στίβο για ευνόητους λόγους.



Ο Πίνακας 1 μας παρέχει πληροφορίες για τις τιμές της συγκέντρωσης στο ευρετήριο και στη δραστηριότητα διάφορων ουσιών και βάσει αυτού μπορούμε να κρίνουμε ποιες ουσίες είναι νόμιμες και ποιες παράνομες(και τις νόμιμες ποσότητες) με βάση τον δείκτη WADA=τιμή συγκέντρωσης(ευρετήριο)-τιμή συγκέντρωσης(δραστηριότητα,μυοτροφική και ανδρογόνου)<4 του Παγκόσμιου Οργανισμού Αντι-Ντόπινγκ. Δημοσιεύουμε τον Πίνακα παρακάτω:

**Πίνακας 1**

Στεροειδές	Διαδρομή	Στεροειδέ ς αναφοράς	Δραστηριότητα		Τιμή ευρετηρίο υ
			Μυοτροφι κή	Ανδρογόν ο	
Χλωρομεθύλιο Τ	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	0,5	0,10-0,15	3-5
Methandienone	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	0,60	0,20	3
Οξική μεθενολόνη	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	0,86	0,12	7
Νανδρολόνη decanoate	Par	Τ προπιονικ ό	3,29-4,92	0,41-0,31	12,1-10,6
Norbolethonea	Par	Τ προπιονικ ό	3,44	0,15-0,17	20
Νορεθανδρολό νη	Par	Τ προπιονικ ό	0,77-1,0	0,06-0,38	2-16
Οξανδρολόνη β	Par	17 α-MET	3,22	0,24	13
Οξυμεστερόνη	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	1,34	0,42-0,61	2,2-3,2
Οξυμεθολόνη	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	3,20	0,45	7,1
Stanozolol	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	2,0-3,7	0,33-0,52	6-10,6
Τ	Ταχυδρομε ίο	17 α-MET	0,36	0,28-0,60	0,7-1,3





Ο Πίνακας 2 μας παρέχει πληροφορίες για το στόχο-μέρος του σώματος του αθλητή, μας παρουσιάζει πιθανά ανεπιθύμητα αποτελέσματα για κάθε στόχο και σχολιάζει περαιτέρω τα παραπάνω αποτελέσματα. Δημοσιεύουμε τον Πίνακα παρακάτω:



Πίνακας 2

Στόχος	Ανεπιθύμητο Αποτέλεσμα	Σχόλιο
Οστό	Πρόωρο κλείσιμο της επίφυσης στα παιδιά	Καθυστέρηση της γραμμικής ανάπτυξης
Στήθος	Ατροφία στις γυναίκες. Γυναιομαστία και διευρυμένες θηλές στους άνδρες.	Η γυναιομαστία μπορεί να είναι έντονη και επώδυνη μπορεί να χρειαστεί διορθωτική χειρουργική επέμβαση. Καθώς είναι γνωστό ότι ορισμένα αναβολικά είναι ανθεκτικά στην αρωματισμό, πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλοι μηχανισμοί, μια τέτοια αλλοιωμένη ηπατική λειτουργία προκαλώντας ανισορροπία μεταξύ ανδρογόνων και οιστρογόνων.
Καρδιαγγειακά	Αυξάνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο(αυξημένη LDL, μειωμένη HDL και απολιποπρωτεΐνη-1, αυξημένο αιματοκρίτη(λόγω πολυκυτταραιμίας) και μειωμένο ινωδογόνο πλάσματος. Καρδιακή βλάβη(υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ίνωση και καρδιακή ανεπάρκεια). Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.	Η σχέση μεταξύ μακροχρόνιας χρήσης αναβολικών στεροειδών και καρδιαγγειακών συμβάντων παραμένει προς σαφήνεια, αλλά τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν είναι αρκετά επιτακτικά. Αυτή η επίδραση είναι πιθανώς αναφερόμενη. Η καρδιακή νόσος μπορεί να ενισχυθεί με ταυτόχρονη χρήση αυξητικής ορμόνης ή ινσουλίνης (επίσης κακή χρήση για αναβολικούς σκοπούς).



ΚΝΣ	Αυξημένη λίμπιντο σε άνδρες και γυναίκες, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Υπομανία(λιγότερο σοβαρή μορφή μανίας).	Οι ψυχολογικές επιπτώσεις είναι απρόβλεπτες. Τα αναβολικά στεροειδή εμπλέκονται σε περιπτώσεις βίαιης συμπεριφοράς(«roid rage») συμπεριλαμβανομένων ανθρωποκτονίας.
-----	--	---



Συντομογραφίες: T: τεστοστερόνη, WADA: Παγκόσμιος Οργανισμός Αντι-Ντόпинγκ, MET: μεταγραφικό, ALT: αμινοτρανσφεράση αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CK: κινάση κρεατίνης, GGT: γ-γλουταμική τρανσπεπτιδάση, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας.





## Παράγραφος 1.2: Επίδραση της υπερβολικής δόσης αναβολικών στεροειδών.

Οι υπερφυσιολογικές δόσεις αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών (AAS) έχουν επίδραση στο μεταβολισμό του κολλαγόνου, δίχως να αντικατοπτρίζουν τις μεταβολές στο κολλαγόνο των μυών, των ιστών και των τενόντων. Καρβοξυτερμικό προπεπτίδιο ορού προκολλαγόνου τύπου I (PICP), καρβοξυτελικό προπεπτίδιο τύπου I (ICTP), αμινοτελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου III (PIIINP), υδροξυλυλοπυριδινολίνη ούρων(HP), και λυσυλοπυριδινολίνη ορυκτού(LP), σύμφωνα με έρευνα 17 άντρες έκαναν κατάχρηση των συγκεκριμένων AAS. Οι μετρήσεις έγιναν δύο φορές κατά τη διάρκεια της πρόσληψης AAS και δύο φορές κατά τη διάρκεια της επόμενης περιόδου απόσυρσης. Όταν οι εθελοντές έκαναν στεροειδή, οι συγκεντρώσεις PIIINP στον ορό τους και η αναλογία HP/LP στα ούρα ήταν σημαντικά υψηλότερες και οι συγκεντρώσεις ICTP στον ορό τους ήταν σημαντικά χαμηλότερες απ' ό, τι κατά την περίοδο απόσυρσης( $p < 0.05$ ). Ο ορός PIIINP συσχετίστηκε με τις συνολικές αθροιστικές δόσεις ενέσιμων ενδομυϊκών στεροειδών και το ICTP ορού συσχετίστηκε με τη διάρκεια της περιόδου πρόσληψης στεροειδών( $p < 0.05$ ). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι υψηλές δόσεις AAS μειώνουν την υποβάθμιση και φαίνεται να αυξάνουν τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I. Επιπλέον, προτείνονται υψηλές δόσεις AAS για την ενίσχυση του μεταβολισμού κολλαγόνου των μαλακών ιστών με βάση την αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου τύπου III και την αυξημένη αναλογία HP/LP κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης στεροειδών. Αν και ο συγκεκριμένος ιστός κύκλος λειτουργίας του κολλαγόνου των μαλακών συνδετικών ιστών παραμένει άγνωστος.



## Κεφάλαιο 2°:Επίδραση των αναβολικών στεροειδών στα κόκκαλα.

### Παράγραφος 2.1: Ορμόνες στο Κόκκαλο: Βασική Έρευνα και Πιθανά Θεραπευτικά.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετεμηνόπαυση, η εξαρτημένη από την ηλικία και οι εξαρτώμενες από τις παθήσεις συνθήκες που έχουν ως αποτέλεσμα στη χαμηλή οστική μάζα αναπαρουσιάζονται σημαντικά σε δημόσια τεύχη υγείας. Η σημαντικότητα της οστικής μάζας στην ισορροπία μεταξύ απορρόφησης από το κόκκαλο και σχηματισμού του και επηρεάζεται από τη διαίτα, η σύνθεση του σώματος το επίπεδο δραστηριότητας, και οι δράσεις μεταξύ και ανάμεσα σε μεγάλο αριθμό ορμονών, αναπτυξιακών παραγόντων και κυτοκινών. Πρόσφατη έρευνα έχει δώσει έμφαση στη δημοσίευση περισσότερο ολοκληρωμένης γνώσης της ορμονικής ρύθμισης του κόκκαλου και αναπτύσσει αναβολικά στοιχεία με θεραπευτικό δυναμικό για την απειλή της χαμηλής οστικής μάζας. Το NIDDK στο NIH πρόσφατα επιχορήγησε μια εργασία με τίτλο Αναβολικές Ορμόνες Στο Κόκκαλο:Βασική Έρευνα Και Πιθανά Θεραπευτικά, που έμελλε να διαχωρίσει το πρόσφατο στάδιο της τέχνης της γνώσης των ορμονών, αναπτυξιακών παραγόντων, και κυτοκινών που επηρεάζουν την οστική μάζα, με μερική έμφαση σε εκείνα που μπορούσαν πιθανώς να έχουν έναν ρόλο ως αναβολικά στοιχεία στο κόκκαλο. Αυτή η παρουσίαση παρουσιάζει συνεργασίες που δεν κατέληξαν σε ολοκληρωμένη γνώση σε αυτό το εργαστήριο καθ' όλη τη διάρκεια των εργασιών με μια ανασκόπηση των οπτικών απαιτήσεων για την ανάπτυξη αναβολικών στοιχείων με θεραπευτικό δυναμικό στο κόκκαλο.

Κάθε κόκκαλο προβάλλει μια σκελετική λειτουργία για το σώμα και δρα ως ένα δυναμικό «ρεζερβουάρ» μεταλλικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων ασβεστίου και φωσφόρου. Η λειτουργία του κοκκάλου, η διαδικασία της απορρόφησης και του σχηματισμού(για το κόκκαλο), είναι μια στενά αμφίδρομη διαδικασία, με την ισορροπία δικτύου μεταξύ των 2 κρίσιμων παραμέτρων, τη μάζα του κόκκαλου και το επίπεδο του ορού ασβεστίου. Η ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου απαιτεί την πρόσληψη ενός μεγάλου αριθμού ορμονών, παραγόντων ανάπτυξης και κυτοσινών. Σε αυτό το πλαίσιο, μια αναβολική ουσία είναι μία που μπορεί να αλλάξει την ισορροπία δικτύου στην κατεύθυνση της αύξησης της οστικής μάζας. Επιπροσθέτως, μια αναβολική ουσία μπορεί να αυξήσει την οστική μάζα, αν αλλάξει η κανονιστική ισορροπία προς το σχηματισμό δικτύου από κατασταλτική απορρόφηση. Η μετεμηνόπαυσιακή και η εξαρτώμενη από την ηλικία οστεοπόρωση, με συναφή απώλεια μεταλλικών στοιχείων από το κόκκαλο, με αποτέλεσμα εκτεταμένα προβλήματα υγείας. Συνεπώς, υπάρχει μια μεγάλη ανάγκη να κατανοηθεί πώς



ακριβώς να ρυθμίσουν δίκτυα ομοστατικών ισορροπιών στο κόκκαλο. Μεγάλο μέρος της πρόσφατης γνώσης για την ισορροπία και την ανάπτυξη του κόκκαλου έχει κατασκευαστεί από ουσιαστική παρατηρητικότητα δανεισμένη από ζώα και μελέτες από καλλιέργεια ιστών τόσο καλά όσο από πρόσφατες παρατηρήσεις των επιπτώσεων των μεταλλάξεων στις εξαρτώμενες από το κόκκαλο πρωτεΐνες στη δομή και λειτουργία του κόκκαλου. Για νέα γνώση δανεισμένη από μεταλλάξεις γονιδίων που προκαλούν σκελετικές ανωμαλίες έχει παραχθεί χρήσιμη πληροφορία τόσο αναφορικά με τη φυσιολογική λειτουργία του κόκκαλου, όσο και με τις συνέπειες της ασθένειας σε αυτές τις διαδικασίες. Ακόμα, πολλή γνώση έχει αναπτυχθεί από αποτελέσματα φαινοτύπων από μοντέλα ποντικών μη- ή υπερ-εκφραστικής ορμόνης, είτε από σκοπούμενη διάχυση ενός γονιδίου από ομολογικό ανασυνδυασμό ή από στοχοποιημένη υπερέκφραση σε διαγονιδιακά ζώα. Αναλύοντας το(υς) ρόλο(υς) των ξεχωριστών συστημικών ορμονών, των αναπτυξιακών παραγόντων, και των κυτοσινών στον έλεγχο της λειτουργίας του κόκκαλου, είναι ένα αναγκαίο πρώτο βήμα στον προσδιορισμό των απαραίτητων σταδίων, στα οποία οι θεραπευτικές εμπλοκές με αναβολικές ουσίες που μπορούν να αναπτυχθούν ώστε να επιδράσουν στο σχηματισμό δικτύου κόκκαλων. Με αυτό υπόψη μας, μια NIDDK<sup>1</sup>ενασχόληση με τίτλο Ορμόνες Αναβολικών Στο Κόκκαλο: Βασική Έρευνα και Πιθανή Θεραπεία έλαβε μέρος 1-2 Μαΐου 1995, στο NIH<sup>2</sup>. Ο αρχικός σκοπός της ενασχόλησης ήταν να εστιαστεί σε ορμόνες, αναπτυξιακούς παράγοντες, και κυτοσίνες με αποδεδειγμένη επίδραση αναβολικού στο κόκκαλο. Σταδιακά, έγινε καθαρό ότι ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων αλληλεπιδρούν στο επίπεδο του οστεοβλάστη, οστεοκλάστη, και άλλων κυττάρων, προκειμένου να ρυθμιστεί η ισορροπία δικτύου μεταξύ απορρόφησης και σχηματισμού. Επομένως, η ενασχόληση αυτή ξεκίνησε να εισάγει παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν και στις 2 πλευρές της εξίσωσης ρύθμισης και μπορούσαν να αναγνωριστούν ως δυνητικά εστιακά σημεία για ενασχολήσεις με κατεύθυνση το ίδιο αποτέλεσμα: μειωμένη οστική μάζα.

*PTH/PTH-εξαρτημένη από πεπτιδία(PTHrP)*

Είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια ότι η χρόνια ανύψωση των αποτελεσμάτων της PTH στη διάχυση στο κόκκαλο, όπως η PTH είναι η πιο σημαντική ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου στα κόκκαλα(1). Επιπροσθέτως σε αυτές τις δράσεις διάχυσης, την περιοδική διαχείριση των επιπτώσεων που προκαλεί η PTH αναβολική. Οι επιδράσεις της διάχυσης της PTH είναι καλά τεκμηριωμένες



σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρώιμο υπερπαραθυροειδισμό, στον οποίο η ήπιας μορφής χρόνια υπερασβεστιαμία αντανακλά σταδιακή διάβρωση των μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο ως συνέπεια υπερύψηλων επιπέδων της PTH. Επιπλέον ενδείξεις των επιπτώσεων της διάχυσης της PTH αποκτήθηκαν όταν ένας από τους παράγοντες συνδέθηκε με την υπερασβεστιαμία προερχόμενη από τη μοχθηρία ανακαλύφθηκε ότι είναι η PTHrP, ένα πεπτίδιο με ακολουθιακές και δομικές ομοιότητες με τις N-τερματικές περιοχές της PTH. Παρόλο που η PTH είναι περιορισμένη στην παραγωγή από τον παραθυροειδικό αδένα, δρα αρχικά ως ένας ενδοκρινικός παράγοντας, η PTHrP παράγεται από μια ποικιλία ιστών και κυττάρων ως ένας παρακρινής και/ή αυτοκρινής παράγοντας. Το γονιδιακό νοκ-άουτ του γονιδιακού ανασχηματισμού έχει ξεκινήσει το στάδιο των σημαντικών αναπτύξεων στη γνώση μας για τον πρωτεύοντα ρόλο της PTH/PTHrP σε σκελετική και μη-σκελετική ανάπτυξη ιστών. Παρά την έλλειψη του γονιδίου PTHrP, τα ποντίκια επιβίωσαν μέχρι τη γέννηση, παρόλο που πολυάριθμα ελαττώματα ανάπτυξης συνέβησαν, με σημαντικές μεταβολές στον ενδοχονδρικό σχηματισμό του κόκκαλου. Εκείνα, συμπεριλαμβανομένης της πρόωρης οστεοποίησης των πλευρών και θανάτου κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου. Αντιστρόφως, όταν εκφράστηκε σε διαγονιδιακά ζώα, η PTHrP είχε εμπλοκή στην ανάπτυξη πολυάριθμων άλλων ιστών, συμπεριλαμβανομένων παγκρεατικών «νησιών», όπου αυτοί είχαν μια επίδραση του αναβολικού. Εκείνα τα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη σημασία της PTHrP ως έναν από τους κοινούς παράγοντες δράσης, διαμεσολαβώντας κρίσιμη διαφορετικότητα και λειτουργία του κόκκαλου και άλλων ιστών. Μια σημαντική επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι ο θεωρούμενος ρόλος των PTH και PTHrP ως αναβολικών ουσιών στο κόκκαλο.

Παρόλο που εμφανίζεται ότι η PTH και PTHrP έχουν διακριτούς ρόλους στη ρύθμιση της ομοιόστασης ασβεστίου, οι δράσεις τους συγκλίνουν σε ένα κοινό PTH/PTHrP αισθητήριο νεύρο. Αυτό το μέλος της 7-διμεμβρανικής G-πρωτεΐνης-ζευγαρώματος οικογένειας αισθητηρίου νεύρου διαμέσου δύο σημαντικών μονοπατιών μεταγωγής ζευγαρωμένων διαμέσου αυξημένης cAMP παραγωγής και/ή διέγερσης της φωσφολιπάσης C. Ο μηχανισμός της αναβολικής δράσης της PTH και των σημαντικών από τα εμπλεκόμενα μονοπάτια μεταγωγής δεν είναι γνωστός. Παρ' όλα αυτά, η ρύθμιση του PTH/PTHrP αισθητηρίου νεύρου γίνεται ένα σημείο, στο οποίο μπορούμε να ελέγξουμε τη λειτουργία του κόκκαλου. Η ποσότητα του αισθητηρίου νεύρου στον οστεοβλάστη είναι κρίσιμη στην ικανότητα του κυττάρου στην PTH και/ή την PTHrP. Στην κυτταρική γραμμή οστεοσαρκώματος ROS 17/2.8, ένας αριθμός παραγόντων μεταρρύθμισης των





επιπέδων των PTH/PTHrP στο αισθητήριο νεύρο, συμπεριλαμβανομένων γλυκοκορτικοειδών και μεταφορικών παραγόντων ανάπτυξης-β1(TGFβ<sub>1</sub>). Αυτές οι επιδράσεις εμφανίζονται να είναι στο επίπεδο της μεταγραφής γονιδίου. Οι μεταλλάξεις του PTH/PTHrP αισθητηρίου νεύρου στον άνθρωπο στην τύπου Jansen μεταφυσική χονδροδυσπλασία, μια μορφή του νανισμού των άκρων. Σε αυτή τη σπάνια διαταραχή, οι ασθενείς έχουν υποασβεσταιμία και υποφωσφαταιμία, με φυσιολογικά ή μη-φυσιολογικά επίπεδα ορού αίματος των PTH και PTHrP. Η μετάλλαξη προκαλεί μια χρόνια δραστηριοποίηση του αισθητηρίου νεύρου, ως αποτέλεσμα ενός κέρδους στη λειτουργία, επισημαίνοντας το κύτταρο σταθερά διαμέσου αυξημένης παραγωγής cAMP. Οι επιπτώσεις είναι φανερές στο κόκκαλο και το νεφρό, καίρια όργανα της δράσης της PTH.

Αναμεταξύ των αρκετών θεωρούμενων ορμονικών αναβολικών ουσιών για το κόκκαλο μόνο περιοδικής διαχείρισης της PTH έχει επιδειχθεί αποτελεσματικά. Σε μια πρόσφατη χαμηλής κλίμακας κλινική δοκιμή, η περιοδική PTH παρουσίασε απώλεια κόκκαλου σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδομετρίωση απειλούμενες από γοναδοτροπίνη απελευθερώνοντας ανάλογα με τη γνώση της οστεοπενίας.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των φυσιολογικών επιπέδων της PTH/PTHrP και του κοινού αισθητηρίου νεύρου στον ομοιοστατικό έλεγχο των επιπέδων ορού αίματος ασβεστίου και της πυκνότητας μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο είναι ουσιώδης στη μακροπρόθεσμη συντήρηση της δομής και λειτουργίας του κόκκαλου. Η αναστάτωση σε αυτή τη φυσιολογική ισορροπία, είτε κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης είτε ως ενήλικας, μπορεί να έχει βαθιές επιπτώσεις στη σκελετική υγεία(και των άλλων ιστών). Ξεκάθαρα, περισσότερη έρευνα απαιτείται για τον προσδιορισμό του(ων) πρώιμου(ων) μηχανισμού(ών) της δράσης της PTH/PTHrP αποσπώντας τις επιδράσεις του αναβολικού στο κόκκαλο. Μια γνώση του πότε, πού και πώς πρέπει να εμπλακούμε μόλις αρχίσουμε να αναπτύσσουμε μια καλύτερη γνώση της(ων) πιθανής(ών) θεραπευτικής(ών) χρήσης(ων) των PTH, PTHrP, και των κατάλληλων αναλόγων.

#### *Βιταμίνη D*

Η βιταμίνη D (1,25-διυδροφυβιταμίνη D<sub>3</sub>), ένα μέλος του στεροειδούς/θυροειδούς/ρετινοεριδούς υπεργενούς οικογένειας ορμονών, είναι η



ορμόνη-κλειδί που ρυθμίζει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Επιπροσθέτως σε αυτό το ρόλο για τη βιταμίνη D αναφορικά με την απορρόφηση ασβεστίου, έχει άμεσες επιπτώσεις στα κύτταρα στο κόκκαλο. Σε δοκιμές μικρής κλίμακας, η διαχείριση της βιταμίνης D και των συμπληρωμάτων διατροφής σε ασβέστιο αύξησε την πυκνότητα των μεταλλικών στοιχείων στο γυναικείο λαιμό των πιο μεγάλης ηλικίας μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σε άλλες μελέτες, η βιταμίνη D από μόνη της μείωσε το εύρος σπονδυλικού κατάγματος σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια οστεοπόρωση. Παρά τα τόσο υποσχόμενα κλινικά δεδομένα, ο κίνδυνος της υπερασβεσταιμίας και της έλλειψης γνώσης του(ων) ακριβούς(ών) μηχανισμού(ών) δράσης της βιταμίνης D έχουν περιορίσει τις θεωρούμενες αναβολικές χρήσεις αυτής της ορμόνης. Η βιταμίνη D είναι ο πρώιμος παράγοντας διάχυσης στο κόκκαλο λόγω της ικανότητάς της να τονίζει τη διαφορετικότητα μη διαφορετικών πρόδρομων ουσιών στα κύτταρα του κόκκαλου. Η βιταμίνη D έχει επιπτώσεις στον οστεοβλάστη, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της έκφρασης των υπερκυτταρικών πρωτεϊνών, όπως της οστεοκαλσίνης. Ο μοριακός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D υποτίθεται ότι είναι διαμέσου της δεσμευτικής ορμόνης στο αισθητήριο νεύρο, καθοδηγώντας τον ετεροδιαχωρισμό του με άλλους «παράγοντες αξεσουάρ», ιδιαίτερα των μελών της ρετινοειδούς υπο-οικογένειας. Δεσμευτικοί ετεροδιαχωριστές της VDR και ενός ρετινοειδούς αισθητηρίου νεύρου (RXR) σε ειδικές ακολουθίες ομοφωνίας στις υποστηρικτικές λειτουργίες της βιταμίνης D-εξαρτημένης από τα γονίδια που ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση σε κύτταρα-στόχους. Η μελέτη ανθρώπινων παθήσεων όπως η βιταμίνη D-εξαρτημένη από τις ραχίτιδες έχει προάγει νέες οπτικές γωνίες, δηλώνοντας ότι η μετάλλαξη της βιταμίνης D στο αισθητήριο νεύρο προκαλεί αντίσταση στη βιταμίνη D. Είναι σε εξέλιξη η δουλειά για σχεδιασμό και δοκιμή των αναλόγων της βιταμίνης D που μπορούν να προβάλλουν πιθανές θεραπείες αυξάνοντας το σχηματισμό του κόκκαλου δίχως συνακόλουθα μείωση των επιπέδων του ορού αίματος ασβεστίου.

#### *Ανδρογενή*

Παρά τον κεντρικό ρόλο της έλλειψης οιστρογόνων( $E_2$ ) στην απώλεια στο κόκκαλο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει λάβει ευρεία προσοχή, ο ρόλος των αναβολικών στεροειδών δεν είναι καλά προσδιορισμένος. Τα ανδρογενή έχουν χρησιμοποιηθεί (και καταχραστεί) για τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος, συμπεριλαμβανομένης μυϊκής μάζας. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας στα αγόρια, η διαχείριση των ανδρογόνων επιταχύνει τη συσσώρευση



ασβεστίου στο κόκκαλο, με σταθερά βελτιστοποιημένη μεταλλικότητα, και στους μεγαλύτερης ηλικίας ή υπογονιδιακούς άντρες, η διαχείριση των ανδρογενών έχει μια θετική επίδραση στην οστική μάζα. Οι επιπτώσεις των ανδρογενών στη σύνθεση του σώματος πιθανό να προκαλέσει έμμεσες επιπτώσεις στη σκελετική υγεία μέσω μείωσης στην άπαχη μάζα σώματος ή έμμεσες επιπτώσεις στο κόκκαλο. Πράγματι, τα ανθρώπινα οστεοβλαστοειδή κύτταρα εκφράζουν ενδογενή αισθητήρια νεύρα και απαντούν σε επινεφρίδια ανδρογενή, όπως το θειικό άλας αφυδροεπιανδροστερόνης με αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση με μια διέγερση του σχηματισμού κόκκαλου. Τα αναβολικά στεροειδή ξαναπαρουσιάζουν μια πιθανή περιοχή μελλοντικής έρευνας, παρά τη χρήση τους, η οποία είχε παρεμποδιστεί από την απουσία οριστικής γνώσης αναφορικά με τις επιδράσεις τους στο κόκκαλο και την ανησυχία αναφορικά με σημαντικές και ανεπιθύμητες παρενέργειες σε άλλους ιστούς. Η ανάπτυξη των αναλόγων, στα οποία μπορούμε να αξιοποιήσουμε τις θετικές επιδράσεις των ανδρογόνων στο κόκκαλο, χωρίς να εκφράσουμε λιγότερη επιθυμία για γνώση δευτερευουσών συνεπειών.

#### *E<sub>2</sub>/προγεστερόνη*

Ο ρόλος των στεροειδών φύλου στον προσδιορισμό της πυκνότητας μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο είναι καλά προσδιορισμένος, με την απώλεια κυκλικών ορμονών στην εμμηνόπαυση, με αποτέλεσμα σε γρήγορη και σημαντική απώλεια μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο. Η γνώση μας για το ρόλο των στεροειδών στη βιολογία του κόκκαλου έχει βελτιστοποιηθεί μετά την ανακάλυψη των συναρτησιακών αισθητηρίων νεύρων E<sub>2</sub> και P σε οστεοβλάστες και οστεοκλαστές. Πράγματι, η παρουσίαση των E<sub>2</sub> αισθητηρίων νεύρων (ER) τόσο σε οστεοβλάστες, όσο και σε οστεοκλαστές έχει γεμίσει κερδοσκοπία στις πιθανές επιπτώσεις της E<sub>2</sub>. Παρά το ότι η E<sub>2</sub> εμφανίζεται να δρα σε οστεοκλαστοειδή κύτταρα να αναστείλλουν την απορρόφηση από το κόκκαλο, μεγαλύτερη προσοχή έχει εστιαστεί στο ρόλο της E<sub>2</sub> στη ρύθμιση της συμπεριφοράς του οστεοβλάστη. Η E<sub>2</sub> έχει μια αντιαπορροφητική επίδραση στους οστεοκλαστές και αλλοιώνει της απελευθέρωση κυτοκινών από οστεοβλάστες και/ή μονοπυρηνικά κύτταρα εμπλεκόμενα σε επαναμοντελοποίηση. Οι κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1 ή η IL-6, οι οποίοι συλλέγουν οστεοκλαστές, καταστέλλονται, όπου είναι πιθανοί παράγοντες ανάπτυξης αναβολικού, όπως η ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας I (IGF-I) και η TGFβ, οι οποίοι είναι ενισχυμένοι με την E<sub>2</sub>. Η E<sub>2</sub> επίσης έχει εμπλακεί ως ορμόνη υπεύθυνη για την αύξηση των επιπέδων των οριακών ECM



αναπτυξιακών παραγόντων. Πράγματι, ο ρόλος της ECM στην κυτταρική προσκόλληση και διαφοροποίηση είναι μια περιοχή πιθανώς σημαντικότητας στη ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου. Ένα ιδιαίτερο παράδειγμα στην επίδειξη ότι η PTH προκαλεί την παραγωγή φιβρονεκτίνης (FN) στους οστεοβλάστες. Η FN είναι ένα στοιχείο-κλειδί της πιθανώς σημαντικής ECM στην πρόσληψη, διαφορετικότητα και μεταγενέστερη λειτουργία των προ-οστεοβλαστών. Η έλλειψη της  $E_2$  επίσης παρεμβαίνει με την παραγωγή FN, με την απουσία της  $E_2$  αυξάνοντας τις επιπτώσεις της PTH στην παραγωγή FN. Έτσι, η αλληλεπίδραση μεταξύ της  $E_2$  και άλλων ορμονών πιθανώς παίζουν έναν σπουδαίο ρόλο στον προσδιορισμό του δικτύου επίδραση της ορμονικής δράσης στη λειτουργία του κόκκαλου. Ξεκάθαρα ο ρόλος(οι) των στεροειδών ορμονών δρουν άμεσα και/ή έμμεσα με περισσότερες απαιτήσεις στο κόκκαλο στην προσπάθεια να επιτύχουμε μια μηχανιστική γνώση.

Η πρόσφατη χρήση των μεθοδολογιών του γονιδιακού νοκ-άουτ έχει επιφέρει ως αποτέλεσμα σε έναν ποντικό χωρίς κανένα αλληλόμορφο για την ER. Επιζών απόγονος προέβαλε ένα μοναδικό μοντέλο στην προσπάθεια να επενδύσει για τις επιπτώσεις της απουσίας της ER στην ανάπτυξη του κόκκαλου. Ίσως εξίσου σημαντικό έχει υπάρξει η ανακάλυψη μιας ανθρώπινης μετάλλαξης στην ER με αποτέλεσμα σε έναν άντρα με αντίσταση στην  $E_2$ . Αρχική μελέτη έχει εξαγάγει ότι η πιο επιθετική σκελετική επίπτωση ήταν η οστεοπενία και ένα λάθος του κλεισίματος των επιφύσεων, διαδραματίζοντας έναν ρόλο για το μεταβολισμό της  $E_2$  και στα 2 φύλα. Η διαχείριση της  $E_2$  δεν ήταν αποτελεσματική σε αυτή την ιδιαίτερη, συνυπολογίζοντας την αντίσταση της  $E_2$ . Επιπροσθέτως, ένας άντρας με μια μετάλλαξη που προκαλεί μια έλλειψη σε αρωματάση, ένα ένζυμο που μετατρέπει ανδρογόνα σε  $E_2$ , επίσης είχε μαρκάρει την οστεοπενία και την αποτυχία του κλεισίματος της επίφυσης. Επίσης, εκείνα τα δεδομένα προτείνουν μια μετατροπή στο ρόλο της  $E_2$  στη ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου τόσο στους άντρες, όσο και στις γυναίκες.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η διαχείριση της  $E_2$  σε μια θεραπευτική αγωγή ορμονικής μετατροπής παρουσιάζει την απώλεια μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο. Ωστόσο, επιπροσθέτως στις επιπτώσεις στη λειτουργία του κόκκαλου, η  $E_2$  έχει επιπτώσεις στην ποικιλία των άλλων ιστών, συμπεριλαμβανομένων του στήθους και της μήτρας. Η χρήση της  $E_2$  απομονωμένα σε μια θεραπευτική αγωγή ορμονικής μετατροπής να μειώσουν το ποσοστό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία έχει αποδειχθεί ότι είναι από τη μικρή, αλλά πραγματική μείωση στον κίνδυνο ανάπτυξης όγκων στο στήθος και





τη μήτρα, τώρα με πρόσθεση προγεστινών στις εκείνες μερικώς αντισταθμιζόμενες συνέπειες. Ως P αισθητήρια νεύρα επίσης παρουσιάζονται σε κύτταρα του κόκκαλου, είναι πιθανό ότι τα P θα μπορούσαν να έχουν άμεσες επιπτώσεις στο κόκκαλο. Οι επιπτώσεις των P στο μοριακό επίπεδο είναι περίπλοκες από την πρόσφατη επίδειξη ότι 2 ισόμορφα των PR εξάγουν, έναν πλήρους μήκους B σχηματισμό και έναν κολοβό A σχηματισμό, καθένα με ειδικές δράσεις κυττάρων και υποστηρικτών. Επιπλέον αυτού έχει μεσαιές επιπτώσεις για την αντιορμονική θεραπεία καθοδηγούμενη από PR καλοήθεις όγκους του στήθους, οι αντίστοιχες συνέπειες στα κύτταρα του κόκκαλου είναι εξ' ολοκλήρου άγνωστες. Μια υποσχόμενη προσέγγιση στη δοκιμή θετικού αισθητηρίου νεύρου στον καρκίνο του στήθους έχει υπάρξει η χρήση της αντιορμονικής θεραπείας. Η ταμοξιφένη (TAM) είναι μια αντι-E<sub>2</sub> στο στήθος, με μερικώς αγωνιστικές επιπτώσεις στο κόκκαλο, αλλά μπορεί επίσης να είναι ένας μερικός αγωνιστής στη μήτρα. Προκαταρκτικά δεδομένα στα E<sub>2</sub>-ειδή ανάλογα, όπως η ραλοξιφένη, ένας βενζιοφαινικός παράγοντας που οδηγεί στο ER, έχουν αποδειχτεί ως θετικές επιδράσεις στο κόκκαλο, δίχως επιπτώσεις στη μήτρα. Ξεκάθαρα, περισσότερη έρευνα πρέπει να αναπτυχθεί αναφορικά με τα ανάλογα που εκφράζουν της αγωνιστικής επίδρασης της E<sub>2</sub> στο κόκκαλο, αλλά παίζουν το ρόλο ανταγωνιστών σε άλλους ιστούς.

#### *GH/IGF*

Παρόλο που η GH έχει γενικές αναβολικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στο κόκκαλο, ερωτήματα προκύπτουν αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της και τον τρόπο δράσης της και το πώς αυτά τα δύο έχουν περιορίσει την περιττή δράση τους. Η GH τονώνει την παραγωγή από το ήπαρ της IGF-I, με IGFs επίσης να παράγονται τοπικά σε ποικιλία ιστών, συμπεριλαμβανομένου κόκκαλου, απομονωμένα ή κάτω από τον έλεγχο άλλων ορμονών. Η IGF-I απελευθερωμένη από το συκώτι σε απάντηση στις κυκλοφορίες της GH ως μέρος ενός μεγαλύτερου συμπλόκου, που αποτελείται από IGF-I, IGF-II, IGF-δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBP) και μια ασταθή σε οξεία υποενοότητα. Για να συνοψίσουμε, έξι IGFBP's έχουν κλωνοποιηθεί, καθεμιά για το δικό της δεσμευτικό IGF σε στάδια που διακρίνουν από αυτά στην επιφάνεια των κυττάρων των αισθητηρίων νεύρων. Οι ειδικές πρωτεάσες για τους ιστούς αναβαθμίζουν δεσμευτικές πρωτεΐνες, επιδρώντας έτσι στην ολική ικανότητα σε τοπικά στάδια. Η παραγωγή της IGF-I από οστεοβλάστες έχει οδηγήσει στην κερδοσκοπία ότι η IGF-I έχει τόσο συστημικές, όσο και αυτοκρινείς δράσεις στο κόκκαλο. Οι επιδράσεις της IGF-I στο κόκκαλο είναι αναβολικές, τονωσης



επιμήκους ανάπτυξης και πιθανότητα μάζας οστού. Η σημαντικότητα της IGF-I στη φυσιολογική συνεχώς αναπτυσσόμενη λειτουργία του κόκκαλου έχει δηλωθεί αναφορικά με τεχνικές γονιδιακού νοκ-άουτ. Ομόζυγα ποντίκια για κανένα από τα IGF-I αλληλόμορφα είναι μικρά και πεθαίνουν στη γέννηση. Η πιο σημαντική διαφορά σε εκείνα τα ποντίκια είναι στη μυϊκή μάζα, παρόλο που η ασβεστοποίηση στα κόκκαλα είναι μειωμένη, προτείνοντας ένα ελάττωμα στη διαδρομή της οστεοποίησης.

Η IGF-I αλληλεπιδρά με άλλες οστεοδραστικές ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων PTH και E<sub>2</sub>, με τον αυξάνοντα σχηματισμό της σύνθεσης της IGF-I, ίσως λογαριάζοντας για κάποιες από τις αναβολικές επιδράσεις της PTH στο κόκκαλο. Η ικανότητα των κυττάρων στο κόκκαλο να ανταποκριθούν σε μια ποικιλία σημαντικών μορίων αυξάνοντας την παραγωγή της IGF προτείνει ότι η μετατροπή ενός αριθμού ανεξάρτητων σημάτων δηλώνει το επίπεδο του ουσίας που επιδρά-κλειδί. Έτσι, η οστεογενική πρωτεΐνη-1 [επίσης γνωστή ως μορφογενετική πρωτεΐνη-7 στο κόκκαλο(BMP-7)] και BMP-2, και οι δύο μέλη της TGFβ υπερικογένειας, επίσης μειώνει την παραγωγή της IGF-II και επιλεγμένων IGFBPs. Αυτή η επίδραση ίσως εμπλέξει την PTH τόσο καλά, όσο οι BMPs αυξάνουν τη δέσμευση PTH στο κόκκαλο του κάθε κυττάρου αισθητηρίου νεύρου, με αποτέλεσμα μειωμένη κυτταρική δραστηριότητα στο κόκκαλο. Προσταγλανδίνες (π.χ. PGE<sub>2</sub>) αναβαθμίζουν τη ρύθμιση της μεταγραφής του IGF-I γονιδίου σε οστεοβλαστοειδή κύτταρα. Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης της IGF-I είναι πολύπλοκη, με αρκετά στοιχεία προς μεταγραφή αντιλαμβανόμενα σε κύτταρα αντίδρασης θεωρούμενων αρχικών σταδίων για μεταγραφή, ίσως το αποτέλεσμα διαφορετικών σημάτων που αλληλεπιδρούν με διαφορετικές περιοχές του IGF-I αισθητηρίου νεύρου.

Τα IGFs πρώιμα επιδρούν στη διαφορετική λειτουργία του οστεοβλάστη με τις πιο καινοτόμες μητρογονιδιακές επιπτώσεις. In vitro συσκευασμένα πειράματα έχουν προτείνει ότι οι IGFs επίσης τονώνουν την απορρόφηση, αυξάνοντας την απορρόφηση από τους οστοκλαστές. Σε ενίσχυση του ελέγχου του επιπέδου του ρόλου της γονιδιακής έκφρασης των IGFBPs και IGF αισθητηρίων νεύρων πρέπει να συνειδητοποιηθούν. Υπάρχουν δύο κυτταρικές επιφάνειες αισθητηρίων νεύρων: η τύπου I, η υπεύθυνη για την πρόσληψη της ινσουλίνης από το αισθητήριο νεύρο, ένα μέλος της υπερικογένειας της τυροσίνης κινάσης του αισθητηρίου νεύρου, και η τύπου II μαννόζη-6-φωσφάτη αισθητηρίου νεύρου. Οι IGF-I και IGF-II εμφανίζονται στο σήμα της αναβολικής τους δραστηριότητας, και το δεσμεύουν, διαμέσου του αισθητηρίου νεύρου τύπου I.



Οι IGFbps εξουσιάζουν την ικανότητα IGF ιστού, τοπικά και συστηματικά. Η IGFbp-3 είναι η πρώτου σταδίου δεσμευτική πρωτεΐνη στον ορό αίματος και είναι ένας σηματοδότης της δράσης της GH, όπως η σύνθεσή της από το συκώτι είναι ευαίσθητη στην GH. Άλλες IGFbps, όπως οι IGFbp-4 και IGFbp-5, ίσως ρυθμίζουν τη λειτουργία της IGF στο επίπεδο του κόκκαλου. Στο επίπεδο ιστού, στοιχεία της ECM, συμπεριλαμβανομένων γλυκοσαμινογλυκανών, διαδραματίζουν έναν ρόλο στην ικανότητα των IGFs. Την απελευθέρωση των IGFs από τις IGFbps και της ECM είναι διαμέσου μιας οικογένειας πρωτεασών δείχνει να υποβιβάζουν οι IGFbps, απελευθερώνοντας τον παράγοντα ανάπτυξης και έτσι αυξάνοντας αμέσως την ικανότητα των ιστών. Η σταθερότητα και η εκλεκτικότητα ίσως εξουσιάζεται από την ECM, η οποία σε μερικά παραδείγματα αναφέρει ένα στάδιο προστασίας μέσω πρωτεόλυσης από τις IGFbps. Επιπροσθέτως, η ρύθμιση των IGFbps είναι ρυθμισμένη από τους IGFs και άλλους παράγοντες ανάπτυξης. Εκείνα τα αποκαλυπτικά πειραματικά δεδομένα έχουν «σερβιριστεί» ως το εστιακό σημείο για το σχεδιασμό μελετών με σκοπό να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα των IGFs για χρήση σε ανθρώπους με ασθένεια. Η διαχείριση της IGF-I σε ασθενείς με αντίσταση στην GH λόγω μιας μετάλλαξης στο GH αισθητήριο νεύρο έχει ως αποτέλεσμα στη μειωμένη άπαχη μάζα σώματος και στα μεταλλικά στοιχεία στο κόκκαλο. Βραχυπρόθεσμη απειλή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με IGF-I καταλήγει στο συμπέρασμα της αυξημένης λειτουργίας του κόκκαλου. Επιπρόσθετες δοκιμές απαιτούνται προκειμένου να δημοσιεύσουμε έναν πιθανό ρόλο για τα IGFs ως θεραπευτικών μέσων ενάντια στην απειλή της χαμηλής οστικής μάζας. Η ικανότητα των IGFs να ρυθμίσουν τη λειτουργία του κόκκαλου και να προκαλέσουν μια αναβολική επίδραση δικτύου στο κόκκαλο είναι εξουσιασμένη από ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων σε κύτταρα και ιστούς, συμπεριλαμβανομένων δράσεων αναφορικά με άλλους αναπτυξιακούς παράγοντες, συστημικές ορμόνες, ECM και IGFs. Αν οι IGFs ήταν για να χρησιμοποιηθούν ως συστημικά θεραπευτικά μέσα σε διαταραχές του μεταβολισμού στο κόκκαλο, ανησυχίες σχετικά με την προφανή διαδρομή της διαχείρισης και πιθανών επιδράσεων πλευράς πρέπει να απαντηθεί.

#### *Άλλοι αναπτυξιακοί παράγοντες*

Η ποικιλία απαντήσεων σκελετικών κυττάρων σε συστημικούς και τοπικούς παράγοντες είναι τώρα περισσότερο εμφανής σε σύγκριση με την εποχή που αρχίσαμε να αναλογιζόμαστε(ως ανθρωπότητα) την(ις) επίδραση(άσεις) των



αναπτυξιακών παραγόντων στο κόκκαλο. Ένα πρώτο παράδειγμα είναι η ομάδα BMP. Αυτή η μεγάλη οικογένεια αναπτυξιακών παραγόντων, η οποία δρα διαμέσου της σερίνης/θρεονίνης κινάσης αισθητηρίων νεύρων, ρυθμίζει πολυάριθμες κυτταρικές λειτουργίες, τόσο στην ηλικία της ανάπτυξης, όσο και στην ενήλικη ηλικία. Παρόλο που κάποιοι αναπτυξιακοί παράγοντες, όπως ο παράγοντας-α της νέκρωσης όγκου, εμφανίζονται να έχουν επιδράσεις στην απορρόφηση από το κόκκαλο, άλλοι, συμπεριλαμβανομένου του TGFβ, έχουν αναβολικές επιπτώσεις, αλληλεπιδρώντας συχνά με τα προκαλούμενα σήματα από άλλους συστημικούς και τοπικούς παράγοντες. Πρόσφατες πρόοδοι στη γνώση μας της δομής και της λειτουργίας των αισθητηρίων νεύρων για την υπεροικογένεια TGFβ με ανακάλυψη ενός μοντέλου δύο υποενοτήτων, με δεσμευτικό συνδέτη στο αισθητήριο νεύρο τύπου I με αποτέλεσμα στην πρόσληψη και σερίνης/θρεονίνης φωσφορυλίωσης του αισθητηρίου νεύρου τύπου II. Αναμεταξύ των γεγονότων του κατάντη-κλειδί είναι η τόνωση από μια  $\alpha 2(I)$  κολλαγόνου γονιδιακή έκφραση, η οποία είναι σημαντική σε μια ποικιλία ιστών και κρίσιμη στη λειτουργία του κόκκαλου. Η TGFβ επίσης ίσως ρυθμίζει τη διαφορετικότητα των πρόδρομων ουσιών σε ώριμους οστεοβλάστες. Μηχανικό φορτίο, το οποίο είναι σημαντικό στην οριζόντια σκελετική ανάπτυξη, αυξάνει τα επίπεδα της TGFβ στους ιστούς. Η TGFβ είναι παρούσα σε έναν λανθάνων σχηματισμό, με πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων δεσμευτικών σε στοιχεία της ECM, ρυθμίζοντας αυτή την αφάνεια. Αυξημένο μηχανικό φορτίο ίσως δραστηριοποιήσει τον λανθάνων σχηματισμό της TGFβ.

Μεταλλάξεις στο ποντίκι δίνουν μια ώθηση σε μια κατάσταση γνωστή ως σύνδρομο του μικρού αυτιού. Η BMP-5 φαίνεται να παράγει το σύνδρομο του μικρού αυτιού, η οποία όταν εφαρμοστεί σε ποντίκια εξάγει ως έκφραση το μικρό αυτί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα έναν φαινότυπο που περιλαμβάνει έναν αριθμό αλληλεπιδράσεων, εμπλέκοντας μερικές που αναπτύσσονται τόσο νωρίς, όσο και αργά, στον σκελετικό σχηματισμό. Οι BMPs και TGFβ παίζουν ρόλους-κλειδί στην ανάπτυξη του σκελετού, καθώς και στη συντήρηση και αποκατάστασή του. Γνωρίζοντας ότι ο ακριβής μοριακός μηχανισμός της δράσης είναι ουσιώδης να συνειδητοποιήσουμε τις πιθανές χρήσεις τους για την αποκατάσταση και την απειλή ασθένειας στο κόκκαλο, συμπεριλαμβανομένης οστεοπόρωσης.

Αναπτυξιακοί παράγοντες φιμπροβλαστών είναι μέλη μιας μεγάλης οικογένειας δεσμευτικών παραγόντων ηπαρίνης με δράσεις σε έναν αριθμό ιστών. Υπάρχουν τέσσερα FGF αισθητήρια νεύρα, μέλη της υπεροικογένειας της πρωτεΐνης τυροσίνη κινάση στα αισθητήρια νεύρα. Μελετήθηκαν αυθεντικά για





το ρόλο τους στην αγγειογένεση, είναι τώρα καθαρό ότι οι FGFs εμπλέκονται στην ανάπτυξη των νευρώνων, την επούλωση των πληγών και στη χονδρογένεση. Μια σειρά ανθρώπινων μεταλλάξεων στα αισθητήρια νεύρα για την FGF έχουν ανακαλυφθεί μερικώς για τον προσδιορισμό των ρόλων που έπαιζαν από τις FGFs στη σκελετική ανάπτυξη. Μεταλλάξεις στη FGFR3 προκαλούν αχονδροπλασία, την πιο κοινή μορφή του κληρονομημένου νανισμού, και γονιδιακές μεταλλάξεις στη FGFR2 προκαλούν το σύνδρομο του Κρουζόν, χαρακτηρισμένο από πρόωρη αντίδραση των κόκκαλων του κρανίου. Η διαχείριση της βασικής FGF από μινιοσωμωτικές αντλίες κοντά στην κνημιαία πλάκα ανάπτυξης τονώθηκε στην ανάπτυξη του μακριού κόκκαλου και στην αγγειογένεση, προτείνοντας την κατάλληλη για θεραπευτική χρήση. Περαιτέρω έρευνα προσδιορισμού των μηχανισμών της δράσης των αναπτυξιακών παραγόντων ίσως μας επιτρέψουν να αξιοποιήσουμε εκείνες τις λειτουργίες που συνδέονται με τις αναβολικές επιδράσεις στο κόκκαλο.

#### *Κυτοκίνες*

Οι πρόδρομες ουσίες των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών παρουσιάζονται ως συγγενώς μη διαφορετικά στελέχη κυττάρων αιμοποιητικής και μεσεγχυματικής καταγωγής, αντίστοιχα. Συνεπώς, στοιχεία που ρυθμίζουν την πρόσληψη, αλλαγή θέσης και/ή τη διαφορετικότητα εκείνων των στελεχών κυττάρων μπορούν να έχουν έναν ρόλο στην επίδραση της ισορροπίας μεταξύ σχηματισμού και απορρόφησης. Οι κυτοκίνες αναπαρουσιάζουν μια ομάδα τέτοιων παραγόντων. Συμπεριλαμβανόμενα είναι τα ILs, ειδικά το IL-1, IL-4, IL-6 και IL-11, τα οποία έχουν εμπλακεί στη λειτουργία του κόκκαλου. Οι IL-11 και IL-6, παράγονται από οστεοβλάστες. Η IL-6 είναι υπέρ-ρυθμιστής στην έλλειψη της E<sub>2</sub> και ίσως είναι υπεύθυνη για την ενισχυμένη απορρόφηση της E<sub>2</sub> στο στάδιο της έλλειψης. Υπερπαραγωγή της IL-4 σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα την οστεοπόρωση λόγω μείωσης της δραστηριότητας των οστεοβλαστών. Η διαχείριση ενός ανταγωνιστή στο IL-1 αισθητήριο νεύρο σε ωθηκεκτομές αρουραίων μειώνει την απώλεια του κόκκαλου μέσω της μείωσης της απορρόφησης, της εξαρτημένης από τους οστεοκλαστές, από το κόκκαλο. Ένα πιθανό κοινό σημείο της σύγκλισης για εκείνες της κυτοκίνες ίσως να είναι η σημαδιακή μηχανή μετάφρασης, η οποία λειτουργεί διαμέσου μιας κοινής



κλάσης αισθητηρίων νεύρων. Η κυτοκίνη(ή ερυθροποιητίνη) του αισθητηρίου νεύρου έχει έναν διακυτταρικό δεσμευτικό συνδέτη τομέα, αλλά όχι εμφανούς διακυτταρικής μηχανής σήματος μετάφρασης. Μάλλον, το αισθητήριο νεύρο είναι στενό όριο σε μια γλυκοπρωτεΐνη μεγέθους ~ 130kDa, γνωστή ως gp130, και είναι αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζεται να είναι ουσιώδης για μετάφραση σήματος διαμέσου των αισθητηρίων νεύρων από κυτοκίνες σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων οστεοκλαστών. Αυτό είναι το πολύπλοκο αισθητήριο νεύρο που είναι υπέρ-λειτουργικό στην έλλειψη της E<sub>2</sub>. Η επικοινωνία μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών είναι σημαντική στον προσδιορισμό του ζευγαρώματος ή του μη ζευγαρώματος του σχηματισμού και της απορρόφησης, υποθάλλπτεται στυχομυθία από επίπεδα και συγχρονισμό του πώς η απελευθέρωση των IL μπορεί να είναι ένας σημαντικός σύνδεσμος ρύθμισης. Αυτό ίσως είναι η περίπτωση με το IL-11, το οποίο είναι απελευθερωμένο από τους οστεοβλάστες και τονώνει την οστεοκλαστογένεση. Μια σημαντική περιοχή για πιθανή φαρμακολογική εμπλοκή μπορεί να είναι προκειμένου να διατηρηθεί η ισορροπία μεταξύ οστεοκλαστογένεσης και οστεοβλαστογένεσης για χάρη του δικτύου σχηματισμού στο κόκκαλο.

Ο τονωτικός κολόνας παράγοντας-1 (CSF-1) έχει μια σημαντική επίδραση στο κόκκαλο, και αναστάτωση στο CSF-1 γονίδιο έχει ως αποτέλεσμα την οστεοπόρωση, μια διαταραχή χαρακτηρισμένη από μια απουσία οστεοκλαστικής απορρόφησης στο κόκκαλο. Σε κάποια μαθηματικά μοντέλα για το ποντίκι αναφορικά με την οστεοπέτρωση, η διαχείριση της CSF-1 έχει ως αποτέλεσμα στην αποκατάσταση της οστεοκλαστογένεσης, υποδεικνύοντας μια συνέπεια της παραγωγής αυτής της κυτοκίνης και απελευθερώνοντας έναν ρόλο στην ομαλή οστεοκλαστική λειτουργία. Σε άλλο μαθηματικό μοντέλο για την οστεοπέτρωση, μεταλλάξεις της πρωτεΐνης-σήματος της τυροσίνης κινάσης που ονομάζεται c-src, έφερε ως αποτέλεσμα την αστοχία της ανάπτυξης των ώριμων οστεοκλαστών, προτείνοντας μια συνέπεια στην κυτοκίνη σήματος μετάφρασης αισθητηρίου νεύρου. Η ομοιότητα στο φαινότυπο που έχει ως αποτέλεσμα από τη διατάραξη είτε ενός CSF-1 ή c-src προτείνει μια σύγκλιση στο μονοπάτι μετάφρασης σήματος διαμέσου c-src σε οστεοκλαστές. Η CSF-1 είναι απελευθερωμένη από τον οστεοβλάστη σε απάντηση στην PTH ή την PTHrP, και έτσι πιθανότατα αναπαρουσιάζει μέρος του ολικής παρουσίας της συνέπειας της ρύθμισης στο κόκκαλο διαδραματίζει και άλλη πιθανή πλευρά για τη φαρμακολογική εμπλοκή.



Άλλος παράγοντας εμπλεκόμενος στη δράση κυτοκίνης είναι η PGE<sub>2</sub>, η οποία παράγεται και απελευθερώνεται από οστεοβλάστες και συμμετέχει στη ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου. Η παραγωγή της PGE<sub>2</sub> απαιτεί αναβάθμιση της ρύθμισης της συνθάσης PGH. Αυτό το μιτογενετικό-παρακινητικό ένζυμο ίσως είναι ένα πιθανό σημείο της εμπλοκής αναλογιζόμενοι πώς να παράγουμε αναβολικές επιδράσεις στο κόκκαλο.

#### *Πιθανά θεραπευτικά*

Όταν μιλάμε στο κείμενο αναφορικά με τη ρύθμιση της δυναμικής αντισταθμισμένης διαδικασίας της λειτουργίας του κόκκαλου, τα αποτελέσματα αυτού του εργαστηρίου σημαδεύτηκαν προς αναβολικά στοιχεία πρώτα, στο κείμενο, εκείνων που αυξάνουν το σχηματισμό κόκκαλου, και δεύτερον, εκείνα που μειώνουν την απορρόφηση από το κόκκαλο και έτσι ρυθμίζουν την ισορροπία της λειτουργίας του κόκκαλου προς αύξηση δικτύου στη μάζα του κόκκαλου. Ένας αριθμός αδρανών στοιχείων που έχουν θετικές επιπτώσεις στο δίκτυο συσσώρευσης μεταλλικών στοιχείων στο κόκκαλο, όπως φωσφοριούχα και διφωσφονάτες, έχουν χρησιμοποιηθεί. Ωστόσο, «μυθιστορηματικά» στοιχεία δρουν με μοντελοποίηση της συμπεριφοράς των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου και ίσως έχουν ένα μεγαλύτερο δυναμικό. Στοιχεία που αυξάνουν την πρόσληψη και μεταγενέστερα τη διαίρεση/πολλαπλασιασμό στα κύτταρα στο κόκκαλο ή αυτή τη δράση στον ώριμο οστεοβλάστη θα είχαν την πιο καταστροφική συνέπεια στο σχηματισμό του κόκκαλου. Παράγοντες με αντιαπορροφητικές επιπτώσεις ή δράσεις στον οστεοκλαστή ή οστεοβλάστη θα έπρεπε να επιδρούν θετικά στην οστική μάζα, αλλά ίσως σε μικρότερο βαθμό από ό, τι εκείνα που είναι πρώιμα αναβολικά. Συνδυασμοί και των δύο τύπων στοιχείων μπορούσαν να προσφέρουν το μεγαλύτερο δυναμικό ως θεραπευτικά στοιχεία. Επιπλέον, μυθιστορηματικές προσεγγίσεις πρέπει να απαιτηθούν, ίσως χρησιμοποιώντας συνθετικές γενετικές δομές που μπορούν να τροποποιήσουν ειδικά μεταφραστικά σήματα γεγονότων σε καθορισμένα κύτταρα-κλειδιά. Άλλες προσεγγίσεις που εγγυώνται τη συνειδητοποίηση(από την ανθρωπότητα) ότι περιλαμβάνουν μια εστίαση σε στοιχεία που επηρεάζουν από κύτταρο σε κύτταρο και/ή από κύτταρο σε μήτρα αλληλεπιδράσεις, όπως το κείμενο του κυτταρικού μικρο-περιβάλλοντος μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντικό ως προς την παρουσία/απουσία μιας χορηγηθείσας ορμόνης, αναπτυξιακού παράγοντα ή κυτοκίνης στην ολοκληρωτική ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου. Άλλη προσέγγιση είναι εάν ένα μερικό στοιχείο



μπορεί να χρησιμοποιηθεί συστηματικά ή πρέπει να παρουσιάζουν αποτελεσματικότητα τοπικά στο μεδούλι του κόκκαλου ή στη μήτρα του κόκκαλου. Ανεξάρτητα από το επίπεδο της διαδικασίας ρύθμισης, αρκετές παράμετροι πρέπει να συναντηθούν για να προσδιορίσουμε τη μέγιστη δυνατή θεραπεία: 1) η οστική μάζα πρέπει να αυξηθεί, δίχως να θυσιάσουμε τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του κόκκαλου, το τελευταίο είναι ουσιώδες για να πετύχουμε μέγιστη δύναμη στο κόκκαλο και αντίσταση στους φραγμούς, 2) το μαγνητικό πεδίο της επίδρασης πρέπει να είναι κλινικά σημαντικό, μόνο στοιχεία που βελτιώνουν την οστική δύναμη και ποιότητα θα βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής, 3) οι επιδράσεις πρέπει να αντέχουν στο χρόνο και να είναι κατάλληλες, επιδράσεις με κοντινή ημερομηνία λήξης, που δεν είναι κατάλληλες, θα πετύχουν μόνο τροποποιημένη βελτίωση, 4) οι δράσεις κάποιων από αυτά τα στοιχεία πρέπει να είναι αποτελεσματικές στο κόκκαλο, δίχως επιδράσεις πλευράς, στοιχεία που μειώνουν την ιδιαιτερότητα ή εκφράζουν ανεπιθύμητες δευτερεύουσες δράσεις, δε θα είναι αποτελεσματικές ή επιθυμητές, και 5) ιδανικά, κάποια στοιχεία καλό θα ήταν να είναι αποτελεσματικά όταν προσλαμβάνονται προσωρινά μια φορά την ημέρα, η ευκολία στη διαχείριση θα ενθαρρύνει μακρόβια συνεχόμενη χρήση.

Παρά το ότι ένας αριθμός από υποσχόμενα στοιχεία ελέγχονται σε πειράματα σε ζώα, στην κουλτούρα μαθηματικών μοντέλων για τους ιστούς, και σε περιορισμένες κλινικές δοκιμές, περισσότερη βασική έρευνα απαιτείται ακόμα για να καταλάβουμε πλήρως τη ρύθμιση της λειτουργίας του κόκκαλου. Περισσότερα ερευνητικά ερωτήματα εστίασαν στο ρόλο των συστημικών και τοπικών παραγόντων στη ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων στο κόκκαλο, στη διαίρεση, τον πολλαπλασιασμό, και δράσεων που πρέπει να απαντηθούν Μπορούμε έτσι να κάνουμε τις περισσότερες πρακτικές ερωτήσεις αναφορικά με τα στοιχεία με πιθανές θεραπείες που πρέπει να απαντηθούν.

Παραπομπές:

1: Εθνικό Ινστιτούτο Διαβήτη Και Διασπαστικών Και Παιδιάστικων Ασθενειών. Το έργο συγχρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Αρθρίτιδας και Μυοσκελετικών και Δερματικών Παθήσεων.

2: Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας.





## Παράγραφος 2.2: Αναβολική θεραπεία για την οστεοπόρωση.

Όλες οι διαθέσιμες εγκεκριμένες θεραπείες για την οστεοπόρωση αναστέλλουν την απορρόφηση των οστών. Ενεργώντας σε αυτό το σημείο στον κύκλο αναδιαμόρφωσης των οστών, τα οιστρογόνα, οι επιλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων οιστρογόνων, η καλσιτονίνη και τα δισφωσφονικά έχουν όλα την ικανότητα να αυξάνουν την οστική πυκνότητα και να μειώνουν τον κίνδυνο νέων καταγμάτων. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι αυτοί οι παράγοντες είχαν τεράστιο αντίκτυπο στη διαγνωστική και θεραπευτική μας προσέγγιση για την οστεοπόρωση. Παρά τη μεγάλη αξία τους, τα αντισυλληπτικά γενικά δεν σχετίζονται με δραματικές αυξήσεις της οστικής μάζας και η δράση τους για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος, αν και πολύ σημαντική, σπάνια υπερβαίνει το 50% του βασικού κινδύνου.

Μια άλλη προσέγγιση είναι η αναβολική θεραπεία, στην οποία διεγείρεται άμεσα ο σχηματισμός οστού. Η δεκαετία του 1990 είδε μεγάλη πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η καλύτερη και ευρύτερη χρήση της τεχνολογίας μέτρησης της οστικής μάζας σε συνδυασμό με πληθώρα ελέγχων περιπτώσεων, κοόρτης και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με ρικονικό φάρμακο δοκιμών (RPCTs) έδωσαν στον κλινικό ιατρό επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων για την υποστήριξη διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων σε βαθμό που ποτέ δε φανταζόταν τη δεκαετία του 1980. Επιπλέον, οι μοριακοί βιολόγοι έχουν σημειώσει μεγάλη πρόοδο στην αποσαφήνιση των περίπλοκων συμφωνικών κινήσεων και ενορχήστρωσης της μονάδας αναδιαμόρφωσης των οστών από τη γέννηση έως το γήρας. Αυτή η έκρηξη πληροφοριών έχει εξαπολύσει αρκετές νέες επιλογές θεραπείας για την οστεοπόρωση, συμπεριλαμβανομένων μορίων οιστρογόνων, καλσιτονινών και δισφωσφονικών.

Η ανάπτυξη αντιρροφητικών για την οστεοπόρωση είναι η ανάπτυξη αναβολικών παραγόντων που έχουν σχεδιαστεί για να αυξάνουν την οστική πυκνότητα (BMD) διεγείροντας το σχηματισμό οστού. Το φθοριούχο νάτριο ήταν ένας πολλά υποσχόμενος αναβολικός παράγοντας για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, αλλά βρέθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων παρά τις δραματικές αυξήσεις της BMD(1). Μένει να δούμε εάν μια διαφορετική, χαμηλότερη δόση φθορίου θα αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής(2,3). Το GH ήταν επίσης το αντικείμενο ενδιαφέροντος ως αναβολικός παράγοντας για το σκελετό. Το PTH, γνωστό από καιρό ότι έχει αναβολικό δυναμικό, «ανακαλύφθηκε» πριν από περίπου 15 χρόνια. Οι στατίνες, ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας μείωσης των λιπιδίων,



έχουν επίσης αναθεωρηθεί πρόσφατα ως δυνητικά σημαντικοί σκελετικοί αναβολικοί παράγοντες.

Σε αντίθεση με τα φάρμακα που επιβραδύνουν τον οστικό κύκλο, επιτρέποντας δευτερογενώς τον σχηματισμό οστού να υπερβεί την απορρόφηση των οστών, η ΡΤΗ και άλλα αναβολικά διεγείρουν άμεσα το σχηματισμό οστού. Με πολλά νέα, αν και μικρά, RPTCTs, είτε μόλις ολοκληρώθηκαν, είτε βρίσκονται σε εξέλιξη, και με αρκετές μελέτες να προγραμματίζονται, συμπεριλαμβανομένης μιας μεγάλης πρωτοβουλίας NIH, η ΡΤΗ αναδείχθηκε ως ο κορυφαίος υποψήφιος για να είναι ο πρώτος αναβολικός παράγοντας που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Η χαμηλή BMD είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα (4,5). Η μειωμένη οστική μάζα προκύπτει από μια ανισορροπία στη μονάδα αναδιαμόρφωσης οστού ως συνάρτηση της ενισχυμένης απορρόφησης των οστών λόγω οξείας ανεπάρκειας οιστρογόνων, εξάντλησης ασβεστίου, δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού, γλυκοκορτικοειδών, ανοσοκατασταλτικών θεραπειών και άλλων φαρμάκων οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Ο ακριβής λόγος για αυτό είναι ασαφής, αλλά η ταχεία απώλεια οστού λόγω αυξημένης απορρόφησης των οστών μπορεί να οδηγήσει σε σκελετική αστάθεια, μικροδιατρήσεις και μικροκαταστάσεις. Επιπλέον, η αναστολή της απορρόφησης των οστών από οιστρογόνα, καλσιτονίνες ή δισωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος με μέσα που είναι τουλάχιστον μερικώς ανεξάρτητα από την αύξηση της οστικής πυκνότητας(8,9).

Αυτές οι ενδείξεις υποδεικνύουν ότι ο συνεχής μεγάλος κύκλος οστού μπορεί να είναι εγγενώς επιβλαβής για τη διατήρηση της αντοχής στον σκελετό των ενηλίκων. Αυτή η διατριβή υποστηρίχθηκε περαιτέρω από δεδομένα σε Αφροαμερικανούς, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα, χαμηλότερα ποσοστά καταγμάτων και βραδύτερο σχηματισμό των οστών από τους Καυκάσιους(10). Στην πραγματικότητα, είναι πιθανό ότι η μεγαλύτερη συσσώρευση οστικής μάζας κατά την εφηβεία συμβαίνει όταν ο σχηματισμός ενισχύεται, αλλά η απορρόφηση επιβραδύνεται.

Τέλος, όπως αποδεικνύεται, πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποίησαν βιοχημικούς δείκτες μεταβολής των οστών υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος έχουν επίσης τα υψηλότερα ποσοστά απορρόφησης των οστών(6-8). Έτσι, η αρχή της αντιρροφητικής θεραπείας για την πρόληψη οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι ένα βασικό



δόγμα τόσο για τη διαγνωστική όσο και για τη θεραπευτική προσέγγιση αυτής της διαταραχής.

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, φαίνεται ότι οι αναβολικοί παράγοντες αμφισβητούν αυτό το επικρατέστερο παράδειγμα, επειδή αυτά τα φάρμακα δρουν διεγείροντας τον σχηματισμό οστού, ενισχύοντας έτσι τον κύκλο του οστού. Ως στόχοι αναβολικών φαρμάκων, ενεργοποιημένων στρωματικών κυττάρων μυελού και οστεοβλαστών, απελευθερώνουν μόρια που οδηγούν επίσης σε ενισχυμένη οστεοκλαστογένεση και ώριμη οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Συνοψίζοντας, ολόκληρος ο κύκλος αναδιαμόρφωσης των οστών ενεργοποιείται από αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Πράγματι, το PTH, το GH και οι υποθετικοί ενδιάμεσοι τους, καθώς και το φθόριο του νατρίου, διεγείρουν την αναμόρφωση των οστών. Παρατηρήσεις που συσχετίζουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα με τη μειωμένη μεταβολή του οστού θα προέβλεπαν ότι η PTH, η GH και ο αυξητικός παράγοντας I που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-I) δεν πρέπει να είναι χρήσιμοι για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Όπως συμβαίνει τόσο συχνά στον κόσμο της έρευνας, οι προσδοκίες δεν υποστηρίζονται πάντα από τα δεδομένα. Ένας αυξανόμενος αριθμός δοκιμών σε ζώα και ανθρώπους υποδηλώνει τώρα ότι ο αυξημένος σχηματισμός οστού μπορεί να ενισχύσει τη δύναμη των οστών και ταυτόχρονα να αυξήσει την οστική μάζα. Στην πραγματικότητα, επιλέγοντας την κατάλληλη δόση αναβολικού παράγοντα, η οστική μάζα μπορεί να αυξηθεί σε συνδυασμό με την αύξηση του οστικού κύκλου. Παρόλο που τα δεδομένα για τα κατάγματα εξακολουθούν να είναι σχετικά περιορισμένα, γίνεται προφανές ότι η μηχανική αντοχή ενισχύεται επίσης από ορισμένα αναβολικά φάρμακα, ειδικά από PTH.



## Παραπομπές:

1 Ρίγκς BL, Χότζσον SF, Ο' Fallon WM et. al. 1990. Επίδραση της θεραπείας με φθόριο στο ποσοστό κατάγματος σε εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες με οστεοπόρωση NEngl J MedTo322:802-809To.

1A Kleerekoper M, Πέτερσον ΕΛ, Νέλσον DA, et. al. 1991. Μια τυχαίοποιημένη δοκιμή φθοριούχου νατρίου ως θεραπευτικού για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση Osteop IntTo 1:155-161To.

1B Meunier PJ, Σέμπερτ JL, Reginster JY et. al. 1998. Τα φθοριούχα άλατα δεν είναι καλύτερα στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων από το ασβέστιο-βιταμίνη D στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση: η μελέτη FAVOS. Osteop IntTo8:4-12To.

2 Πακ CYC, Sakhaee K, Zerwekh JE, Δέμα ντο, Πέτερσον R, Τζόνσον Κ, 1989. Ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία της οστεοπόρωσης με διαλείπουσα αργή απελευθέρωση. NaF: αύξηση της σπονδυλικής οστικής μάζας και αναστολή κατάγματος JClinEndocrinolMetabTo 68:150-159To

3 Πακ CYC, Sakhaee K, Adams Huet σι Πιζιάκ V, Πέτερσον RD, Poindexter JR 1995. Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με NaF βραδείας αποδέσμευσης Ann Intern MedTo 123:401-408 To.

3A Πακ CYC, Zerwekh JE, Αντίχ ΡΡ, Κουδούνι ΝΗ, Τραγουδιστής FR: 1996. Φθοριούχο Νάτριο βραδείας αποδέσμευσης στην οστεοπόρωση JBone Miner ResTo 5: 561-564To.

4 Μαύρος DM, Κάμινγκς SR, Κάρπφ DR et. al. 1996. Τυχαία δοκιμή της επίδρασης της αλενδρονάτης στον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με υπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα Νυστέρι To 348:1535-1541To.

5 Κάμινγκς SR, Νέβιτ MC, Μπράουνερ WS et. al. 1995. Παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου σε λευκές γυναίκες NEngl JMedTo 332: 767-773To.

6 Ντρέσνερ-Πολλάκ R, Πάρκερ RA, Πάκου Μ, Τόμπσον J, Σόιμπλε MJ, Greenspan SL, 1996. Οι βιοχημικοί δείκτες μεταβολής των οστών αντικατοπτρίζουν την απώλεια οστικού μηριαίου οστού σε ηλικιωμένες γυναίκες. CalifTissueIntTo 59: 328-333To.





7 Γκαρνέρο Π, Sornay-Rendu μι, Charuy MC 1996. Ο αυξημένος κύκλος του οστού σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την οστεοπόρωση. *JBone Miner Res* 11:337-349Το.

8 Garnero P Hausherr μι, Tsaopoulos MC, et. al. 1996. Οι δείκτες απορρόφησης των οστών προβλέπουν κάταγμα ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες: η μελέτη EPIDOS, *JBone Miner Res* 11: 1531-1538Το.

9 Black DM, Pearson J, Harris F, et. al. 1999. Προβλέποντας την επίδραση των αντιρροφητικών θεραπευτικών στους κινδύνους σπονδυλικών καταγμάτων: μια μετά-ανάλυση *JBoneMiner Res*.14(Συμπλήρωμα 1):1017

10 Βίλα ML, Νέλσον μεγάλο Το 1996. Φυλή, εθνικότητα και οστεοπόρωση στο: Feldman D, Marcus R, Kelsey J, eds. Οστεοπόρωση. Σαν Ντιέγκο: Academic Press: 435-444.



### Παράγραφος 2.3: Αναβολικές επιδράσεις της παραθυροειδικής ορμόνης στο κόκκαλο.

Η παραθυροειδική ορμόνη (PTH) θεωρείται κλασικά ότι είναι καταβολικός παράγοντας των οστών. Ωστόσο, όταν χορηγείται κατά διαστήματα σε χαμηλές δόσεις, η PTH διεγείρει ισχυρά την φλοιώδη και/ή τραβηγική οστική ανάπτυξη σε ζώα και κλινικές μελέτες. Η κατανόηση του μηχανισμού των οστεοπενικών ενεργειών της PTH έχει οδηγήσει στη δημιουργία μικρών, νέων και πιθανώς μη εγχύσιμων αναλόγων PTH που μπορεί να χτίσουν βιομηχανικά φυσιολογικό οστό σε οστεοπενικούς αρουραίους και είναι υποσχόμενοι υποψήφιοι για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στους ανθρώπους.

Η οστεοπόρωση είναι μια κοινή ασθένεια που σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα, επηρεάζοντας έως και το 40% των γυναικών και το 12% των ανδρών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής. Παρόλο που η οστεοπόρωση είναι πολυπαραγοντική, οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της οστεοπόρωσης καθώς έως και 75% της διακύμανσης της οστικής μάζας-σημαντικός παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα-καθορίζεται γενετικά. Η ανάλυση διαχωρισμού της οστικής μάζας σε οικογένειες πρότεινε ένα μοντέλο σύμφωνα με το οποίο η οστική μάζα βρίσκεται υπό τον έλεγχο ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων με μικρή επίδραση και όχι μερικών γονιδίων με μεγάλη επίδραση.

Αν και η μοριακή-γενετική βάση με την οποία ρυθμίζεται η οστική μάζα δεν έχει οριστεί πλήρως, οι πολυμορφισμοί αρκετών υποψήφιων γονιδίων έχουν συνδεθεί με την οστική μάζα σε κλινικές μελέτες. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα βιταμίνης D έχουν διερευνηθεί εκτενώς με διαφορετικά αποτελέσματα και η ιντερλευκίνη-6, που μετασχηματίζει τον αυξητικό παράγοντα  $\beta$  και ο υποδοχέας οιστρογόνων έχουν συσχετιστεί με την οστική μάζα σε μεμονωμένες μελέτες.

Πρόσφατες εργασίες έχουν εντοπίσει έναν πολυμορφισμό στη θέση σύνδεσης για τον παράγοντα μεταγραφής Sp1 στο γονίδιο κολλαγόνου τύπου I  $\alpha 1$ . Αυτός ο πολυμορφισμός σχετίζεται με οστική μάζα και οστεοπορωτικό κάταγμα σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς, υποδηλώνοντας ότι ο πολυμορφισμός μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης για χαμηλή οστική πυκνότητα και κίνδυνο κατάγματος. Περαιτέρω μελέτες θα αποκαλύψουν πολλά νέα γονίδια και υποψήφιους τόπους που σχετίζονται με την οστική μάζα. Αυτές οι πληροφορίες μπορεί να έχουν αξία για τον καθορισμό νέων θεραπευτικών στόχων στην



πρόληψη και διαχείριση της οστεοπόρωσης και στην ανάπτυξη γενετικών εξετάσεων για την εκτίμηση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος.

Μέχρι πρόσφατα, θεωρούνταν γενικά ότι η πρόληψη σημαντικού ποσοστού οστεοπορωτικών καταγμάτων θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο με τη χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης αμέσως μετά την εμμηνόπαυση. Είναι πιθανό να είναι πιο αποδοτικό από την άποψη του κόστους, ωστόσο εάν η αντισπασμωδική θεραπεία μπορούσε να αναληφθεί σε ηλικιωμένους πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι υπάρχει μια σειρά από αποτελεσματικές παρεμβάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεταξύ των ηλικιών άνω των 65 ετών και τα οικονομικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη ότι αυτός είναι πιθανότατα ο καλύτερος τρόπος για την πρόληψη των καταγμάτων.



## **Βιβλιογραφία.**

**A. Από την αναζήτηση στο Google Chrome με θέμα “Anabolic effectiveness in tissues” αντλήσαμε υλικό από τα εξής 2 άρθρα:**

**1. «Pharmacology of anabolic steroids»**

**2. «The effect of Syraphysiological Doses of Anabolic...»**

**B. Από την αναζήτηση στο Google Chrome με θέμα “Anabolic effectiveness in bones” αντλήσαμε υλικό από τα εξής 3 άρθρα:**

**1. «Anabolic Hormones in Bone»**

**2. «Anabolic Therapy for Osteoporosis»**

**3. «Anabolic effects of parathyroid hormone on bone-Science Direct»**





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΕΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΔΠΜΣ «Εφαρμοσμένη Μηχανική»  
Διπλωματική Εργασία του Δημητρίου Μήταλα

Θέμα: Επίδραση Των Αναβολικών Στεροειδών Στους Ιστούς μέρος  
2<sup>ο</sup>(θεωρία μαλακών ιστών).

Με ευχαριστίες προς τον κ. Δημήτριο Ευταξιόπουλο για την προθυμία του να συνεργαστεί μαζί μου για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

With regard to Mr. Dimitrios Eftaxiopoulos for his willingness to cooperate with me for doing this diplomatic project.

Στο παρόν τεύχος προβάλλονται αναλυτικά οι μηχανικές, φυσικές, χημικές και βιολογικές επιδράσεις των αναβολικών στεροειδών στους μαλακούς ιστούς και η σύνδεσή τους με διάφορες παθήσεις.

In the present tissue an analytic reference to the physical, mechanical, chemical and biological effects of the anabolic steroids in the soft tissues and their connections with different diseases is given.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. «Περιεχόμενα» σελίδα 6.
2. 2.1 «Αναβολικά Στεροειδή και Τένοντες: Μια ανασκόπηση των Μηχανικών, Δομικών και Βιολογικών Επιδράσεων» σελίδες 7-27.
3. 2.2 «Απαιτήσεις για τις αναβολικές επιδράσεις της αναπτυξιακής ορμόνης: μια περίπτωση «νέου ρουχισμού» του Emperor;» σελίδες 28-44.
4. 2.3 «Φαρμακευτική θεραπεία τραυματισμών μαλακών ιστών, επιδραστικότητα και επιδράσεις σε ιστούς» σελίδες 45-65.
5. 2.4 «Ιστολογική Επιλεκτικότητα του Αναβολικού Στεροειδούς, 19-Nor-4-Ανδροστενεδιόλη-3β, 17β-Διόλη σε Αρσενικούς Αρουραίους Sprague Dawley. Επιλεκτική Διέγερση Μυϊκής Μάζας και Μεταλλικής Πυκνότητας Οστού Συσχετιζόμενα με τη Μάζα Προστάτη.» σελίδες 66-82.
6. 2.5 «Ο ρόλος των αναβολικών φαρμάκων στην καρκινογένεση παχέος εντέρου: Μύθοι και πραγματικότητα (Ανασκόπηση).» σελίδες 83-121.

## 2.1 Αναβολικά Στεροειδή και Τένοντες: Μια ανασκόπηση των Μηχανικών, Δομικών και Βιολογικών Επιδράσεων.

**ΔΟΜΗ:** Μια από τις ύποπτες επιβλαβείς συνέπειες των ανδρογόνων-αναβολικών στεροειδών (AAS) είναι ο αυξημένος κίνδυνος για χωρισμό τενόντων. Ωστόσο, έρευνες έως τώρα έχουν παραγάγει αναξιόπιστα αποτελέσματα και είναι ακόμα θολό πώς οι AAS επηρεάζουν τους τένοντες. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει αναχθεί να αναγνωρίσει μελέτες που έχουν επενδύσει στις μηχανικές, δομικές ή βιολογικές επιπτώσεις που έχουν οι AAS στους τένοντες. Συνολικά 18 υψηλά ετερογενείς μελέτες ταυτοποιήθηκαν. Μικρές μελέτες σε ζώα κατασκεύασαν την απέραντη πλειοψηφία της δημοσιευμένης έρευνας, και αντιφατικών αποτελεσμάτων που έχουν συχνά δημοσιευτεί. Όλες οι συμπεριλαμβανομένες μελέτες εστίασαν στις πιθανές επιβλαβείς συνέπειες που οι AAS έχουν στον τένοντα, οι οποίες είναι εντυπωσιακά δεδομένα της πρόσφατης χρήσης των AAS ακολουθούμενης σε ασθενείς με τραυματισμό τένοντα. Μάλλον σε σύγκριση με την ισχυρά προβαλλόμενη απόδειξη υπέρ ή κατά της χρήσης των AAS, αυτή η ανασκόπηση αναδεικνύει τη χρησιμότητα για περαιτέρω έρευνα. Μελλοντικές μελέτες επενδύουν στη χρήση των AAS ως μιας πιθανούς απειλής για τραυματισμό/παθολογία τενόντων υποστηριγμένες από αναφορές που προτείνουν ότι οι AAS ίσως αντενεργούν τις ανεπανόρθωτες δομικές/λειτουργικές αλλαγές που συμβαίνουν στη μυοτενοντώδη ενότητα ακολουθώντας δάκρυα περιστροφικής μανσέτας, τόσο καλά όσο μελέτες που προτείνουν ότι οι υποτιθέμενες επιβλαβείς συνέπειες στον τένοντα ίσως είναι παροδικές. Άλλες πιθανές περιοχές για μελλοντική έρευνα συζητιούνται στο περιεχόμενο των ευρημάτων-κλειδιών που ίσως έχουν επιπτώσεις για τη θεραπευτική εφαρμογή των AAS.

Τα ανδρογόνα-αναβολικά στεροειδή(AAS) είναι συνθετικά παράγωγα τεστοστερόνης που έχουν έναν αριθμό θεραπευτικών εφαρμογών. Επιπροσθέτως, έχουν στόχο να είναι χρήσιμα να απειλήσουν ορμονικές διαταραχές όπως ο υπο-γοναδισμός και ο υπερ-κορτιζολισμός<sup>1</sup>, οι AAS έχουν αναβολικές επιδράσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να αντενεργήσουν στην απώλεια μάζας καθορισμένη από έναν αριθμό ασθενών<sup>2</sup>, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας κωλυσιεργικής πνευμονικής ασθένειας<sup>3</sup>, HIV<sup>4-6</sup>, και μυϊκής δυστροφίας<sup>7</sup>. Οι AAS επίσης έχουν μελετηθεί σε ασθενείς που υποφέρουν από τραυματικό τραυματισμό, όπως τραυματισμό νωτιαίου μυελού(SCI). Ακολουθώντας τον SCI, η εμπειρία ασθενών με γρήγορη απεξάρτηση που είναι παρόμοια με το ογκομετρικό οστό και απώλεια μυών που συμβαίνει μετά από παρατεταμένη ακινητοποίηση<sup>8-10</sup>. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι οι AAS ίσως αντενεργούν σε αυτές τις περιπτώσεις<sup>11,12</sup> και τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που έχουν ήδη ξεκινήσει<sup>13</sup>.

Ένας αριθμός των πλευρικών βλαβερών επιδράσεων έχει καθοριστεί με τις AAS, εν μέρει όταν χρησιμοποιούνται σε υπερβολικές δόσεις. Αναπαραγωγική αγονία,

μυοκαρδίτιδα, κολπική μαρμαρυγή και ηπατική δυσλειτουργία είναι καλά δημοσιοποιημένες στη βιβλιογραφία<sup>14</sup>. Ωστόσο, ο διαχωρισμός τενόντων, ο οποίος είναι επίσης ευρέως δημοσιοποιημένος ως μια πιθανή πλευρική συνέπεια των AAS<sup>15</sup>, έχει πετύχει περιορισμένη προσοχή. Εν γνώσει μας, η τελευταία ανασκόπηση της προκαλούμενης από AAS παθολογίας τενόντων έχει δημοσιευτεί στις αρχές της δεκαετίας του '90, και καμία μελέτη δεν έχει επιχειρηθεί στο σύνολο συστηματικά της διαθέσιμης βιβλιογραφίας<sup>16</sup>. Αυτό το τεύχος συστηματικά ανασκοπεί μελέτες αναφερόμενες στις μηχανικές, δομικές ή βιολογικές επιδράσεις των AAS, συζητά πρόσφατες, φαινομενικά αντιαισθητικές μελέτες που λαμβάνουν μια δεύτερη ματιά στις AAS ως πιθανά θεραπευτικά στοιχεία για ασθενείς με τραυματισμό τενόντων, και αποκορυφώματα περιοχών για μελλοντική έρευνα.

### **AAS-Τα Βασικά**

Παρόλο που αυθεντικά αναπτύχθηκαν με σκοπό να μεγιστοποιήσουν την αναβολική δραστικότητα<sup>17</sup>, οι AAS, όπως οι μη-συνθετικές αντενέργειές τους έχουν τόσο αναβολικές όσο και ανδρογόνες επιδράσεις. Οι AAS ασκούν τις επιδράσεις τους μέσω τριών κοινών μονοπατιών. Τα πρώιμα στάδια μονοπατιού των υποδοχέων ανδρογόνων να προκαλέσουν το σχηματισμό του συγκροτήματος στεροειδούς-υποδοχέα στον πυρήνα κυττάρου. Το συγκρότημα καθορίζει την πρωτεϊνική σύνθεση και μειώνει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό επιδρώντας στη μεταγραφή του DNA<sup>18,19</sup>. Ένα εναλλακτικό μονοπάτι καθορίζει το ένζυμο 5-α-αναγωγάση στη μετατροπή AAS σε διυδροτεστοστερόνη(DHT). Η DHT είναι μια επιπλέον ενεργή εκδοχή της δικής της AAS πρόδρομης ουσίας και δένει με μια μεγάλη συγγένεια σε υποδοχείς ανδρογόνων<sup>20</sup>. Ωστόσο, οργανικά συστήματα με υψηλή δραστηριότητα της 5-α-αναγωγάσης είναι γενικά αρσενικό αξεσουάρ αδένων φύλου, ενώ όργανα όπως η καρδιά και η χαμηλή κατοχή σκελετικών μυών, σε συνδυασμό με τη δραστικότητα της 5-α-αναγωγάσης, ασκούν μια ισχυρότερη αναβολική απόκριση. Συνεπώς, αυτό το δευτερεύων μονοπάτι είναι θεωρούμενο να παίζει έναν μεγαλύτερο ρόλο στον καθορισμό των ανδρογόνων επιδράσεων της AAS<sup>21</sup>. Ένα άλλο εναλλακτικό μονοπάτι στοχεύει το ένζυμο αρωματάση να συγκαλύψει τις AAS στις οιστροδιόλες και οιστρογόνες ορμόνες του γυναικείου φύλου. Η αρωματάση παίζει έναν περιορισμένο ρόλο κάτω από φυσιολογικές περιστάσεις και είναι μόνο σε δράση όταν ο υποδοχέας ανδρογόνου είναι κορεσμένος<sup>14</sup>.

Όταν αναλογιζόμαστε τις πιθανές επιδράσεις που τα στεροειδή έχουν στον τένοντα, είναι σημαντικό να διακρίνουμε ξεκάθαρα τις AAS από τα



κορτικοστεροειδή. Διαφορετικά, οι AAS, οι οποίες έχουν λάβει μικρή προσοχή για τις πιθανές επιδράσεις τους στον τένοντα, τα κορτικοστεροειδή είναι αναμεταξύ των περισσότερων κοινών θεραπειών για τις τενοντοπάθειες<sup>22,23</sup>. Προκλινικές μελέτες έχουν συνδέσει τα κορτικοστεροειδή με παροδική εξασθένηση τόσο άθικτης, όσο και τραυματισμένης περιστροφικής μανσέτας τενόντων<sup>24</sup>, τόσο καλά όσο να καταστρέψουμε, μη αναστρέψιμα, να θεραπεύσουμε τον μυ<sup>25</sup>. Υπάρχει επίσης μια δίκαιη καλή έκδοση κλινικής σχέσης μεταξύ τραυματισμού τένοντα και συνακόλουθης διαχείρισης των κορτικοστεροειδών και φθοροκινολόνης<sup>26</sup>. Ωστόσο, τα κορτικοστεροειδή εξαγωγή τις επιδράσεις τους διαμέσου διαφορετικών μοριακών μηχανισμών από τις AAS, ονομαστικά, καταστέλλοντας τα γονίδια που κωδικοποιούν για φλεγμονώδεις πρωτεΐνες και (σε υψηλές συγκεντρώσεις) προωθώντας μεταγραφή αντιφλεγμονωδών γονιδίων<sup>27</sup>. Ως τέτοια, τα κορτικοστεροειδή είναι σαν να έχουν πολύ διαφορετικές επιδράσεις στον τένοντα από ότι οι AAS.

Η χρήση των αναβολικών στεροειδών ως εμφάνιση ενισχυτικών φαρμάκων στους αθλητές ήταν για πρώτη φορά τεκμηριωμένη στη δεκαετία του '50<sup>28,29</sup>. Από εκείνη τη χρονική περίοδο μόνο περιορισμένη απόδειξη προκειμένου να υποστηρίξει την ενίσχυση της επίδοσης του αθλητή έχει υπάρξει<sup>30</sup>. Παρ' όλα αυτά, οι AAS φαίνονται να είναι ικανές για αύξηση μυϊκής μάζας και δύναμης κάτω από βέβαιες συνθήκες σε υγιείς ενήλικες<sup>31-33</sup>. Επιπροσθέτως, είναι κοινώς υπό κατάχρηση από χρήστες για ψυχαγωγικούς σκοπούς εστιάζοντας στο να πετύχουν κοσμικές βελτιώσεις στη φυσική υγεία τους. Παρά το ότι προστέθηκαν στη λίστα του Προγράμματος III Ελεγχόμενων Ουσιών το 1990<sup>34</sup>, λίγο καιρό πριν είχε εκτιμηθεί ότι τόσο πολλοί όσο 4 εκατομμύρια Αμερικανοί είχαν χρησιμοποιήσει τις AAS, χονδρικά 1 εκατομμύριο από αυτούς ίσως έχουν εμπειρία στην εξάρτηση από τις AAS στο ίδιο σημείο στη ζωή τους<sup>35</sup>.

Παρόλο που οι βραχυπρόθεσμες πλευρικές επιδράσεις των AAS είναι γενικά ήπιες και αναστρεπτές, οι μακροπρόθεσμες, υψηλής δόσης χρήση AAS είναι καθορισμένη με αρκετές δυσμενείς επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης μη αναστρέψιμης καρδιαγγειακής ασθένειας<sup>36</sup>. Οι AAS ίσως επίσης προκαλέσουν συμπεριφορά εξαρτημένη από τη δόση και ψυχιατρικές επιπτώσεις<sup>37</sup>, διαμέσου μελετών που έχουν αναφέρει μεγάλη μεταβλητότητα στην εμφάνιση συμπτωμάτων<sup>38</sup>. Σε αντίθεση με άλλα κοινώς φάρμακα σε κατάχρηση, οι AAS δε δίνουν το έναυσμα για τη γρήγορη αύξηση σε ντοπαμίνη που τυπικά οδηγεί σε συμπεριφορές κατάχρησης ουσιών<sup>39</sup>. Ωστόσο, εξατομικευμένη εξάρτηση ίσως συνευρίσκεται από την αντιληπτή αξία της κατόρθωσης επιτευγμάτων στο μυϊκό

μέγεθος και δύναμη, και μακροπρόθεσμη υψηλής δόσης διαχείριση ίσως πραγματικά επηρεάσει την ντοπαμίνη, σεροτίνη και οπιοειδή συστήματα<sup>40</sup>.

### **Τένοντες- Τα Βασικά**

Οι μηχανικές ιδιοκτησίες των τενόντων εξαρτώνται από τη βιομοριακή τους σύνθεση, τη μικροδομή και τη μικρομηχανική<sup>41</sup>. Οι τένοντες είναι μοναδικοί στο ότι αποτελούνται από σχετικά λίγα κύτταρα<sup>42</sup>. Το κύριο δομικό συστατικό των τενόντων είναι το κολλαγόνο τύπου I, ετεροκαιροσκοπικά περιλαμβάνοντας δύο α1 αλυσίδες και μία α2 αλυσίδα<sup>43</sup>. Το κολλαγόνο τύπου I δίνει στους τένοντες την υψηλή τασική δύναμη<sup>44</sup>, αλλά η ειδική δομή του τένοντα εξαρτάται από τον παράλληλο οργανισμό των λεπτών ινών κολλαγόνου τύπου I περισσότερο από την έκφραση του κολλαγόνου τύπου I μόνου του<sup>45</sup>.

Οι πρωτεογλυκάνες, οι οποίες μετράνε για μόνο μια μικρή φραγή του ολικού υγρού βάρους του τένοντα, μπορούν έμμεσα να επηρεάσουν τη λειτουργία του τένοντα μέσω του κανονισμού λειτουργίας τους τη γέννηση λεπτών ινών κολλαγόνου<sup>47</sup>. Παρόλο που μια λεπτομερής γνώση της λειτουργίας του τένοντα φαρμακευτικά λείπει<sup>48</sup>, οι διαδράσεις της πρωτεογλυκάνης είναι γνωστές να μετατονίζουν προσανατολισμό λεπτής ίνας κολλαγόνου<sup>49</sup> και αυξημένων επιπέδων των πρωτεογλυκάνων είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό στην τενοντοπάθεια<sup>45,50</sup>. Έχει επίσης προταθεί ότι η συσσώρευση θραυσμάτων πρωτεογλυκάνης ενισχυμένη με την εξωκυτταρική μήτρα ίσως συνεισφέρουν στις εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές στις τασικές ιδιοκτησίες των τενόντων και των συνδέσμων<sup>51</sup>. Η ήδη ακυτταρική, I-πλουτη δομή κολλαγόνου των τενόντων περιορίζει την πιθανή αναγέννησή τους και στήνει σημαντικές κλινικές προκλήσεις<sup>52</sup>. Οξύς τραυματισμός τένοντα και χρόνια παθολογία τένοντα προκαλούν σηματοδεδειγμένη νοσηρότητα και συχνά απαιτούν χειρουργική επέμβαση<sup>53</sup>, αλλά οι κλινικές επιλογές για θεραπεία τραυματισμών τένοντα είναι συχνά μη ικανοποιητικές<sup>42,54</sup>, ειδικότερα σε μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμούς<sup>55</sup>. Ακριβώς 15% του γενικού πληθυσμού υποφέρουν από πόνο στους ώμους σχετιζόμενο με την περιστροφική μανσέτα<sup>56</sup> και ξανασκίσιμο ακολουθώντας αρθροσκοπική περιστροφική εγχείρηση αποκατάσταση συμβαίνει συχνά<sup>57,58</sup>. Έχει εκτιμηθεί ότι μεταξύ 30% και 50% όλων των αθλητικών τραυματισμών εμπλέκουν τένοντες<sup>59</sup>.

Η υπερθέρμανση του τένοντα θεωρείται γενικά ότι συμβαίνει σε τρεις επικαλυπτόμενες φάσεις: Φλεγμονώδη, αναγεννητική και αναδιαμόρφωσης<sup>60</sup>. Οι πρώτες 24 ώρες αποτελούν τη φλεγμονώδη φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση ουδετερόφιλων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων στον ιστό της πληγής<sup>49</sup>. Η αναγεννητική φάση αρχίζει αρκετές μέρες μετά τον τραυματισμό και χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό κυττάρων και σύνθεση της υπερκυτταρικής μήτρας (ECM) από ινοβλάστες<sup>62</sup>. Η φάση της αναδιαμόρφωσης, η οποία ξεκινά 6-8 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό και μπορεί να διαρκέσει έως ένα χρόνο<sup>60</sup>, χαρακτηρίζεται από μειωμένη κυτταρική σύνθεση κολλαγόνου τύπου III<sup>49</sup>, και η τελική αντικατάσταση του ινώδους ιστού με ιστό τένοντα σαν ουλή<sup>63</sup>.

Οι κυτοκίνες και οι παράγοντες ανάπτυξης, απελευθερωμένες ακολουθώντας τραυματισμό από τενοκύτες και λευκοκύτες, είναι στενά εμπλεκόμενοι στην ανταπόκριση θεραπείας<sup>48</sup>. Για παράδειγμα, η TGF- $\beta$ , ένα κολλαγόνο καθοριστικό αναπτυξιακού παράγοντα, είναι γνωστό ότι διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη γένεση των τενόντων και των συνδέσμων. Η TGF- $\beta$  ελκύει παροδικά ινοβλάστες στον ιστό της πληγής<sup>64</sup> και είναι πιθανός παρακινητής δεικτών τένοντα σε μεσεγχυματικά κύτταρα<sup>65</sup>. Αναπτυξιακοί παράγοντες ινοβλάστη (FGFs), οι οποίοι διαδραματίζουν έναν ρόλο στην αγγειογένεση και τη μιτογένεση διευκολύνοντας τη λειτουργία και σύνθεση κολλαγόνου, είναι επίσης σημαντική στη φαρμακευτική τένοντα. Ελλείψεις στην οικογένεια των FGF συσχετίζονται με υψηλότερη ευαισθησία σε δάκρυα περιστροφικής μανσέτας<sup>66</sup> και το επίπεδο της FGF-2 και των αισθητηρίων νεύρων της αυξάνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά τον τραυματισμό<sup>67</sup>.

Οι μητρικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) είναι ένας άλλος σημαντικός βιολογικός μεσολαβητής εμπλεκόμενος στην αποκατάσταση και την ομοίωση τένοντα. Οι MMPs είναι μια οικογένεια εξαρτημένων από τον ψευδάργυρο πρωτεασών που σχίζουν άθικτο ινιδιακό κολλαγόνο μέσω υδρόλυσης ECM συστατικών<sup>68,69</sup> και αλλοίωσης των βιολογικών λειτουργιών των μακρομορίων ECM<sup>70</sup>. Ένα πλήθος MMPs θεωρείται ότι διαδραματίζει έναν ρόλο στον υποβιβασμό τένοντα, συμπεριλαμβανομένων MMP-1, MMP-8 και MMP-13<sup>71,72</sup>. Η αναστολή της MMP-13 μέσω δοξυκυκλίνης έχει χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσει την αποκατάσταση περιστροφικής μανσέτας και τα δάκρυα περιστροφικής μανσέτας είναι συσχετιζόμενα με μειωμένα επίπεδα ανασταλτικών παραγόντων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs)<sup>73</sup>.

Επιπροσθέτως, στους βιολογικούς μεσολαβητές αυτοπροσώπως, μεταβολές στο μηχανικό περιβάλλον είναι γνωστές ως ευθέως επιδραστικές στους τένοντες, τόσο καλά όσο μετατονίζοντας την έκφραση των υπερκυτταρικών πρωτεϊνών μήτρας, αναπτυξιακών παραγόντων και κυτοκινών<sup>74</sup>. Για παράδειγμα, η βαθμιαία και προσωρινή απώλεια τάσης φόρτισης που συνδέονται με μειωμένη έκφραση σκλήραξης (Scx)<sup>75</sup>, ένας ειδικός μεταγραφικός παράγοντας σε τενοκύτες και τους προγεννήτορές τους, ενώ υπερβολική μηχανική φόρτιση είναι ικανή να προκαλέσει διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων τένοντα και συνδέονται με εκφυλισμένη τενοντοπάθεια<sup>76</sup>. Φυσική φόρτιση επίσης επηρεάζει την έκφραση τόσο τενομοδουλίνης όσο και κολλαγόνου τύπου I<sup>77,78</sup>, και εμφανίζεται να προκαλεί μορφολογικές, μηχανικές και βιοχημικές αλλαγές στον τένοντα<sup>79</sup>.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Ταυτοποίηση των Μελετών**

Η μεθοδολογική προσέγγιση για αυτή τη μελέτη σε είδη 1-11c της λίστας ελέγχου του PRISMA(Προτεινόμενα Είδη Αναφοράς και Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις)<sup>80</sup>. Σε διατήρηση με το στόχο μας προβάλλοντας περιεκτική σφαιρική εικόνα της διαθέσιμης βιβλιογραφίας περισσότερο από την περίληψη ή τη συσσωμάτωση των δεδομένων για εξειδικευμένες μελέτες, τα είδη του PRISMA που αφορούν τη συλλογή και τη σύνθεση δεδομένων που δεν χρησιμοποιούνταν(11<sup>a</sup>-17). Οι PubMed, MEDLINE και η Βιβλιοθήκη του Cochrane, οι οποίες είναι βάσεις δεδομένων ανασκοπήθηκαν από δύο εκδότες (R.T. και !.J.) τον Ιανουάριο του 2018 χρησιμοποιώντας τον ερευνητικό όρο «στεροειδές δακρύων περιστροφικής μανσέτας», «αναβολικό στεροειδές τένοντα», και «στεροειδές διαχωρισμού τενόντων» (Fig. 1). Η προκαταρκτική οθόνη ταυτοποίησε 544 άρθρα. Μετά αποκλείοντας 86 αντίγραφα και διαλέγοντας 458 άρθρα, 269 ολόκληρα άρθρα κειμένων λήφθηκαν υπόψη. Από τα 269 επιλεγμένα άρθρα, υπήρχαν 93 άρθρα εμπλέκοντας αναφορές περίπτωσης, 29 άρθρα χρησιμοποιώντας κορτικοστεροειδή, και 130 άρθρα που δεν ήταν σχετικά με αυτή την ανασκόπηση. Σε σύνολο 18 άρθρα ήταν διαθέσιμα για μια συστηματική ανασκόπηση.

### **Συλλογή Δεδομένων**

Όλα τα μακροσκελή άρθρα που επένδυσαν στις μηχανικές, δομικές και/ή βιολογικές επιδράσεις, και που επίσης δημοσιεύτηκαν στα Αγγλικά, συσκέφτηκαν για συμπερίληψη. In vitro μελέτες, in vivo μελέτες, και κλινικές

μελέτες (εξάγοντας αναφορές περίπτωσης) συσκέφθηκαν για συμπερίληψη. Βασικά περιγραφικά δεδομένα εξάχθηκαν, συμπεριλαμβανομένων μεταβλητών θεραπείας, ακολουθιών χρόνου, ομάδων μελέτης, και δείγματος μεγέθους. Σημαντικά ευρήματα(ή έλλειψή τους επίσης) γενικεύτηκαν και οργανώθηκαν προκειμένου να προβάλλουμε μια υψηλού επιπέδου εικόνα της βιβλιογραφίας.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Συνολικά, 18 μελέτες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση (Table 1). Ενώ η μεθοδολογική ετερογένεια αποκλείει την ποσοτική σύνθεση των διαθέσιμων δεδομένων κάποιες γενικές τάσεις το διακινδυνεύουν. Μικρές μελέτες σε ζώα κατασκεύασαν την απέραντη πλειοψηφία της δημοσιευμένης έρευνας, με τα περισσότερα γκρουπ με την ένεση υπερβολικών δόσεων δεκανοϊκής νανδρολόνης(απαντώντας στην κοινώς προεγγεγραμμένη δόση σε ανθρώπους). Οι αχίλλειοι τένοντες αρουραίων ήταν οι πιο κοινώς μελετημένοι (10 μελέτες). Μόνο λίγες μελέτες έχουν επενδύσει στις επιπτώσεις του «στοιβάγματος», που αναφέρεται στην πρόσληψη δύο ή περισσότερων αναβολικών στεροειδών στον ίδιο χρόνο (μια κοινή πρακτική ανάμεσα σε AAS καταχραστής<sup>99</sup>), και καμιά μελέτη δεν έχει επενδύσει στις επιπτώσεις των προφορικώς διαχειρισμένων AAS στον τένοντα, παρά το γεγονός ότι προφορικές προετοιμασίες ήδη επενδύονται κλινικά ως ένας σκοπός στη μεταλειτουργική επιδιόρθωση και αποκατάσταση ακολουθώντας περιστροφική εγχείρηση επιδιόρθωσης<sup>100</sup>.

Οι ακόλουθες εκδόσεις συζητούν τις πιθανές μηχανικές, δομικές και βιολογικές επιδράσεις που έχουν οι AAS στον τένοντα (Πίνακας 2). Συνοψίζοντας, τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα είναι ακατάλληλα να υποστηρίξουν ή αντικρούουν την εξαγωγή κλινικής απόφασης.

### **Εμβιομηχανικές Επιδράσεις**

Η προδιάθεση που τα αναβολικά προδιαθέτουν στο διαχωρισμό τενόντων μέσω διαχωρισμού των εμβιομηχανικών διαδικασιών τους φαίνεται να βασίζονται κυρίως σε αναφορές περίπτωσης και μια χούφτα υψηλά επιδραστικών μελετών σε ζώα δημοσιευμένων στα τέλη της δεκαετίας του '80 και τις αρχές της δεκαετίας του '90. Μια από τις πρώτες εκείνων των πρώτων μελετών που δημοσιεύτηκαν από τον Miles και άλλους<sup>87</sup>. Ο Miles και οι άλλοι βρήκαν ότι μια στοιβαγμένη αναβολική αγωγή για 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με φυσική άσκηση αύξησε την ακαμψία του Αχίλλειου τένοντα σε αρουραίους, η οποία

προκάλεσε τους τένοντες να αποτύχουν με λιγότερη επιμήκυνση. Ενώ η AAS αγωγή δεν επέφερε αποτέλεσμα σε σημαντικές διαφορές στην τελική δύναμη στην αστοχία, την ενέργεια στο χρόνο που ο τένοντας απέτυχε, το όριο επιμήκυνσης δακτύλων και την επιμήκυνση στο χρόνο της πρώτης αστοχίας όλα επηρεάστηκαν σημαντικά. Μια παρόμοια μελέτη δημοσιεύτηκε αρκετά χρόνια αργότερα από Inhofe και άλλους που γενικά στήριξε εκείνα τα ευρήματα<sup>88</sup>. Οι αρουραίοι προσέλαβαν στανοζολόλη ακολουθούμενη από εβδομαδιαίες ενέσεις δεκανοϊκής νανδρολόνης για 6 εβδομάδες και ζώα «ευθανατίστηκαν» σε είτε 6 είτε 12 εβδομάδες. Διαφορές στην επιμήκυνση στην πρώτη αστοχία, ενέργεια στην πρώτη αστοχία και ακαμψία μετά από 6 εβδομάδες παρατηρήθηκαν. Ωστόσο, οι Inhofe και άλλοι δε βρήκαν διαφορές μεταξύ των θεραπευόμενων ζώων με AAS και ελέγχους στη 12<sup>η</sup> εβδομάδα, η οποία έχει πιθανώς σημαντικές επιπτώσεις για κλινικές δοκιμές, όπως προτείνεται ότι οι βραχυπρόθεσμες εμβιομηχανικές επιπτώσεις των AAS ίσως είναι αντιστρεπτές.

Πρόσφατες έρευνες χρησιμοποιώντας μη στοιβαγμένες αγωγές με AAS έχουν γενικά υποστηριχθεί πρόσφατα συμπεράσματα ότι οι AAS μειώνουν την ελαστικότητα του τένοντα. Για παράδειγμα, οι Marqueti και άλλοι ανέφεραν χαμηλότερη ελαστικότητα και χωρητικότητα να αντισταθούν σε φορτία σε κατάλληλες περιοχές διαφόρων τενόντων ακολουθώντας 2-βδομαδες ενέσεις δεκανοϊκής νανδρολόνης<sup>100</sup> και οι Seynes και άλλοι ανέφεραν αυξημένη ακαμψία επιγονατιδικού τένοντα και υψηλότερο μέτρο τάσης στους απομονωμένους προπονημένους που είχαν κάνει κατάχρηση AAS συνδυασμένη με μη χρήστες στεροειδών<sup>82</sup>. Ενώ κάποιες μελέτες έχουν δημοσιεύσει ωφέλιμες εμβιομηχανικές επιδράσεις<sup>95,97</sup>, η συνολική βιβλιογραφία υποστηρίζει την υπόθεση ότι (κάτω από κατάλληλες περιστάσεις) οι AAS μπορούν να αυξήσουν την ακαμψία τένοντα. Ωστόσο, όπως άλλες έχουν επισημανθεί<sup>34</sup>, μια διάκριση θα έπρεπε να είχε «κατασκευαστεί» μεταξύ απώλειας ελαστικότητας και δραστικού διαχωρισμού τένοντα.

### **Δομικές Επιδράσεις**

Οι δομικές επιδράσεις των AAS στον τένοντα δεν είναι καλά κατανοητές και αντιφατικές αναφορές έχουν δημοσιευτεί. Νεότερες έρευνες από Michna και άλλους βρήκαν χρονο-εξαρτώμενη δυσπλασία κολλαγόνου, ποιοτικές αλλαγές στην οργάνωση κολλαγόνου τένοντα από τη λεπτή ίνα, και δραματικές υπερδομικές αλλαγές στην υφή των απομονωμένων λεπτών ινών μετά από 3,2mg/kg μεθανδιενόνης που χρησιμοποιήθηκε σε ποντίκια για 10 εβδομάδες<sup>84</sup>. Ένα χρόνο αργότερα, οι Wood και άλλοι δημοσίευσαν μια έρευνα όπου η διαχείριση των AAS αύξησε τις γωνίες τσακίσματος και μείωσε το μήκος

κολλαγόνου λεπτής ίνας, επιμέρους όταν η χρήση των AAS συνδυάστηκε με φυσική άσκηση<sup>85</sup>. Ωστόσο, ευρήματα δημοσιευμένα τον ίδιο χρόνο από τους Evans και άλλους<sup>81</sup>, τόσο καλά όσο οι μεταγενέστερες μελέτες από τους Miles και άλλους<sup>87</sup> και Inhofe και άλλους<sup>88</sup>, ονόμασαν τη γενικότητα εκείνων των πρώτων ευρημάτων σε ερώτημα. Οι Miles και άλλοι σημείωσαν μια τάση προς το αυξημένο κολλαγόνο μεγέθους λεπτής ίνας χρησιμοποιώντας ηλεκτρονική μικροσκοπία, αλλά μόνο όταν το στεροειδές συνδυάστηκε με άσκηση, και οι Inhofe και άλλοι δεν παρατήρησαν σημαντικές αλλαγές χρησιμοποιώντας είτε μικροσκοπία φωτός είτε ηλεκτρονική μικροσκοπία.

Καμιά από τις προκαλούμενες από τις AAS υπερδομικές αλλαγές δεν έχει ευρεθεί να λογαριαστεί για τις αναφερόμενες αλλαγές σε εμβιομηχανικές ιδιοκτησίες, και περισσότερο πρόσφατες μελέτες έχουν επιπλέον προστεθεί στη σύγχυση<sup>89,93,94,96-98</sup>. Στο τεύχος τους του 2004, ο Τριανταφυλλόπουλος και άλλοι πρότειναν ότι η διασταυρούμενη σύνδεση επενδύεται ως ένας πιθανός μηχανισμός πίσω από τις αλλαγές που οφείλονται στην άσκηση και τη διαχείριση αναβολικών στεροειδών<sup>97</sup>, αλλά καμιά μελέτη δεν έχει αναφέρει την επηρεασμένη από τις AAS διασταυρούμενη σύνδεση να επικαιροποιηθεί. Επιπλέον, μόνο δύο ανθρώπινες μελέτες αξιολογώντας τις πιθανές δομικές αλλαγές στους τένοντες μεταξύ χρηστών και μη χρηστών AAS έχουν δημοσιευτεί. Η πρώτη από εκείνες χρησιμοποίησε φωτονική και ηλεκτρονική μικροσκοπία προκειμένου να αξιολογήσει διαχωρισμένους άπω δικεφάλους τενόντων που είχαν υποβληθεί σε βιοψία κατά τη διάρκεια εγχειρητικής αποκατάστασης των χρηστών AAS σε σύγκριση με τους μη χρήστες<sup>81</sup>. Καμιά διαφορά στο κολλαγόνο λεπτής ίνας υπερδομικά δεν παρατηρήθηκε, οδηγώντας τους εκδότες να συμπεράνουν ότι τα αναβολικά στεροειδή ίσως δεν επηρεάζουν υπερδομικές αλλαγές κολλαγόνου σε ανθρώπους. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης τους και μικρό μέγεθος δείγματος (n=4) περιορίζει γενικότερα συμπεράσματα, και οι υπερβολικές δόσεις AAS που λαμβάνονται στις προπονήσεις περιορίζουν τη συγκρισιμότητά τους σε προ-κλινικά μοντέλα. Η δεύτερη κλινική μελέτη συνέκρινε την επιφάνεια εγκάρσιας διατομής(CSA) των προπονημένων καταχρηστών AAS σε σχέση με τα απροπνήτα άτομα, που δεν είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως AAS<sup>82</sup>. Όταν εστίασε σε πονοκεφάλους μέγιστης ισομετρικής ροπής, η CSA έχει μειωθεί παρομοίως και στα 2 γκρουπ προπονημένων. Ωστόσο, οι εκδότες ήταν προσεκτικοί να επισημάνουν ότι η μέγιστη τάση τένοντα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο προπονημένο γκρουπ που είχε λάβει στεροειδή, που προτείνει ότι η υπερτροφία του τένοντα σε χρήστες AAS ίσως είναι ακατάλληλη να συναντήσει τις μειωμένες απαιτήσεις. Ωστόσο,

επειδή η πρόσληψη δόσης δεν ήταν εξειδικευμένη, είναι δύσκολος ο σχεδιασμός ασφαλών συμπερασμάτων.

### **Βιολογικές Επιδράσεις**

Μια από τις πρώτες μελέτες να κοιτάξουμε στις βιολογικές επιδράσεις των AAS μέτρησε τις δραστηριότητες των προλυλ-4-υδροξυλάση και γαλακτοσυλοϋδροξυλασίνης γλυκοτρανσφεράσης να εκτιμήσει τη διαδρομή της σύνθεσης κολλαγόνου<sup>86</sup>. Αρουραίοι δόθηκαν σε υψηλή ή χαμηλή δόση (1mg/kg ή 5mg/kg αξιολόγησαν) ενδομυϊκών ενέσεων δεκανοϊκής νανδρολόνης δύο φορές την εβδομάδα για 1 ή 3 εβδομάδες. Η δραστηριότητα της προλυλ-4-υδροξυλάσης και της συγκέντρωσης υδροξυπρολίνης μείωσαν σημαντικά στην υψηλή δόση σώματος στρατού μετά από 3 μήνες θεραπείας, υποδεικνύοντας μια μείωση στη βιοσύνθεση κολλαγόνου στον τένοντα. Περαιτέρω πρόσφατες αναφορές έχουν προτείνει επίσης ότι οι AAS επηρεάζουν αρνητικά το μεταβολισμό κολλαγόνου στον τένοντα<sup>92,93</sup>.

Δεδομένης της ανάμιξης τους στον υποβιβασμό ECM και την αναδιαμόρφωση ιστών, ένας αριθμός μελετών έχουν επενδύσει στη σχέση μεταξύ AAS και μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (MMPs). Σε μια σειρά δημοσιευμένων τευχών από τους Marchetti και άλλους, μια υπερβολική δόση (5mg/kg) δεκανοϊκής νανδρολόνης δείχτηκε να καταργεί τη δραστηριότητα MMP που συνδέεται με φυσική προπόνηση<sup>89</sup>, προκαλεί στην ιδιαίτερη περιοχή του τένοντα μειώσεις στη συγκέντρωση σε MMP-2<sup>90</sup>, και προκαλεί πιθανές συνέπειες στην αναδιαμόρφωση ECM<sup>92</sup>. Τα ευρήματα του Marchetti είναι επιμέρους ενδιαφέροντα επειδή στηρίζονται σε έντονη αντίθεση σε εκείνα που αναφέρθηκαν νωρίτερα από τον Τριανταφυλλόπουλο και άλλους<sup>97</sup>. Χρησιμοποιώντας βιοδομική περιστροφική μανσέτα τενόντων<sup>101</sup>, ο Τριανταφυλλόπουλος και άλλοι βρήκαν ότι ο συνδυασμός φόρτισης και AAS ενίσχυσαν σημαντικά την αναδιαμόρφωση ιστών. Ωστόσο, ο Τριανταφυλλόπουλος και άλλοι βρήκαν επίσης ότι οι θεραπευόμενοι τένοντες από τις AAS πέτυχαν βελτιωμένη ευελιξία, παραμορφωσιμότητα, και τελική τάση αστοχίας, έτσι απορρόφησαν περισσότερη ενέργεια πριν την αστοχία. Τα ευρήματα του Τριανταφυλλόπουλου είναι ασταθή με την πλειοψηφία δημοσιευμένων ερευνών, η οποία προτείνει ότι η βιοδομική περιστροφική μανσέτα τενόντων ίσως είναι πολύ διαφορετική από τις επιδράσεις τους στον Αχιλλέιο τένοντα. Η ασταθής απάντηση θα μπορούσε επίσης να είναι λόγω (το λιγότερο επιμέρους) της δόσης και ικανότητας του φαρμάκου, της οποίας οι αναφορές του Τριανταφυλλόπουλου στις οποίες αναφέρει «ισοδύναμο στη δόση προτείνεται το FDA».



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρόλο που αυστηρές μελέτες συνδεδεμένες με τη χρήση AAS στο διαχωρισμό τενόντων ακόμα χρειάζονται, η έννοια ότι υπερβολικές δόσεις AAS προϋδεάζουν το διαχωρισμό τενόντων μέσω αύξησης της ελαστικότητας είναι ευρέως αναφερόμενη στη βιβλιογραφία. Δύο εναλλακτικές (ίσως όχι απαραίτητα αποκλειστικές) υποθέσεις συχνά επικαλούνται προκειμένου να εξηγήσουν τον συνδεδεμένο με τις AAS διαχωρισμό τένοντα<sup>34,90,102,103</sup>. Η πρώτη υπόθεση τοποθετεί ότι οι AAS έχουν λίγο έως καθόλου επιβλαβή επίδραση στους τένοντες από μόνες τους. Αντιθέτως, η υπερτροφία μυών δίχως ενδυναμωτική ανταπόκριση μεταξύ των συνδεδεμένων τενόντων, εξηγεί το συνδεδεμένο με τους τένοντες διαχωρισμό. Η δεύτερη υπόθεση είναι ότι, σε υψηλές δόσεις, επιμέρους σε σύνδεση με φυσική προσπάθεια, οι AAS καταστρέφουν τη δομή των τενόντων και κάνουν αυτούς περισσότερο ευάλωτους στο διαχωρισμό, όπως στην απουσία υπερβολικής τάσης. Αυτή η ανασκόπηση δηλώνει ότι ούτε η υπόθεση μπορεί να επιβεβαιωθεί ή διαψευστεί βασισμένη σε πρόσφατα διαθέσιμη απόδειξη. Επιπλέον, δεν είναι ξεκάθαρο πώς παράγοντες όπως το στοίβαγμα, η πρόσληψη δόσης και η άσκηση επηρεάζουν την ακαμψία τένοντα.

Παρόλο που δοθείσα φαινομενικώς αντιαισθητική σύνδεση μεταξύ AAS και χωρισμού τένοντα, πρόσφατες μελέτες και επενδύοντας οπουδήποτε οι AAS προβάλλουν θεραπευτικά πλεονεκτήματα σε ασθενείς υπόκεινται σε εγχείρηση περιστροφικής μανσέτας. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στην έννοια ότι διεγερτική σύνθεση πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου ακολουθούμενη από προβολή πλεονεκτημάτων τραυματισμού που ξεπερνιούνται με τις βραχυπρόθεσμες πλευρικές επιδράσεις των AAS<sup>104</sup>. Σε φυσιολογικά δάκρυα περιστροφικής μανσέτας, λιπαρή διήθηση και ατροφία μυών έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την εξέλιξη ασθένειας<sup>105,106</sup>, πιθανό αναγεννητικό<sup>107</sup>, και λειτουργικό εξάγει ως αποτέλεσμα ακολουθία χειρουργικής αποκατάστασης<sup>108</sup>. Σε μια προσπάθεια να αντιδράσουμε σε αυτές τις επιβλαβείς επιδράσεις, οι Gerber και άλλοι διαχειρίστηκαν τη δεκανοϊκή νανδρολόνη συστηματικά (μέσω ένεσης στους τετρακέφαλους μύες) και ημι-τοπικά (μέσω ένεσης τόσο στους τετρακέφαλους, όσο και στους υπερακάνθιους μύες) σε κουνέλια ακολουθώντας υπερακάνθια απελευθέρωση τένοντα<sup>109</sup>. Βρήκαν ότι οι ενέσεις με AAS είχαν ως αποτέλεσμα λιπαρή διήθηση του υπερακάνθιου μυ και μειωμένη λειτουργική βλάβη των μυών. Με ενδιαφέρον, δεν αναφέρθηκαν διαφορές μεταξύ των συστημικών και ημι-τοπικών ομάδων θεραπείας. Συνολικά, συμπέραναν ότι οι AAS ίσως μειώνουν τις μη αναστρέψιμες δομικές και λειτουργικές αλλαγές που

συμβαίνουν στη μυοτενοντώδη ενότητα ως αποτέλεσμα χρόνιων δακρύων περιστροφικής μανσέτας. Ωστόσο, η δύναμη του συμπεράσματός τους είναι εξασθενημένη από το γεγονός ότι δεν μπορούσε να παρατηρηθεί κατάλληλη υλική βιοψία από τον τένοντα για ανάλυση.

Ακολουθούν μελέτες δημοσιευμένες από τον Gerber και άλλους που έχουν γενικά υποστηρίξει τα προηγούμενα ευρήματά τους σε κουνέλια<sup>109</sup>. Σε πρόσφατα εβδομαδιαίες ενδομυϊκές ενέσεις των 150mg δεκανοϊκής νανδρολόνης είχαν ως αποτέλεσμα εκφυλιστικές αλλαγές στους μύες όταν υποβλήθηκαν σε διαχείριση στο χρόνο του τραυματισμού, αλλά δεν υποβλήθηκαν σε διαχείριση στο χρόνο της χειρουργικής αποκατάστασης<sup>110</sup>. Επιπροσθέτως, στην υποστήριξη της πρότερης χρονικά εργασίας, αυτά τα ευρήματα έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, όπως προτείνουν ότι οι πιθανές ωφέλιμες επιδράσεις των AAS ίσως ισχυρά απαιτούν στο πώς γρήγορα υποβάλλονται σε διαχείριση μετά τον τραυματισμό. Σε άλλη παρόμοια μελέτη εκπονημένη από το ίδιο γκρουπ, Fluck και άλλοι<sup>111</sup> εστίασαν στο πού η απελευθέρωση τένοντα και η μυοτενοντώδης απόκριση προκάλεσαν αλλαγές σε γονιδιακή έκφραση εξαρτημένη από λιπίδια που οδηγεί σε λιπαρή διήθηση. Συγκρινόμενα να ελέγχουμε ζώα, το ξεκίνημα της διαχείρισης νανδρολόνης αμέσως μετά την απελευθέρωση τένοντα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ποσοστού λίπους στην περιοχή έπειτα από την απελευθέρωση τένοντα. Ωστόσο, όταν η νανδρολόνη υποβλήθηκε σε διαχείριση ξεκινώντας στο χρόνο της αποκατάστασης, καμιά αλλαγή στον όγκο ή τη σύνθεση των μυών δεν παρατηρήθηκε. Επιπροσθέτως, παρά τη μείωση της συνολικής αφθονίας ειδών λιπιδίων, η διαχείριση της νανδρολόνης αναβάθμισε τη μεταγραφή παραγόντων εμπλεκόμενων σε διαφορά λιπιδίου κυττάρου και βιογένεσης λιπιδίων. Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη Gerber<sup>109</sup>, ούτε από εκείνες τις μελέτες που ακολουθούν εστίασαν πρακτικά στον τένοντα. Επομένως, μόνο τα αποτελέσματά τους συσχετίζουν έμμεσα σε τραυματισμό/παθολογία τένοντα.

Όταν αναλογιζόμαστε την παρουσιασμένη πληροφορία σε αυτή την ανασκόπηση και την καθοδηγητική ματιά για συνεχόμενη έρευνα ευρύτερα (Table 3) είναι σημαντικό να καταλάβουμε ότι τα ευρήματά μας εφαρμόζονται αποκλειστικά στις μηχανικές, δομικές ή βιολογικές επιδράσεις που οι AAS έχουν στους τένοντες. Ωστόσο, όπως οι μελέτες από τον Gerber και άλλους προβάλλονται έντονα, το συνολικό κλινικό σενάριο εστιάζει στη μυοτενοντώδη ενότητα, όχι μόνο στον τένοντα ειδικά. Επομένως, η σημαντικότητα των γειτονικών μυών, συνδέσμων και ένθεσης δε θα έπρεπε να έκπτονται.

Δυστυχώς, με την εξαίρεση των αναφορών περίπτωσης, πολύ λίγα δεδομένα ειδικά στις επιδράσεις των AAS στους ιστούς (π.χ. τένοντας vs. μύες vs. σύνδεσμος) έχουν δημοσιευτεί. Από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες σε αυτή την ανασκόπηση, μόνο η μελέτη κατά Karakka εστίασε τόσο στους μύες, όσο και στον τένοντα<sup>86</sup>. Ενώ δεν παρατήρησαν μια εξαρτημένη ανταπόκριση από τη δόση στον μυ, η συγκέντρωση της προλυλ-4-υδροξυλάσης και υδροξυπρολίνης στον τένοντα μείωσε σημαντικά στο θεραπευόμενο γκρουπ με υψηλή δόση (5mg/kg) δεκανοϊκής νανδρολόνης. Παρά την έλλειψη κλινικών δεδομένων που εστιάζουν στις επιδράσεις των AAS στον τένοντα, υπάρχουν κάποια δεδομένα(μολονότι περιορισμένα) που προτείνουν ότι η υπερβολική χορήγηση τεστοστερόνης ίσως είναι μια χρήσιμη παρεπόμενη θεραπεία για ασθενείς που υπόκεινται σε πρώιμη ανακατασκευή χιαστού συνδέσμου<sup>112,113</sup>.

Επιπροσθέτως στις AAS, άλλα αναβολικά στοιχεία είναι επίσης επενδυμένα για φαρμακευτικά τενόντων. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα είναι η αναπτυξιακή ορμόνη (GH), που ασκεί αναβολικές επιδράσεις ευθέως, τόσο καλά όσο μέσω διέγερσης του «ινσουλινοειδούς» αναπτυξιακού παράγοντα-I, ινσουλίνης, και ελεύθερων λιπαρών οξέων<sup>114,115</sup>. Ενώ στοιχεία ότι η GH ενισχύει την εξωτερική εμφάνιση δεν υποστηρίζονται γενικά από την επιστημονική βιβλιογραφία<sup>116</sup>, κάποια έχουν προτείνει ότι οι αναβολικές επιδράσεις τους ίσως προβάλλουν πλεονεκτήματα σε ασθενείς με τραυματισμούς μυών και τενόντων<sup>117</sup>. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δημοσιευτεί για επικαιροποίηση. Μια μελέτη του 2010 σε υγιείς άντρες (n=10) βρήκε ότι η διαχείριση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης GH με σύνθεση κολλαγόνου διεγερμένης μήτρας σε σκελετικούς μύες και τένοντες<sup>115</sup>. Ωστόσο, μια πολύ κεντρική, καθοδηγητική, τυχαίοποιημένη, αμερόληπτη πειραματική δοκιμή επενδύοντας στη χρήση αναπτυξιακής ορμόνης σε φαρμακευτικά περιστροφικής μανσέτας μετά από αρθροσκοπική θεραπεία (n=50) απέτυχε να δηλώσει στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε φαρμακευτικά ή συμπεράσματα<sup>118</sup>.

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς αυτής της ανασκόπησης είναι η ανομοιογένεια των συμπεριλαμβανομένων μελετών, η οποία αποκλείει ποσοτική σύνθεση των διαθέσιμων δεδομένων. Ενώ αυτή η προσέγγιση ακολούθησε μια περιεκτική σφαιρική εικόνα της βιβλιογραφίας, σημαντικές διαφορές μεταξύ μελετών δεν πρέπει να παραβλεφθούν. Για παράδειγμα, ενισχυμένη ή μειωμένη φόρτιση συχνά χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπευτικές παράμετροι και αρκετές μελέτες βρήκαν μόνο διαφορές όταν οι AAS συνδυάστηκαν με αλλαγές σε φυσική φόρτιση<sup>87,88,94</sup>. Υπήρχε επίσης ευρεία ποικιλία μεταξύ τύπου, δόσης,

διαδρομής και συχνότητας διαχείρισης. Επιπροσθέτως, δύο από τις πιο επιδραστικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν για επικαιροποίηση είναι επίσης οι μόνες μελέτες που χρησιμοποίησαν στοιβαγμένες θεραπείες με AAS<sup>87,88</sup>. Τελικά, πάνω από τις μισές μελέτες που αναφέρονται σε αυτή την ανασκόπηση συνδέθηκαν με τους Αχιλλειούς τένοντες σε αρουραίους. Ωστόσο, διαφορετικοί τένοντες έχουν ως θέμα διαφορετικές μηχανικές φορτίσεις<sup>119</sup> και διαφορές στην κυτταρική/μοριακή μικροδομή μπορούν να προκαλέσουν τένοντες (και υποπεριοχές τενόντων) να ανταποκριθούν διαφορετικά σε μηχανική φόρτιση<sup>45</sup>. Αυτό προτείνουν ότι ίσως υπάρχουν ειδικές ανταποκρίσεις για τένοντες στις AAS, που συνδέονται με εξαρτημένες από AAS αυξήσεις στη φόρτιση, ή και τα δύο μαζί<sup>90,91</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μετά από 30 χρόνια σκληρής έρευνας, οι παθολογία/τραυματισμός συνδεόμενα με τις AAS είναι ακόμα φτωχά στην κατανόηση. Ενώ αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει αυξημένη ακαμψία τένοντα στη χρήση AAS, τα δεδομένα είναι μακριά από το συμπέρασμα και μια διάκριση θα έπρεπε να κατασκευαστεί μεταξύ απώλειας ελαστικότητας και δραστικού χωρισμού τένοντα. Επιπλέον, σταθερές, βασισμένες στις AAS υπερδομικές ή βιοχημικές αλλαγές δεν έχουν βρεθεί να λογαριαστεί για τις αλλαγές σε βιοχημικές ιδιοκτησίες, και των περιορισμένων, συχνά αντιφατικών αποτελεσμάτων που αποκλείουν συμπεράσματα εταιρειών.

Πρόσφατη έρευνα «ρίχνει» μια δεύτερη ματιά στις AAS ως πιθανά θεραπευτικά στοιχεία για ασθενείς με αρκετούς τραυματισμούς τενόντων. Καθώς υποστηρίζεται υπεύθυνα από αναφορές που εστιάζουν στο ότι οι AAS ίσως αντιδρούν στις ανεπανόρθωτες δομικές/λειτουργικές αλλαγές που συμβαίνουν στη μυοτενοντώδη ενότητα ακολουθώντας δάκρυα περιστροφικής μανσέτας, καμία μελέτη αναφερόμενη στις δομικές, βιολογικές ή μηχανικές επιδράσεις των AAS στον τένοντα έχουν επενδύσει στη χρήση τους ως πιθανά θεραπευτικά στοιχεία. Περισσότερο από το ότι προβάλλουν ισχυρή απόδειξη υπέρ ή κατά της χρήσης AAS, καλύτερες στιγμές της χρησιμότητας για περαιτέρω μελέτες. Πιθανές περιοχές για μελλοντική έρευνα περιλαμβάνουν μελέτες με στόχο στη γνώση της πρόσληψης δόσης-και φαρμάκου- εξαρτημένες από τις απαντήσεις. Υπάρχει επίσης αιτιολογημένη απόδειξη να υποστηρίξει περισσότερες μελέτες επενδύοντας στη χρήση των AAS ακολουθώντας τραυματισμό περιστροφικής μανσέτας, παρόλο που δεν έχουν δείχτει ρητά, μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι AAS έχουν ωφέλιμες επιδράσεις στις δομικές, βιολογικές ή μηχανικές ιδιοκτησίες

του τένοντα. Άλλες πιθανές περιοχές για μελλοντική έρευνα περιλαμβάνουν μελέτες με στόχο την καλύτερη γνώση των επιδράσεων του στοιβάγματος και υπερύψηλων θεραπευτικών αγωγών, οι οποίες συχνά χρησιμοποιούνται από αναγεννητικούς καταχρήστες.

## ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΕΣ ΕΚΔΟΤΩΝ

IAJ: ουσιώδης συνεισφορά, διεξαχθείσα βιβλιογραφική έρευνα, ανασκόπησε όλα τα άρθρα, διόρθωσε τους πίνακες, έγραψε, και αναθεώρησε το τεύχος. RT: διεξήγαγε βιβλιογραφική έρευνα, ανασκόπησε όλα τα άρθρα, διόρθωσε τους πίνακες, έγραψε και αναθεώρησε το τεύχος, GRH: σύνταξη και αναθεώρηση τεύχους, ανασκόπησε το τεύχος, AEW: σύνταξη και αναθεώρηση τεύχους, ανασκόπησε το τεύχος, CTV: ουσιώδης συνεισφορά, ανασκόπησε όλα τα άρθρα, συμβούλεψε το σχεδιασμό έρευνας και δημοσίευσε το τεύχος. Όλοι οι εκδότες αποδέχτηκαν την υποβολή και τελική έκδοση αυτού του χειρόγραφου.

## ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE, et al. 2001. Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med* 29:1936-1942.
2. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, et al. 2006. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Med* 7:299-310.
3. Casaburi R, Nakata J, Bistrong L, et al. 2015. Effect of megestrol acetate and testosterone on body composition and hormonal responses in COPD cachexia. *Chronic Obstr Pulm Dis* 3:389-397.
4. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, et al. 1995. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1268-1274.
5. Gold J, High HA, Li Y, et al. 1996. Safety and efficacy of nandrolone decanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 10:745-752.
6. Strawford A, Barberi T, Van Loan M, et al. 1999. Resistance exercise and supraphysiological androgen therapy in eugonadal men with HIV-related weight loss: a randomized control trial. *JAMA* 281: 1282-1290.
7. Welle S, Jozefowicz R, Forbes G, et al. 1992. Effect of testosterone on metabolic rate and body composition in normal men and men with muscular dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 332-335.
8. Grogan BF, Hsu JR, Skeletal Trauma Research Consortium 2011. Volumetric muscle loss. *J Am Acad Orthop Surg* 19: S35-S37.
9. Giangregorio L, Mc Cartney N. 2006. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med* 29: 489-500.
10. Apell HJ. 1990. Muscular atrophy following immobilitation. A review. [Internet]. *Sports Med* 10: 42-58. Διαθέσιμο από:

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2197699&retmode=ref&cmd=prlinks>.

11. Yarrow JF, Conover CF, Beggs LA, et al. 2014. Testosterone dose dependently prevents bone and muscle loss in rodents after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 31: 834-845.
12. Yarrow JF, Phillips EG, Conover CF, et al. 2017. Testosterone plus finasteride prevents bone loss without prostate growth in a rodent spinal cord injury model. *J Neurotrauma* 34: 2972-2981.
13. Gorgey AS, Khalil RE, Gill R, et al. 2017. Effects of testosterone and evoked resistance exercise after spinal cord injury (TEREX-SCI): study protocol for a randomized control trial. [Internet]. *BMJ Open* 7:e014125. Διαθέσιμο από: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen2016-014125>
14. Hartgens F, Kupiers H. 2014. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med* 34: 513-554.
15. Pope HG, Wood RI, Rogol A. et al. 2014. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society Scientific Statement. [Internet]. *Endocr Rev* 35: 341-375. Διαθέσιμο από: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/er.2013-2058>
16. Laseter JT, Rusell JA. 1991. Anabolic steroid-induced tendon pathology: a review of the literature. [Internet] *Endocr Rev* 35:341-375. Διαθέσιμο από: <http://europepmc.org.libproxy1.usc.edu/abstract/med/1997802>
17. Shahidi N. 2001. A review of the chemistry, biological action and clinical applications of anabolic-androgenic steroids [Internet]. *Clin Ther* 23: 1355-1390. Διαθέσιμο από: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291801801144>
18. Kuhn CM. 2002. Anabolic steroids. *Recent Prog Horn Res* 57:411-434.
19. O' Malley BW, Tsai MJ. 1992. Molecular pathways of steroid receptor action. *Biol Reprod* 46:163-167.
20. Toth M, Zakar T. 1982. Relative binding affinities of testosterone, 19-nortestosterone and their 5 $\alpha$ -reduced derivatives to the androgen receptor and to other androgen-binding proteins: a suggested role of 5 $\alpha$ -reductive steroid metabolism in the dissociation of "myotrophic" and 'androgenic' activities of 19-nortestosterone. *J Steroid Bio-chem* 17:653-660.
21. Cellotti F, Cesi PN. 1992. Anabolic steroids: a review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. *J Steroid Bio-chem Mol Biol* 43:469-477.
22. Speed CA. 2001. Fortnightly review: corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ* 323:382-386.
23. Hess GW. 2010. Achilles tendon rupture: a review of etiology, population, anatomy, risk factors, and injury prevention. *Foot Ankle Spec* 3:29-32.
24. Mikolyzk DK, Wei AS, Torino P, et al. 2009. Effect of corticosteroids on the biomechanical strength of rat rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Am* 91:1172-1180.
25. Beiner JM, Jokl P, Cholewicki J, et al. 1999. The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. *Am J Sports Med* 27:2-9.
26. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, et al. 2013. Tendon injury and fluoroquinolone use: a systematic review. *Drug Saf* 36:709-721.
27. Barnes PJ. 2006. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. *Br J Pharmacol* 148:245-254.

28. Haupt HA, Rovers GD. 1984. Anabolic steroids: a review of the literature. *Am J Sports Med* 12:469-484.
29. Wade N. 1972. Anabolic steroids: doctors denounce them, but athletes aren't listening. *Science* 176:1399-1403.
30. Elashoff JD, Jacknow AD, Shain SG, et al. 1991. Effects of anabolic-androgenic steroids on muscular strength. *Ann Intern Med* 115:387-393.
31. Schroeder ET, Vallejo AF, Zheng L et al. 2005. Six-week improvements in muscle mass and strength during androgen therapy in older men [Internet]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1586-1592. Διαθέσιμο από: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/60.12.1586>
32. Wolf SE, Thomas SJ, Dasu MR, et al. 2003. Improved net protein balance, lean mass, and gene expression changes with oxandrolone treatment in the severely burned. *Ann Surg* 237:801-810; discussion 810-811.
33. Jeschke MG, Finnerty CC, Suman OE, et al. 2007. The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn. *Ann Surg* 246:351-360; discussion 360-362.
34. Evans NA. 2004. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *Am J Sports Med* 32: 534-542.
35. Pope HG, Kanayama G, Athey A, et al. 2014. A lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict* 23:371-377.
36. Melchert RB, Welder AA, 1995. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 27:1252-1262.
37. Clark AS, Henderson LP. 2003. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. *Neurosci Biobehav Rev* 27:413-436.
38. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. 2001. Clinical review 138: anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5108-5117.
39. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. 2010. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol* 57:117-123.
40. Brower KJ. 2002. Anabolic steroid abuse and dependence. *Curr Psychiatry Rep* 4:377-387.
41. Rossetti L, Kuntz LA, Kunold E, et al. 2017. The microstructure and micromechanics of the tendon-bone insertion. *Nat Mater* 97:976.
42. Yin Z, Chen X, Chen J-L, et al. 2010. Stem cells for tendon tissue engineering and regeneration. *Expert Opin Biol Ther* 10: 689-700.
43. Collins M, Posthumus M, Schweltnus MP. 2010. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *Br J Sports Med* 44:1063-1064.
44. Hoffman A, Gross G. 2007. Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. *Int Orthop* 31:791-797.
45. Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D. 2015. Tendon injury: from biology to tendon repair. [Internet]. *Nat Rev Rheumatol* 11:223-233. Διαθέσιμο από: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2015.26>
46. O' Brien M. 1997. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7:55-61.

47. Yoon JH, Halper J. 2005. Tendon proteoglycans: biochemistry and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5:22-34.
48. Voleti PB, Buckley MR, Soslowky LJ. 2012. Tendon healing: repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng* 14:47-71.
49. James R, Kesturu G, Balian G, et al. 2008. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg* 33: 102-112.
50. Parkinson J, Samiric T, Ilic, MZ, et al. 2011. Involvement of proteoglycans in tendinopathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 11:86-93.
51. Ilic MZ, Carter P, Tyndall A, et al. 2005. Proteoglycans and catabolic products of proteoglycans present in ligament. *Biochem J* 385: 381-388.
52. Aslan H, Kimelman-Bleich N, Pelled G, et al. 2008. Molecular targets for tendon neoformation. *J Clin Invest* 118: 439-444.
53. Pennisi E. 2002. Tending tender tendons. *Science* 295: 1011-1011.
54. Chen X, Jones IA, Park C, et al. 2017. The efficacy of platelet-rich plasma on tendon and ligament healing: a systematic review and meta-analysis with bias assessment. *Am J Sports Med* 2016:3635546517743746.
55. Docheva D, Muller SA, Majewski M, et al. 2015. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev* 84: 222-239.
56. Urwin M, Symmons D, Allison T, et al. 1998. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis* 57: 649-655.
57. McElvany MD, McGoldrick E, Gee AO, et al. 2015. Rotator cuff repair: published evidence on factors associated with repair integrity and clinical outcome. *Am J Sports Med* 43: 491-500.
58. Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, et al. 2004. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 219-224.
59. Kannus P. 1997. Tendons- a source of major concern in competitive and recreational athletes. *Scand J Med Sci Sports* 7: 53-54.
60. Sharma P, Maffulli N. 2005. Basic biology of tendon injury and healing. *Surgeon* 3: 309-316.
61. Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY, et al. 2006. Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury. *J Orthop Res* 24: 541-550.
62. Garner WL, McDonald JA, Koo M, et al. 1989. Identification of the collagen-producing cells in healing flexor tendons. *Plast Reconstr Surg* 83:875.
63. Farkas LG, McCain WG, Sweeney P, et al. 1973. An experimental study of the changes following silastic rod preparation of a new tendon sheath and subsequent tendon grafting. *JBJS* 55: 1149.
64. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al. 1989. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 109: 429-440.
65. Pryce BA, Watson SS, Murchinson ND, et al. 2009. Recruitment and maintenance of tendon progenitors by TGFbeta signaling are essential for tendon formation. *Development* 136: 1351-1361.
66. Motta GDR, Amaral MV, Rezende E, et al. 2014. Evidence of genetic variations associated with rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 23: 227-235.



67. Yun Y-R, Won JE, Jeon E, et al. 2010. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng* 2010:218142-218142.
68. Mott JD, Werb Z, 2004. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 16:558-564.
69. Vu TH, Werb Z, 2000. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 14:2123-2133.
70. Riley GP, Curry V, DeGroot J, et al. 2002. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodeling in tendon pathology. *Matrix Biol* 21: 185-195.
71. Castagna A, Cesari E, Garofalo R, et al. 2013. Matrix metalloproteinases and their inhibitors are altered in torn rotator cuff tendons, but also in the macroscopically and histologically intact portion of those tendons. *Muscle Ligaments Tendons J* 3:132-138.
72. Del Buono A, Oliva F, Longo UG, et al. 2012. Metalloproteinases and rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 21: 200-208.
73. Bedi A, Fox AJS, Kovacevic D, et al. 2010. Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 38: 308-317.
74. Killian ML, Cavinato L, Galatz LM, et al. 2012. The role of mechanobiology in tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg* 21: 228-237.
75. Maeda T, Sakabe T, Sunaga A, et al. 2011. Conversion of mechanical force into TGF- $\beta$ -mediated biochemical signals. *Curr Biol* 21:933-941.
76. Zhang J, Wang JH-C. 2013. The effects of mechanical loading on tendons-an in vivo and in vitro model study. *PLoS ONE* 8:e71740.
77. Mendias CL, Gumucio JP, Bakhurin KI, et al. 2012. Physiological loading of tendons induces scleraxis expression in epitenon fibroblasts. *J Orthop Res* 30: 606-612.
78. Heinemeier KM, Olesen JL, Haddad F, et al. 2009. Effect of unloading followed by reloading on expression of collagen and related growth factors in rat tendon and muscle. *J Appl Physiol* 106: 178-186.
79. Heinemeier KM, Kjaer M. 2011. In vivo investigation of tendon responses to mechanical loading. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 11: 115-123.
80. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 4:1.
81. Evans NA, Bowrey DJ, Newman GR. 1998. Ultrastructural analysis of ruptured tendon from anabolic steroid users. *Injury* 29: 769-773.
82. Seynnes OR, Kamandulis S, Kairaitis R, et al. 2013. Effects of androgenic-anabolic steroids and heavy strength training on patellar tendon morphological and mechanical properties. *J Appl Physiol* 115: 84-89.
83. Michna H. 1986. Organisation of collagen fibrils in tendon: changes induced by the anabolic steroid. I. Functional and ultrastructural studies. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 52: 75-86.
84. Michna H. 1987. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice [Internet]. *Int Orthop* 11: 157-162. Διαθέσιμο από: [https://link-springer-com.libproxy1.usc.edu/article/10.1007/BF00266702](https://link.springer-com.libproxy1.usc.edu/article/10.1007/BF00266702)
85. Wood TO, Cooke PH, Goodship AE. 1988. The effect of exercise and anabolic steroids on the mechanical properties and crimp morphology of the rat tendon. *Am J Sports Med* 16: 153-158.
86. Karpakka JA, Pesola MK, Takala TE. 1992. The effects of anabolic steroids on collagen synthesis in rat skeletal muscle and tendon. A preliminary report. [Internet]

- Am J Sports Med 20: 262-266. Διαθέσιμο από:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/036354659202000305>
87. Miles JW, Grana WA, Eagle D, et al. 1992. The effect of anabolic steroids on the biomechanical and histological properties of rat tendon. [Internet] JBJS 74: 411-422. Διαθέσιμο από:  
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1548269&retmode=ref&cmd=prlinks>
  88. Inhofe PD, Grana WA, Egle D, et al. 1995. The effects of anabolic steroids on rat tendon. An ultrastructural, biomechanical and biochemical analysis. Am J Sports Med 23: 227-232.
  89. Marqueti RC, Parizotto NA, Chringuer RS, et al. 2006. Androgenic-anabolic steroids associated with mechanical loading inhibit matrix metalloproteinase activity and affect the remodeling of the achilles tendon in rats. Am J Sports Med 34: 1274-1280.
  90. Marqueti RC, Prestes J, Paschoal M, et al. 2008. Matrix metalloproteinase 2 activity in tendon regions: effects of mechanical loading exercise associated to anabolic-androgenic steroids. [Internet] Eur J Appl Physiol 104: 1087-1093. Διαθέσιμο από:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00421-008-0867-7>
  91. Marqueti RC, Prestes J, Wang CC, et al. 2011. Biomechanical responses of different rat tendons to nandrolone decanoate and load exercise. Scand J Med Sci Sports 21:e91-e99.
  92. Marqueti RC, Marqueti R de C, Heinemeier KM, et al. 2012. Gene expression in distinct regions of rat tendons in response to jump training combined with anabolic androgenic steroid administration. Eur J Appl Physiol 112: 1505-1515.
  93. Marqueti RC Paulino MG, Fernandes MN, et al. 2014. Tendon structural adaptations to load exercise are inhibited by anabolic androgenic steroids. [Internet]. Scand J Med Sci Sports 24:e39-e51. Διαθέσιμο από: <http://doi.wiley.com/10.1111/sms.12135>
  94. Tsistsilonis S, Chatzistergos PE, Panayiotis CE, et al. 2014. Anabolic androgenic steroids reverse the beneficial effect of exercise on tendon biomechanics: an experimental study. Foot Ankle Surg 20: 94-99.
  95. Papaspiliopoulos A, Papaparaskeva K, Papadopoulou E et al. 2010. The effect of local use of nandrolone decanoate on rotator cuff repair in rabbits. J Invest Surg 23: 204-207.
  96. Wieser K, Farshad M, Meyer DC, et al. 2015. Tendon response to pharmacomechanical stimulation of the chronically retracted rotator cuff in sheep. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 23: 577-584.
  97. Triantafyllopoulos IK, Banes AJ, Bowman KF, et al. 2004. Nandrolone decanoate and load increase remodeling and strength in human supraspinatus bioartificial tendons. Am J Sports Med 32: 934-943.
  98. Denaro V, Ruzzini L, Longo UG, et al. 2010. Effect of dihydrotestosterone on cultured human tenocytes from intact supraspinatus tendon. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 18: 971-976.
  99. Hall RCW, Hall RCW. 2005. Abuse of supraphysiologic doses of anabolic steroids. South Med J 98: 550-555.
  100. George F Rick Hatch IM. 2017. Oxandrolone Rotator Cuff Trial (ORCT). US National Library of Medicine. Clinical-Trials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03091075> (2018).

101. Garvin J, Qi J, Maloney M, et al. 2003. Novel system for engineering bioartificial tendons and application of mechanical load. *Tissue Eng* 9: 967-979.
102. Kanayama G, DeLuca J, Meehan WP, et al. 2015. Ruptured tendons in anabolic-androgenic steroid users: a cross-sectional cohort study. *Am J Sports Med* 43: 2638-2644.
103. Kam PCA, Yarrow M. 2005. Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. *Anaesthesia* 60: 685-692.
104. Ferrando AA, Tipton KD, Doyle D, et al. 1998. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 275: E864-E871.
105. Keener JD, Galatz LM, Teefey SA, et al. 2015. A prospective evaluation of survivorship of asymptomatic degenerative rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 97: 89-98.
106. Goutallier D, Postel J-M, Gleyze P, et al. 2003. Influence of cuff muscle fatty degeneration on anatomic and functional outcomes after simple suture of full-thickness tears. *J Shoulder Elbow Surg* 12: 550-554.
107. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, et al. 1994. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res* 474: 78-83.
108. Gladstone JN, Bishop JY, Lo IKY, et al. 2007. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *Am J Sports Med* 35: 719-728.
109. Gerber C, Meyer DC, Fluck M, et al. 2011. Anabolic steroids reduce muscle damage caused by rotator cuff tendon release in an experimental study in rabbits. *JBJS* 93: 2189-2195.
110. Gerber C, Meyer DC, Fluck M, et al. 2015. Anabolic steroids reduce muscle degeneration associated with rotator cuff tendon release in sheep. *Am J Sports Med* 43: 2393-2400.
111. Fluck M, Ruoss S, Mohl CB, et al. 2017. Genomic and lipidomic actions of nandrolone on detached rotator cuff muscle in sheep. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165: 382-395.
112. Thomas AC, Villwock M, Wojtys EM, et al. 2013. Lower extremity muscle strength after anterior cruciate ligament injury and reconstruction. *J Athl Train* 48: 610-620.
113. Wu B, Lorezanza D, Badash I, et al. 2017. Perioperative testosterone supplementation increases lean mass in healthy men undergoing anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Orthop J Sports Med* 5: 2325967117722794.
114. Moller N, Jorgensen JOL. 2009. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 30: 152-157.
115. West DWD, Phillips SM. 2010. Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. *Phys Sportsmed* 38: 97-104.
116. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. 2008. Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern Med* 148: 747-758.
117. Doessing S, Kjaer M. 2005. Growth hormone and connective tissue in exercise. *Scand J Med Sci Sports* 15: 202-210.

118. Oh JH, Chung SW, Oh K-S, et al. 2018. Effect of recombinant human growth hormone on rotator cuff healing after arthroscopic repair: preliminary result of a multicenter, prospective, randomized, open-label blinded end point clinical exploratory trial. *J Shoulder Elbow Surg* 27: 777-785.
119. Wang JH-C. 2006. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 39: 1563-1582.

## **2.2 Απαιτήσεις για τις αναβολικές επιδράσεις της αναπτυξιακής ορμόνης: μια περίπτωση «νέου ρουχισμού» του Emperor;**

Αυτή η ανασκόπηση εξετάζει την απόδειξη ότι η αναπτυξιακή ορμόνη έχει μεταβολικές επιδράσεις σε ενήλικα ανθρώπινα όντα. Το συμπέρασμα ότι η αναπτυξιακή ορμόνη έχει πράγματι ισχυρές επιδράσεις στο μεταβολισμό λίπους και υδατανθράκων, και, εν μέρει, προάγει τη μεταβολική χρήση της τριακυλογλυκερόλης του λιπώδους ιστού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η δικτυωτή κράτηση πρωτεΐνης προάγεται σε ενήλικες, εκτός πιθανώς από το συνδετικό ιστό. Η υπερβολή των επιδράσεων αναπτυξιακής ορμόνης στο χτίσιμο μυών προάγει επιδραστικά την κατάχρησή της και επιπλέον ενθαρρύνει αθλητές και άντρες μεγαλύτερης ηλικίας να εκθέσουν τους εαυτούς τους σε αυξημένο ρίσκο ασθένειας για μικρό όφελος.

Μια έρευνα στο ίντερνετ των λέξεων «αναπτυξιακή ορμόνη» θα μας επιφέρει μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, και οι περισσότερες από αυτές έχουν πολύ λίγα πράγματα να κάνουν με τη δραστική φυσιολογία ή φαρμακολογία της αναπτυξιακής ορμόνης (GH) ή του ανασυνδυασμένου σχηματισμού κατασκευασμένου ως φάρμακο (rhGH). Η ερευνητική εργασία θα ταυτοποιήσει ένα μεγάλο αριθμό καθοδηγητικών URLs σε ιστοσελίδες, τα περισσότερα από τα οποία προάγουν την GH είτε ως ένα αναζωογονητικό στοιχείο για μεσήλικες και ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες ή ως ένα κατασκευαστικό στοιχείο των μυών για “bodybuilders” και αθλητές. Η σύνδεση μεταξύ των δύο είναι η πιο διαδεδομένη της εξωγενούς GH θα χτίσει μυϊκή μάζα σε ενήλικες ανθρώπους. Αληθινές ανθρώπινης GH φαρμακευτικού βαθμού (hGH) προετοιμασίες είναι διαθέσιμες για αυτοδιαχείριση μετά από εγγραφή στις Ηνωμένες Πολιτείες ως ενός ασθενούς σε μια από τις πολλές διαδικτυακές κλινικές, ή κάνοντας ένα ταξίδι από τις Ηνωμένες Πολιτείες στο Μεξικό. Η μαύρη αγορά ενέσιμης rhGH-κάποια πωματικής προέλευσης-είναι επίσης ευρέως διαθέσιμη στο χτίσιμο σώματος και επαγγελματικές αθλητικές κοινότητες. Ρινικά σπρέι (αμφίβολης επιδραστικότητας) είναι διαθέσιμα από πολλούς διαδικτυακούς προμηθευτές,

όπως είναι συμπληρώματα διατροφής απαιτημένα (σε μη ορατή απόδειξη) να προκαλέσει αναβολισμό έμμεσα, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης GH. Παραδείγματα των παρασκευασμένων απαιτήσεων δείχνονται παρακάτω: «Ο παράγοντας X είναι μια πραγματικά υψηλής συγκέντρωσης Φαρμακευτικής Ανασυνδυαστικής Βαθμιαίας Ανθρώπινης Αναπτυξιακής Ορμόνης ως λύσης (2040ng/ml). Το προϊόν έρχεται με ένα πατενταρισμένο σύστημα διανομής, που δουλεύει αληθινά ακολουθώντας ολοκληρωτική απορρόφηση HGH και αυξημένα επίπεδα IGF-I και επαναφέρει ολοκληρωτική νεανική ομοιόσταση. Πρόσφατα διπλές αμερόληπτες κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια αύξηση 30% στα επίπεδα IGF-I μετά από χρήση μόλις ενός μήνα με παράγοντα X και πάνω από 110% αύξηση μετά από 6 μήνες χρήσης». Για χρήστες GH, συμπεριλαμβάνονται κοινές απαιτήσεις: «Ο παράγοντας Y περιλαμβάνει τη μοναδική ανθρώπινη αναπτυξιακή ορμόνη απελευθερώνοντας τη χρησιμοποιημένη φόρμουλα στα διάσημα πειράματα της Ρώμης. Για πολλούς χρήστες αυτός ο συνεργητικός συνδυασμός Αργινίνης, Πυρογλουταμίνης και Λυσίνης είναι ο πιθανός απελευθερωτής HGH, αυξάνοντας δραματικά τα επίπεδα IGF-I για μια «στερεοποίηση» 8 ωρών μετά τη χρήση! Η χαμηλή τιμή και τρομερά αποτελέσματα έχει παράξει ο παράγοντας Y για πολλά αντιγηραντικά προγράμματα». Η : «Η υπό ιδιοκτησία μας φόρμουλα-Παράγοντας 2-θα δώσει αυθεντικά «εναρκτήριο λάκτισμα» στον βλεννογόνο σας προβάλλοντας όλα όσα χρειάζονται προκειμένου να επαναφερθούν οι σφυγμοί HGH σε νεανικά επίπεδα! Όταν συμβαίνει αυτό στο σώμα σου ενώ έχει την IGF-I που χρειάζεται για επιδιόρθωση ιστού, κόκκαλου και μυών-είναι διότι κάποιιοι το ονομάζουν "γυρίζουμε τα ρολόγια πίσω"». Και: «ο Παράγοντας 2 είναι το καλύτερο προϊόν προκειμένου να πετύχουμε γρήγορες αυξήσεις στα επίπεδα ανθρώπινης αναπτυξιακής ορμόνης. Είναι επίσης ένα αγαπημένο μεταξύ χτιστών σώματος». Καμία απαίτηση που κατασκευάστηκε δεν μπορεί να είναι τεκμηριωμένη από δημοσιεύσεις σε σύγχρονη ανασκοπημένη βιβλιογραφία, συχνά δεν αναφέρουν τα τεύχη, και, όταν το κάνουν, τα τεύχη είναι φτωχά σε ποιότητα. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός προβλημάτων εδώ, αλλά το ένα από τα πιο ανησυχητικά είναι να εξάγουμε σε ποιο η επιστημονική και ιατρική κοινότητα από τα ενδιαφερόμενα στον αθλητισμό, προάγει επιδραστικά τη χρήση μιας τεκμηριωμένης με πιθανά σοβαρές πλευρικές επιδράσεις από την άκριτη αποδοχή της πρόθεσης η GH να είναι ένα αναβολικό για υγιείς ενήλικες. Η πρόθεση είναι δραστικά επαναλαμβανόμενη από προσπάθειες να δικαιολογήσουμε την ανάπτυξη των μεθόδων να εντοπίσουμε εξωγενή GH στα υγρά του ανθρώπινου σώματος-για παράδειγμα την IOC/EC χορηγούμενη από μελέτη GH2000- και επιπλέον, για παράδειγμα, περιγράφοντας την GH ως το «πιο γνωστό τεκμηριωμένο αναβολικό» όπως απαιτήθηκε στη δημοσιότητα για την πρόσφατη συνεδρίαση αναφορικά με τα φάρμακα στον αθλητισμό χορηγούμενη από την «Υψηλή

Στην πραγματικότητα, όπως συμφωνήθηκε παραπάνω, η απόδειξη ότι η GH είναι αναβολικό σε υγιείς ενήλικες είναι πολύ φτωχή. Επιπλέον, είναι καλή απόδειξη ότι η χρόνια υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου GH μειώνει την εμφάνιση και ίσως προκαλέσουν επιπλέον οξείες μεταβολικές αλλαγές βραχυπρόθεσμα που είναι όπως να μειώσουν την ικανότητα για κουραστική φυσική δραστηριότητα. Ίσως το πιο ανησυχητικό, υψηλή δόση χρόνιας διαχείρισης hGH σε φυσιολογικούς ενήλικες ίσως οδηγήσει σε μεταβολικές αλλαγές που είναι κατάλληλες με έναν αριθμό επιβλαβών πλευρικών επιδράσεων όπως η καρδιακή αστάθεια, υπέρταση και ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2, πολλοί από τους οποίους πάσχουν ασθενείς που παράγουν υπερβατική αναπτυξιακή ορμόνη ως αποτέλεσμα βλεννικών όγκων-αυτό είναι, ακρομεγαλία-και από ασθενείς που λαμβάνουν rhGH σε μια προσπάθεια να μαχθούν ενάντια στην προκαλούμενη από την απώλεια HIV/AIDS.

## **ΕΚΚΡΙΣΗ GH**

Η GH εκκρίνεται σε μια παλλόμενη «μόδα» από την πρώιμη υπόφυση κάτω από τον υποθάλαμο στο μυαλό. Ως ένα αποτέλεσμα εναλλακτικής διαδικασίας ματίσματος και πρωτεόλυσης, ένας αριθμός διαφορετικών ανοσοδημιουργικών ειδών, εκκρίνονται στην πληγή<sup>1</sup>. Η σχετική επίδραση των δεσμευτικών κάθε μοριακού είδους στους υποδοχείς GH και την εξαγωγή των μεταγενέστερων ψυχολογικών και φαρμακολογικών επιδράσεων είναι γνωστές μόνο για τους κύριους σχηματισμούς της ορμόνης και επιπλέον ταιριάζουν σοβαρά<sup>1,2</sup>. Κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης ανάπτυξης, η έκκριση GH είναι μέγιστη κατά τη διάρκεια περιόδων ανάπτυξης στην πιο ορατή εφηβική ηλικία, έπειτα τόσο η περιοδικότητα, όσο και το εύρος της έκκρισης GH «πέφτει» σε μια σχετικά μικρή διαδρομή-για παράδειγμα, η συνολική εκκρινόμενη ποσότητα GH από έναν άντρα 60 ετών κάθε μέρα ίσως είναι το μισό της αντίστοιχης από έναν 20χρονο<sup>3</sup>. Η έκκριση συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>4</sup>, αλλά ίσως διεγείρεται κατά τη διάρκεια της ημέρας από υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη τροφές, ειδικά εκείνες που περιέχουν αργινίνη<sup>5</sup>, και από εξάσκηση τόσο αεροβικού, όσο και αντίστασης, τύπου<sup>6-9</sup>. Εκτός από τον ύπνο, η άσκηση είναι η περισσότερο δυνατή φυσιολογική διέγερση έκκρισης GH, και, επιπλέον είναι καλοχαρακτηρισμένη, οι υποκείμενοι μηχανισμοί και ο τελενομικός ρόλος

είναι ακόμα ευρέως άγνωστοι. Η έκταση της, προκαλούμενης από την άσκηση, διέγερσης έκκρισης GH φαίνεται να είναι ποσοστιαία της έντασης της άσκησης<sup>10</sup> λόγω αλλαγών στο εύρος των εκκρινόμενων οσπρίων. Οι γυναίκες φαίνεται να εκκρίνουν περισσότερη GH από τους άντρες στην ίδια ένταση άσκησης<sup>11</sup>. Συνυπολογίζοντας την «ευαισθησία» έκκρισης GH κατά τη διάρκεια της άσκησης σε «τρανότερη» απάντηση για κάθε τέλος<sup>12</sup>.

Η συνολική ποσότητα έκκρισης GH τείνει να είναι μεγαλύτερη με συγχρονισμένη δυναμική άσκηση, παρά με άσκηση αντίστασης<sup>8</sup>, πιθανώς απλά επειδή συνεχίζει μακρύτερα. Αυτά τα δύο χαρακτηριστικά είναι ασταθή με την GH να είναι υπεύθυνη για μια προσαρμοστική απάντηση σε μυϊκό όγκο, επειδή οι γυναίκες έχουν λιγότερους μύες από τους άντρες και η αεροβική άσκηση που συνδέεται με αλλαγές στη σύνθεση μυών, όχι όγκου. Ευσαρκία και ηλικία επίσης μειώνουν τη φυσιολογική έκκριση GH και την απάντηση να διεγείρουν, όπως η αργινίνη και η κλονιδίνη<sup>3,13,14</sup>. Η ικανότητα να αυξήσουν GH με εξάσκηση είναι μειωμένη με ευσαρκία και ηλικία<sup>9,15</sup>, αλλά δεν είναι καταργημένη ουσιαστικά σε κάθε περίπτωση.

## **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ GH**

Αυτή η περιοχή έχει πρόσφατα ανσκοπηθεί<sup>16</sup>. Οι περισσότερες από τις μεταβολικές επιδράσεις της GH δεν είναι ευθείες μεταβολικές επιδράσεις σε ιστούς-στόχους όπως ο μυς, αλλά είναι στην πραγματικότητα το αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ινσουλίνης-όπως αναπτυξιακού παράγοντα ότι η συγκέντρωση κολλαγόνου IGF-I είναι αυξημένη τόσο καλά όσο η παραγωγή IGF-I σε ιστούς που είναι απαντητικοί στην GH, όπως το κόκκαλο και ο μυς<sup>17</sup>. Σε ζώα υπό ανάπτυξη, σε παιδιά με έλλειψη σε GH, η GH είναι πολύ αναβολικό, προκαλώντας αλλαγές στην οστική και μυϊκή μάζα<sup>18-20</sup>.

Η GH πιθανώς διεγείρει τη μυϊκή υπερτροφία σε νεαρά ζώα και παιδιά, ως ένα αποτέλεσμα της IGF-I διέγερση του (α) αμινο-οξικής μεταφοράς<sup>21,22</sup>, (β) της μεταφορικής σκηνής της πρωτεϊνικής σύνθεσης<sup>22</sup> και (γ) της γενετικής μεταγραφής<sup>23</sup>, όλες οι κατάλληλες δράσεις για το χτίσιμο ιστού. Επίσης διεγείρει την ανάπτυξη στα μακριά κόκκαλα ως ένα αποτέλεσμα της αύξησης δραστηριότητας οστεοβλαστών στη μετεπιφυσική περιοχή των οστών που δεν έχει εγχυθεί ακόμα<sup>18</sup>.

Επιπροσθέτως, σε αυτές τις επιδράσεις που μετριούνται από IGF-I, η GH διεγείρει «γενναίως» διεγείρει λιπόλυση στο λιπώδη ιστό<sup>24</sup>, τόσο κεντρικό όσο και περιφερειακό, από έναν IGF-I ανεξάρτητο μηχανισμό. Οι επιδράσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων αναστέλλοντας την πρόσληψη γλυκόζης στην καρδιά, το λιπώδη ιστό, και τον μυ είναι στο ελάχιστο μερικώς υπεύθυνα για την υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη που αποτελείται με διαχείριση rhGH<sup>25,26</sup>. Η GH αναστέλλει τη γλυκογενική αποθήκευση σε συκώτι και μυ<sup>27</sup> μέσω ενός μηχανισμού που ψεύδεται διαμέσου του υποδοχέα ινσουλίνης<sup>26</sup>. Κάπως παραδόξως, η IGF-I από μόνη της έχει μια οξεία υπεργλυκαιμική επίδραση όπως η ινσουλίνη<sup>28</sup>. Ωστόσο, αυτή η επίδραση εμφανίζεται να παρακάμπτεται συνήθως κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας βασισμένης στην rhGH.

Επιπλέον, η GH προκαλεί αυξημένη απορρόφηση νερού από τα «καλά» και αυξημένη συσσώρευση νατρίου πιθανώς μέσω δραστηριότητας του ρινοαγγειακού συστήματος<sup>30-32</sup>. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερκυτταρική συσσώρευση υγρού και, σε κάποιες περιπτώσεις, επίσης στο σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα τόσο καλά όσο υπερυψωμένη πίεση από την πληγή σε υψηλές δόσεις.

## **Η GH ΩΣ ΕΝΑ ΑΝΑΒΟΛΙΚΟ ΣΤΟΙΧΕΙΟ ΣΕ ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

Δεν υπάρχουν καθόλου αμφιβολίες ότι η εξωγενής GH(στις μέρες μας πάντα rhGH) μπορεί να έχει διανοητικώς προσιτή ωφέλιμη επίδραση στην επαναφορά ανάπτυξης σε παιδιά με έλλειψη στην GH και κοντά, επιμέρους φυσιολογικά παιδιά, παιδιά με παιδική ασθένεια, και μωρά γεννημένα νωρίτερα από την ενδεικνυόμενη ηλικία<sup>33-37</sup>. Σε αληθινή έλλειψη GH και νεφρική ασθένεια τα αποτελέσματα θεραπείας σε μεγαλύτερο τελικό ύψος, αλλά στο ιδιοπαθολογικό μικρής διάρκειας ή στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, το πλεονέκτημα φαίνεται να είναι «άνετο» σε επιταχυνόμενη ανάπτυξη, όχι αυξάνοντας το επιτευγμένο τελικό ύψος. Η επιταχυνόμενη ανάπτυξη αποτελείται από γρήγορες εκθετικές αυξήσεις στην ενέργεια και τη λειτουργία πρωτεΐνης, όπως αναμενόταν<sup>19,38,39</sup>.

Η διαχείριση rhGH σε ασθενείς που υποφέρουν από σήψη και τραύμα, ωστόσο «χαλαζωμένη» ως ένας τρόπος ελέγχου την «προνοημένη» κατανοητή απώλεια



σε κάποιους ασθενείς, είναι τώρα σπάνια, μετά από ένα πρώτο «ξέπλυμα» ενθουσιασμού στα μέσα με τέλη της δεκαετίας του 1990<sup>40,41</sup>. Αυτό είναι επειδή σε μια μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή rhGH σε ασθενείς, σε ενότητες εντατικής φροντίδας, υπήρξε μια ουσιώδης εξάισια θνησιμότητα που συνδέεται με την ομάδα θεραπείας<sup>39,42</sup>. Ο λόγος δεν έχει ταυτοποιηθεί επαρκώς, αλλά μια ισχυρή πιθανότητα είναι η καρδιακή αστάθεια που κατακρημνίστηκε από υπερυψωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος ελεύθερου λιπαρού οξέος με αποτέλεσμα τη λιπολυτική επίδραση της GH. Η χρήση της rhGH σε τέτοιες περιπτώσεις λαμβάνεται ως ρίσκο.

Σε ηλικιωμένους ανθρώπους, που έχουν έλλειψη GH, βραχυπρόθεσμη διαχείριση της rhGH ή της IGF-I αυξάνει τη διαδρομή πρωτεϊνικής σύνθεσης στους μύες<sup>43</sup>. Χρόνια διαχείριση το σωματικό λίπος φέρθηκε να μειώσει το σωματικό λίπος και επίσης να αυξήσει τη «λεπτή» σωματική μάζα-είναι που υποτιμώντας την απώλεια λίπους-σε άντρες με έλλειψη στην GH<sup>44-47</sup>. Μια από τις αναφερόμενες εμφανίσεις αυτής της δουλειάς είναι πως δεν υπάρχουν αλλαγές στην τετρακέφαλη ινώδη περιοχή του μυ ή τον ινώδη τύπο ή τη διαχείριση ινωδών τύπων που συνδέθηκαν με την αναφερόμενη αύξηση στη «λεπτή» μυϊκή μάζα, καθώς απαιτημένες αυξήσεις εντός της «λεπτής» μυϊκής περιοχής έκκρισης μετρημένης από υπολογισμένη τομογραφία ακτίνων Χ.

Η χρήση της rhGH σε ασθενείς με απώλειες προκαλούμενες από HIV/AIDS έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία 10 χρόνια<sup>29</sup>, αλλά απόδειξη της αποτελεσματικότητας στην επανάπτυξη ή επιπλέον στον κύριο μυ σκόμα είναι σε έλλειψη.

## **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ rhGH ΣΤΗ ΜΥΪΚΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΥΩΝ ΣΕ ΝΕΑ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΥΓΙΑ ΑΤΟΜΑ**

Έχει εξαχθεί ως αποτέλεσμα συσκέψεων ότι η αυξημένη έκκριση GH στους ανθρώπους θα προσέφερε ένα αναβολικό σήμα προκειμένου να αυξηθεί η μυϊκή μάζα και να αναβαθμιστούν οι προσαρμογές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια προπόνησης εξάσκησης. Η υπόθεση υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα πολλών μελετών σε ζώα στις οποίες η διαχείριση της GH προκαλεί τη μυϊκή μάζα, όσο και στη δύναμη. Σε αυτές τις μελέτες, ωστόσο, τα εμπλεκόμενα ζώα πιθανότατα αναπτύσσονταν και ήταν ευαίσθητα, τόσο στην GH, όσο και στην IGF-I.

Οξεία διαχείριση της rhGH ή IGF-I σε φυσιολογικούς υγιείς ανθρώπους στο μεταπορροφητικό στάδιο αναφέρεται σε οξεία αύξηση ισορροπίας δικτύου πήχη αμινοξέων<sup>48,49</sup>. Οι επιδράσεις απαιτείται να συμβούν διαμέσου της διέγερσης της πρωτεϊνοσύνθεσης περισσότερο από ότι ένα «πέσιμο» στο «σπάσιμο» πρωτεϊνών. Δεν συνελέχθησαν παρόμοιες μελέτες στο στάδιο του ταϊσματος, και την έλλειψη αναφορών καμίας πιο μακροπρόθεσμης επίπτωσης (δες παρακάτω) που φαίνεται να προτείνει ότι αυτό το διεγερτικό αναβολικό έχει μικρή διάρκεια ζωής. Τα αποτελέσματα μελετών πρωτεϊνοσύνθεσης στους μύες, σύνθεσης σώματος, και δύναμης σε υγιείς νέους έως μεσήλικες ανθρώπους «λένε» μια διαφορετική πλευρά: τόσο μακριά, όχι εύρωστα πιστευτή μελέτη έχει γίνει ικανή να δείξει ξεκάθαρες επιδράσεις είτε μεσοπρόθεσμης είτε μακροπρόθεσμης διαχείρισης rhGH, μόνη της ή σε συνδυασμό με μια ποικιλία προπονητικών πρωτοκόλλων ή αναβολικών στεροειδών, στη σύνθεση πρωτεΐνης από τους μύες, μάζα ή δύναμη.

Υπάρχει ένας αριθμός τρόπων στους οποίους μια επίδραση της GH στην ανάπτυξη μυ που ίσως είναι ανιχνεύσιμοι. Αυτοί περιλαμβάνουν μέτρηση της «λεπτής» σωματικής μάζας με πυκνομετρία ή διπλή μέτρηση απορρόφησης με ακτίνες X. Όμως η διαδρομή της λειτουργίας πρωτεΐνης από τους μύες είναι σχετικά αργή, είναι σχετικά δύσκολο να ανιχνευτεί το ποσοστό μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια περιόδων μικρότερων σε διάρκεια από τρεις μήνες χρησιμοποιώντας τόσο στατικές τεχνικές, ακόμα και αν η διαδρομή ανάπτυξης μυών είναι διπλή. Μετρώντας τη διαδρομή της σύνθεσης πρωτεΐνης ως τη διαδρομή ενσωμάτωσης πατενταρισμένων αμινοξέων με σταθερά ισότοπα εντός του μυ περισσότερο από τις απλές αλλαγές στη μυϊκή μάζα μεταξύ δύο σημείων είναι πολύ περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης του μυ. Όταν έχει γίνει σε νέους και υγιείς ενήλικες, καμιά επίδραση στη σύνθεση πρωτεΐνης από τους μύες (ή πράγματι στη μυϊκή μάζα μετρημένη με άλλα μέσα) δεν έχει ανιχνευτεί<sup>50</sup>. Επιπλέον, καμιά επίδραση δεν έχει ανιχνευτεί σε χτίστες σώματος και αρσιβαρίστες<sup>51,52</sup>. Επομένως, στα «πολύ ψηλά» φαίνεται ότι η απόδειξη για μια κατάλληλη αναβολική επίδραση της rhGH στη μυϊκή μάζα σε φυσιολογικούς και υγιείς νέους άντρες, προπονημένους ή όχι, είναι εξαιρετικά ρευστή.

Έχει προταθεί ότι, επειδή η έκκριση GH και επομένως η ικανότητα της IGF-I συμπίπτει με την ηλικία, η διαχείριση της rhGH θα έπρεπε να είναι ωφέλιμη σε γηραιότερους άντρες με περιορισμένη λιπαρότητα και αυξανόμενη

«λεπτή»(ουσιαστικά μυϊκή) μάζα. Πράγματι, οι Rudman και συνεργάτες<sup>53,54</sup> ανέφεραν απόδειξη που είχε ως εξής: ωστόσο, αναπαραγωγή αυτών των αποτελεσμάτων από άλλους εργαζόμενους δύσκολα έχει αποδειχθεί. Για παράδειγμα, σε μεσήλικες έως γηραιότερους άντρες, η διαχείριση της rhGH εμφανίζεται να μην προκαλεί αύξηση στη μυϊκή μάζα ή δύναμη<sup>55,56</sup>, αλλιώς συνδέεται με προπόνηση αντίστασης. Πράγματι, εμφανίστηκε ότι τα οφέλη της άσκησης σε περιόδους αυξημένης ανεκτικότητας στη γλυκόζη «πάρθηκαν πίσω» από την rhGH σε γηραιότερα άτομα. Υποστηρίζοντας αποδεικτικά την έλλειψη επιδράσεων σε γηραιότερους, αλλά όχι με επιμέρους έλλειψη GH, προβλήθηκε από Taffe και άλλους<sup>57,58</sup> ότι άντρες που ήταν ανίκανοι να δουν κάποια αύξηση στη δύναμη ή μυϊκή μάζα ή στα ινώδη χαρακτηριστικά μετά τη χορήγηση rhGH κατά τη διάρκεια ενός προπονητικού προγράμματος εξάσκησης αντίστασης. Πρόσφατα, μια μεγάλη εύρους μελέτη των επιδράσεων της rhGH μόνη της ή σε συνδυασμό με προπόνηση αντίστασης στη μυϊκή δύναμη, δύναμη γενικώς, μυϊκής περιοχής διάσχισης έκκρισης, και ινώδες μέγεθος και μάζα σε γηραιότερους άντρες ήταν ανίκανη να δείξει κάποια θετική επίδραση εκτός της αύξησης μυοσίνης βαριάς αλυσίδας τύπου 2x<sup>59,60</sup>.

Παρά τον ενθουσιασμό των ημερών μας, είναι επίσης πιθανό να μην είναι ευδιάκριτες οι επιδράσεις στη σκελετική μυϊκή μάζα ή λειτουργία σε υγιή γηραιότερα άτομα, ακόμα και με συνδιαχείριση τεστοστερόνης. Το πιο πρόσφατο τεύχος διαθέσιμο για αυτό το θέμα περιέγραψε τις επιδράσεις της τεστοστερόνης της rhGH, ή και των 2 μαζί σε γηραιότερους άντρες<sup>61</sup>. Οι εκδότες συμπέραναν ότι, εκτός από τις επιμέρους αυξήσεις στη «λεπτή» μυϊκή μάζα ενός τύπου με κριτική «από τα πάνω», υπήρχαν επίσης οριακές αυξήσεις στη μυϊκή δύναμη και μικρές αυξήσεις στην κατανάλωση οξυγόνου.

Είναι πιθανό πως κάποιοι εργαζόμενοι έχουν μπερδέψει τις μειώσεις στη μάζα λίπους με αυξήσεις στη «λεπτή» σωματική μάζα ή έχουν υποθέσει ότι η μυϊκή και η «λεπτή» σωματική μάζα είναι ισοδύναμες. Ίσως επίσης η διαχείριση της rhGH προκαλεί αυξήσεις στο σωματικό νερό και συνδετικό ιστό, τα οποία αποδίδονται ως αλλαγές στη «λεπτή» σωματική μάζα. Η συντριπτική πλειοψηφία των αναφορών προτείνουν ότι η rhGH έχει μια αναβολική επίδραση σε ενήλικες προερχόμενες από μελέτες σε ασθενείς με έλλειψη σε GH.

Ένας αριθμός προηγούμενων ανασκόπων έχει φτιάξει κάποια παρόμοια σημεία, στα οποία ανυψώθηκαν εδώ<sup>62-64</sup>.

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΟΣΗΣ

Επιστήμονες και γιατροί χρησιμοποιούν τόσο λύση hGH προκειμένου να δουν επιδράσεις που οι αθλητές επιτυγχάνουν χρησιμοποιώντας μεγάλες δόσεις; Αυτό είναι φυσικά μια πιθανότητα, από αναλογία, ήταν πολλά χρόνια πριν από το ότι επιστήμονες και γιατροί αποδέχτηκαν ότι οι αναβολικές επιδράσεις της τεστοστερόνης και των αναλόγων της ήταν αληθινές-δες, για παράδειγμα της προσεκτικής δουλειάς του Forbes<sup>65</sup>. Παρ' όλα αυτά στη δική μου εικόνα η πιθανότητα είναι μικρή. «Ανεκδοτική» απόδειξη προτείνει ότι πολλοί καταχρήστες hGH, ειδικά εκείνοι που λαμβάνουν την ορμόνη δίχως ιατρική υπεροψία, κάνουν ενέσιμες υπερθεραπευτικές δόσεις. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία, οι επιδράσεις της hGH επίσης μελετήθηκαν σε μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση, και διαμέσου αυτών ίσως έχουν χρησιμοποιηθεί καλά οι δόσεις από τους καταχρήστες, ακόμα είχαν ως αποτέλεσμα στις συγκεντρώσεις κολλαγόνου της GH και IGF-I όπου ήταν φυσιολογικά 3-6 φορές<sup>55,56</sup> και ότι είχαν ως αποτέλεσμα σε προμελετημένες βιολογικές επιδράσεις, όπως η αυξημένη λιπόλυση, συνοδευόμενη από μεταβολισμό υδατάνθρακα, και κράτηση νερού. Είναι δύσκολο να πιστέψουμε ότι, εκτός από επιδράσεις που δε συνδέονται με IGF-I (όπως οι λιπολυτικές επιδράσεις), ο μυώδης ιστός είναι IGF-I «αντιστασιακό» σε αυτή την έκταση.

Επιπλέον, όταν εξαιρετικά μεγάλες δόσεις της rhGH χρησιμοποιούνται-για παράδειγμα, στην προσπάθεια για θεραπεία της απώλειας λόγω HIV/AIDS-εμφανίζεται να είναι πολύ ευκολότερο να εντοπίσουμε διαβητικά συμπτώματα από ότι κράτηση ή αποκατάσταση της «λεπτής» μυϊκής μάζας<sup>29,66</sup>. Αυτό, φυσικά, ίσως είναι ένα χαρακτηριστικό ενός συνδρόμου αντίστασης στην GH, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει τέτοιος διαχωρισμός βιολογικών επιδράσεων της ίδιας ουσίας.

Παρ' όλα αυτά, είναι σχετικά εύκολο να δούμε επιδράσεις άλλων βιολογικών στοιχείων που δεν έχουν επιδράσεις στη λειτουργία της μυώδους πρωτεΐνης σε συγκεντρώσεις αίματος που λαμβάνονται υπόψη βιολογικά, και δίχως να χρησιμοποιήσουμε μαζικές φαρμακευτικές δόσεις. Για παράδειγμα, η ινσουλίνη έχει ουσιώδεις επιδράσεις στην πρωτεϊνοσύνθεση και στο «σπάσιμο» μυών<sup>67-69</sup> στις ορατές συγκεντρώσεις μετά τα γεύματα. Ως επιπλέον απεικόνιση, μια πιο νέα άνοδος στα αμινοξέα του αίματος όπως αυτών που είναι ορατά μετά το τάισμα προκαλεί ένα κοντινό «δίπλωμα» της μυώδους πρωτεϊνοσύνθεσης<sup>67-69</sup>. Γιατί θα έπρεπε μια δόση της rhGH, η οποία μπορεί περισσότερα από διπλό

κολλαγόνο IGF-I και που προκαλεί αναμενόμενες επιδράσεις στο σωματικό νερό, ελεύθερη λιπώδη μάζα, και νιτρογενική ισορροπία<sup>50,51,56</sup>, είναι ακατάλληλο να έχουμε μια επίδραση διαμέσου IGF-I στο μεταβολισμό μυώδους πρωτεΐνης. Θα ήταν, προφανώς, ένα πολύ μη βιολογικό μονοπάτι συμπεριφοράς.

Η αυξημένη κράτηση νιτρογόνου που συχνά αναφέρεται ως συνυπολογισμένη με τη διαχείριση της rhGH<sup>50</sup> δεν «επιχειρηματολογεί» για μια επίδραση στον μυ, το μεγαλύτερο μέρος της «λεπτής» σωματικής μάζας; Όχι αναγκαία. Εκτός από τις αναβολικές επιδράσεις στα εντόσθια και το δέρμα<sup>70,71</sup>, η rhGH έχει αναφερθεί να έχει αναβολικές επιδράσεις στο μεταβολισμό κολλαγόνου<sup>20,72</sup>, και ακόμα όταν το κόκκαλο εξαιρείται από μετρήσεις της «λεπτής» σωματικής μάζας χρησιμοποιώντας διπλή απορρόφηση ακτίνων Χ, οι επιμυϊκές, οι ενδομυϊκές και οι περιμυϊκές συνθέσεις κολλαγόνου των σκελετικών, μυϊκών και συνδετικού ιστού στοιχείων του δέρματος ίσως όλα τείνουν προς μια νέα «λεπτή» σωματική μάζα. Μια συγχρονισμένη αύξηση στο δέρμα, εντοσθιακή πρωτεΐνη και ιστών (συμπεριλαμβανομένων μυών) κολλαγόνου ίσως θα μπορούσε να μεταφράσει σε μια αξιοσημείωτη θετικά νιτρογενικά ισορροπία.

Όπως μια επίδραση στο συνδετικό ιστό στους μύες θα μπορούσε να κάνει τον μυ όχι τόσο ικανό σε δύναμη γενιάς, αλλά ίσως να προβάλλει αντίσταση σε τραυματισμό ή γρηγορότερη επανόρθωση, η οποία θα μπορούσε να είναι ένα πλεονέκτημα σε έναν αθλητή. Αυτό ίσως εξηγεί την αναφερόμενη ανεκδοτικά προτίμηση παικτών μπίτζμπολ για κατάχρηση τεστοστερόνης και rhGH μαζί. Δυστυχώς, αυτή η πιθανή συνέργεια δεν έχει μελετηθεί ποτέ κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες σε νέους άντρες. Σίγουρα η συνδιαχείριση της τεστοστερόνης και της rhGH έχει μόνο μια μικρή επίδραση στη δύναμη σε γηραιότερους άντρες<sup>61</sup>.

Αν υπήρχε ένα κατώφλι στο υπερβολικό εύρος για μια αναβολική επίδραση της rhGH στον μυ, θα μπορούσε να προσδοκάται ότι ασθενείς με ακρομεγαλία θα μπορούσαν να εμφανίσουν αληθινή μυϊκή υπερτροφία. Στην πραγματικότητα, η έλλειψη σε εκτιμητά μεγέθη μεγαλύτερης μυϊκής μάζας ανά ύψος τόσο καλά όσο συνδέονται επιχειρήματα παθολογικών αλλαγών (δες αργότερα) απέναντι σε αυτή την ιδέα. Αυτό ανατροφοδοτείται από το εύρημα ότι τρανσγενικά ποντίκια που υπερεκφράζουν GH δείχνουν μη σχετική αύξηση στη μυϊκή μάζα ως έναν φραγμό του συνολικού σωματικού βάρους, και κάθε μυ που έχουν πλεονεκτήματα λιγότερη δύναμη από την προσδοκώμενη σε μια βάση βάρους<sup>73</sup>.

Έτσι, η ισορροπία απόδειξης φαίνεται να είναι ισχυρά ενάντια σε αναβολική επίδραση της rhGH στον ανθρώπινο μυ. Ίσως φαίνεται ότι ο μόνος τρόπος να ρυθμίσουμε την απορία στις συνειδήσεις των πρωταθλητών της χρήσης της rhGH είναι να εξάγουμε μια απαντητική στη δόση μελέτη με μεγάλες ποσότητες της ορμόνης. Είναι ευκολότερο να ειπωθεί παρά να γίνει: χρειαζόμαστε να ανακαλύψουμε τί ποσότητες καταχρήζουν ενέσιμα οι αθλητές (θα είναι πάντα εύκολο να ειπωθεί ότι οτιδήποτε χρησιμοποιήθηκε ήταν ακατάλληλο) να στοχεύσουμε ένα κατάλληλο εύρος δόσης ενώ μένουμε με φυσιολογικά όρια εθισμού δεδομένων των μυοκαρδιακών και μεταβολικών εμπλεκόμενων καταστροφών.

## **Η ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΛΕΥΡΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ rhGH**

Η οξεία διαχείριση της rhGH ίσως έχει εκτιμητές επιβλαβείς επιδράσεις στην εμφάνιση. Στην πραγματικότητα, υπάρχει καλή απόδειξη ότι η οξεία διαχείριση της rhGH δραστικά εξάγει ως αποτέλεσμα τη μείωση της εμφάνισης εξάσκησης που αναφέρεται σε πρόσφατα αποτελέσματα εξαγόμενα από τον Δρ. Kai Lange του Ινστιτούτου Αθλητισμού και Φαρμάκων της Δανίας (προσωπική επικοινωνία). Σε αυτές τις μελέτες, η υγιής αντοχή προπονημένων αθλητών ήταν ανίκανη να συμπληρώσει «πελατωμένες» κυκλικές εργασίες μετά από διαχείριση εξωγενούς hGH. Υπάρχει καλή απόδειξη ότι η διαχείριση της hGH ερεθίζει τη δηλωμένη αύξηση στη λιπόλυση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της άσκησης και, επιπροσθέτως, αυξάνει την παραγωγή λακτάτης και πρωτονίων μέσω εργαζόμενων μυών. Η μη αποδεδειγμένη μεταβολική οξυαιμία και συνεπαγόμενη μείωση στη διαδρομή της γλυκογενόλυσης στον μυ και το συκώτι μπορούσε να εξηγήσει την οξέως μειωμένη εμφάνιση. Επιπλέον, λόγω της επίδρασης της rhGH στη μειούμενη αποθήκευση γλυκογένης στον μυ και το συκώτι, θα αποκαταστήσει από την άσκηση δυσκολότερα. Ωστόσο, ένας μεγαλύτερος κίνδυνος είναι πιθανότατα η μη-φυσιολογική υψηλή λιπώδης οξυαιμία η οποία θα μπορούσε να εκδηλώσει καρδιακή αρρυθμία.

Χρόνια κατάχρηση rhGH είναι πιο επικίνδυνη. Όπως οι περισσότεροι αθλητές είναι όπως να χρησιμοποιούν υπερ-φαρμακολογικές ποσότητες, το σωστό μοντέλο στο οποίο πρέπει να εστιάσουμε για τόσο επιβλαβείς επιδράσεις δεν είναι η έλλειψη GH σε ενήλικα ασθενή, η οποία δίνεται μέσω θεραπείας αντικατάστασης, αλλά ασθενείς που υποφέρουν από ακρομεγαλία-αυτό είναι, με μια «ξεχώριση» της έκκρισης GH συχνά 100 φορές πιο φυσιολογικό. Αυτοί οι

ασθενείς έχουν φτωχή ανεκτικότητα στην άσκηση, η οποία βελτιώνεται στην αύξηση έκκρισης GH<sup>74</sup>. Ωστόσο, δείχνουν μικρή απόδειξη αληθινής μυϊκής υπερτροφίας σε στόχους κρεατίνης σε υψηλά όρια ή «περιοχές διάσχισης» μυϊκής έκκρισης, αλλά συχνά εκθέτουν έναν αριθμό μυοπαθητικών χαρακτηριστικών όπως αυξημένο πλάσμα κρεατινίνης κινάσης αυξημένης από τύπου 2 σε τύπου 1 μυϊκών ινωδών περιοχών, τύπου 2 ινώδους ατροφίας, και απώλεια μυομήματος τόσο καλά όσο μυοπαθητικές ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές<sup>75</sup>. Επιπλέον, ασθενείς με ακρομεγαλία έχουν συνειδητά αυξημένες διαδρομές μυοκαρδιακής ασθένειας, διαβήτη, αφύσικου μεταβολισμού λιπιδίων, οστεοαρθρίτιδα, και καρκίνο του στήθους και του παχέος εντέρου<sup>63</sup>. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων διεγερμένων από άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς<sup>76</sup> είναι στο εύρος προτεινόμενο από Orié<sup>77</sup> να είναι μια πιθανή αιτία ξαφνικού θανάτου από αρρυθμία.

Άλλο τρομακτικό πρόβλημα είναι ότι, ως συμπληρώματα της εμβιομηχανοποιημένης rhGH γίνονται περισσότερο ελεγχόμενα, αθλητές είναι εθισμένοι στο να χρησιμοποιούν την απαιτούμενη ορμόνη παράνομη από πτώματα<sup>78</sup>, ρισκάρουν την μη αποδεδειγμένη θανατηφόρα ασθένεια Creutzfeldt-Jakob.

### **ΓΙΑΤΙ Η rhGH ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ;**

Αν η διαχείριση της rhGH κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες δεν έχει καμιά διεγερτική επίδραση στη σύνθεση πρωτεΐνης από τους μύες σε ενήλικες ανθρώπους, όπως το βάρος της απόδειξης προτείνει, και δε συνεισφέρει βραχυπρόθεσμα πλεονεκτήματα όπως ένα οξύ, γιατί οι αθλητές δεν κάνουν κατάχρησή της; Υπάρχουν πιθανότατα 3 απαντήσεις.

Πρώτον, οι επιδράσεις στην ισορροπία άλατος και νερού συμβαίνουν γρήγορα, και αθλητές που κάνουν κατάχρηση της rhGH είναι ικανοί να πουν-για παράδειγμα, μέσω ιδιοδεκτικών επιδράσεων σε αρθρώσεις και μύες-ότι «κάτι» έχει συμβεί ως αποτέλεσμα της χρήσης της. Αυτό έχει μια θετική ενισχυτική επίδραση, και έτσι συνεχίζουν να χρησιμοποιούν το φάρμακο. Δεύτερον, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η rhGH έχει ό,τι εκφράζει η παραγωγή κρέατος, ονομάζοντάς το «αναδιανεμητική» επίδραση ώστε να είναι αποτελεσματικά ισχυρή για αθλητές ώστε να λάβουν ως αποτέλεσμα στον καθορισμό μυ (όχι δραστικά ανάπτυξη μυ) σχετικά γρήγορα. Αυτό είναι, αναμφίβολα, μέρος της αιτίας που η rhGH είναι δημοφιλής σε χίστες σώματος, αλλά είναι άσχετο στο

επιχείρημα αναφορικά με τις αναβολικές επιδράσεις σε μυ. Σε κάθε περίπτωση, οι περισσότεροι κορυφαίοι αθλητές έχουν χαμηλό σωματικό λίπος, έτσι είναι εξαιρετικά αμφίβολο αν κάποια μικρή αύξηση σε δύναμη μέσω βάρους ως το αποτέλεσμα της απώλειας περισσότερου λίπους μπορούσε να είναι σημαντικό σε στόχους αυξημένης εμφάνισης.

Τρίτον, υπάρχει το ερώτημα περί παραπληροφόρησης αναφορικά με την rhGH, η οποία «φακελώνει» νεαρούς αθλητές. Μέρος αυτού του προβλήματος, ίσως, παραδόξως, καθορίζεται από τα αντι-ντόπινγκ σκευάσματα και μόνο. Αγνοώντας την απόδειξη ότι η δόση rhGH δε «δουλεύει» σε φυσιολογικά υγιά άτομα, η αθλητική επίδοση θα μπορούσε να επιτευχθεί από επιδραστικά προωθητική χρήση της. Είναι αξιόπαινο να αναπτύξουμε την ανάπτυξη ενός ελέγχου ο οποίος θα είναι ακριβής, προσιτός και εκλεκτικός, τόσο που εκείνοι «εθισμένοι» στην κατάχρηση rhGH θα το σκέφτονται διπλά. Δυστυχώς, αυτό δεν έχει συμβεί, και αντιθέτως μεγάλες ποσότητες χρήματος έχουν ξοδευτεί για την ανάπτυξη τεστ για την GH που είναι πιθανότατα αναποτελεσματικοί και ευαίσθητοι και τόσο μερικώς επιβαρυντικοί για πρακτική χρήση<sup>79,80</sup>. Η αποτυχία ήταν πιθανότατα προβλέψιμη, δεδομένης της ελαττωματικής στρατηγικής χρησιμοποιημένης για βιολογικούς δείκτες (IGF-I και «σημαδούρες» κόκκαλου), οι οποίοι είναι τόσο μετρήσιμοι ώστε να ικανοποιήσουν το σκοπό. Επένδυση σε ένα πρώιμο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, το οποίο εξύψωσε τη διαθέσιμη απόδειξη, θα μπορούσε να έχει επιφέρει μεγαλύτερα πλεονεκτήματα.

## **ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ;**

Πρέπει να πούμε την αλήθεια στους αθλητές: η αναπτυξιακή ορμόνη δε «δουλεύει» ή τουλάχιστον όχι όπως σκέφτονται ότι κάνει που συνδέεται με όλα τα είδη μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων καταστροφών-όλες από μειωμένη εμφάνιση σε καρκίνο. Τα πλεονεκτήματα στους στόχους μειωμένων υποδόριων λιπαρών είναι ασήμαντα από σύγκριση. Η Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αντι-Ντόπινγκ και άλλοι εθνικοί και διεθνείς αθλητικοί οργανισμοί θα έπρεπε να χρηματοδοτούν προγράμματα έρευνας να ρυθμίζουν προφανή σημαντικά ερωτήματα-για παράδειγμα, συνέργεια GH και αναβολικών στεροειδών, σχέσεις απαντητικές στη δόση-«μια και έξω». Όλη η δαπάνη προκειμένου να βελτιώσουμε τους ελέγχους για την GH θα έπρεπε να είναι υφιστάμενη στο ερευνητικό και εκπαιδευτικό πρόγραμμα, αλλά για την ώρα κανένας από εμάς, επιστήμονες, γιατροί, προπονητές, ή αθλητικά σωματεία, θα



έπρεπε να εθελουφλούν στην πρόταση ότι αυτό αποτελεί επικίνδυνες πρακτικές εργασίες «ντοπαρίσματος». Σίγουρα ακόμα δεν το κάνει.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. **Lewis UJ**, Sinha YN, Lewis GP, Structure and properties of members of the hGH family: a review. *Endocr J* 2000; **47**(suppl):S1-8.
2. **Hymer WC**, Kraemer WJ, Nindi BC, et al. Characteristics of circulating growth hormone in women after acute heavy resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**: E878-87.
3. **Rosen CJ**. Growth hormone and aging. *Endocrine* 2000; **12**: 197-201.
4. **Czeisler CA**, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res* 1999; **54**: 97-130.
5. **Ghigo E**, Arvat E, Aimaretti G, et al. Diagnostic and therapeutic uses of growth hormone-releasing substances in adult and elderly subjects. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; **12**: 341-58.
6. **Hunter WM**, Fonseka CC, Passmore R. Growth hormone: important role in muscular exercise in adults. *Science* 1965; **150**: 1051-3.
7. **Bloom SR**, Johnson RH, Park DM, et al. Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals. *J Physiol (Lond)* 1976; **258**: 1-18.
8. **Consitt LA**, Copeland JL, Tremblay MS: Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med* 2002; **32**: 1-22.
9. **Copeland JL**, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; **57**: B158-65.
10. **Pritzlaff CJ**, Wideman L, Weltman JY, et al. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* 1999; **87**: 498-504.
11. **Pritzlaff-Ray CJ**, Widemen L, Weltman JY, et al. Gender governs the relationship between exercise intensity and growth hormone release in young adults. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 2053-60.
12. **Kanaley JA**, Weltman JY, Veldhuis JY, et al. Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J Appl Physiol* 1997; **83**: 1756-61.
13. **Veldhuis JD**, Liem AY, South S, et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 3209-22.
14. **Vahl N**, Jorgensen JO, Jurik AG, et al. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2209-15.
15. **Kanaley JA**, Weatherup-Dentes MM, Jaynes EB, et al. Obesity attenuates the growth hormone response to exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 3156-61.
16. **Maurer N**. Metabolic effects of insulin like growth factor and growth hormone in vivo: a comparison. In: Le Roith D, Walker Z, Baker R, eds. *Insulin like growth factors*. Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2002: 1-12.
17. **Butler AA**, Le Roith D. Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles. *Annu Rev Physiol* 2001; **63**: 141-64.
18. **Pell JM**, Bates PC. The nutritional regulation of growth hormone action. *Nutrition Research Reviews* 1990; **3**:163-92.

19. **Gregory JW**, Greene SA, Jung RT, et al. Changes in body composition and energy expenditure after six weeks' growth hormone treatment [see comments]. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 598-602.
20. **Lissett CA**, Shalet SM. Effects of growth hormone on bone and muscle. *Growth Horm IGF Res* 2000; **10**(suppl B): S95-101.
21. **Cameron CM**, Kostyo JL, Adamafio NA, et al. The acute effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis are due to its insulin-like action. *Endocrinology* 1988; **122**: 471-4.
22. **Dardevet D**, Sornet C, Attaix D, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin resistance in skeletal muscles of adult and old rats. *Endocrinology* 1994; **134**: 1475-84.
23. **Goldspink G**. Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *J Anat* 1999; **194**: 323-34.
24. **Gravholt CH**, Schmitz O, Simonsen L, et al. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. *Am J Physiol* 1999; **277**: E848-54.
25. **Nielsen S**, Moller N, Christiansen JS, et al. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure. *Diabetes* 2001; **50**: 2301-8.
26. **Moller N**, Jorgensen JO, Moller J, et al. metabolic effects of growth hormone in humans. *Metabolism* 1995; **44**(suppl 4): 33-6.
27. **Bak JF**, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1991; **260**: E736-42.
28. **Clark JG**, Mortensen D, Reifsynder D, et al. Recombinant human insuline-like growth factor binding protein-3 (rhIGFBP-3): effects on the glycemic and growth promoting activities of rhIGF-1 in the rat. *Growth Regul* 1993; **3**: 50-2.
29. **Lo JC**, Mulligan K, Noor MA, et al. The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3480-7.
30. **Hoffman DM**, Crampton L, Sernia C, et al. Short-term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 1123-8.
31. **Moller J**, Moller N, Frandsen E, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) on body fluid distribution in GH deficient adults: a four months double blind placebo controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1999; **140**: 11-16.
32. **Moller J**, Moller N, Frandsen E, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 1997; **272**: E803-8.
33. **Rosenfeld RG**, Attie K, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; **132**: 319-24.
34. **Fine RN**, Sullivan EK, Tejani A. The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 679-81.
35. **Germak JA**. Growth hormone therapy in children with short stature: is bigger better or achievable? *Indian J Pediatr* 1996; **63**: 591-7.
36. **Haffner D**, Schaefer F. Does recombinant growth hormone improve adult height in children with chronic renal failure? *Semin Nephrol* 2001; **21**: 490-7.
37. **Leger J**, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, et al. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3512-16.
38. **Gregory JW**, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth response? *Arch Dis Child* 1993; **68**: 205-9.

39. **Subramanian S**, Kellum JA. Limiting harm in the ICU. *Minerva Anestesiologica* 2000; **66**: 324-32.
40. **Wolf SE**, Barrow RE, Herndon DN. Growth hormone and IGF-I therapy in the hypercatabolic patient. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; **10**: 447-63.
41. **Ziegler TR**, Leader I. Adjunctive human growth hormone therapy in nutrition support: potential to limit septic complications in intensive care unit patients. *Semin Respir Infect* 1994; **9**: 240-7.
42. **Takala J**, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; **341**: 785-92.
43. **Butterfield GE**, Thompson J, Rennie MJ, et al. Effect of rhGH and rhIGF-I treatment on protein utilization in elderly women. *Am J Physiol* 1997; **272**: E94-99.
44. **Cuneo RC**, Salomon F, Wiles CM, et al. Histology of skeletal muscle in adults with GH deficiency: comparison with normal muscle and response to GH treatment. *Horm Res* 1992; **37**: 23-8.
45. **Cuneo RC**, Salomon F, Wiles CM, et al. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991; **70**: 688-94.
46. **Salomon F**, Cuneo RC, Hesp R, et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1797-803.
47. **Christ ER**, Carroll PV, Russell-Jones DL, et al. The consequences of growth hormone deficiency in adulthood, and the effects of growth hormone replacement. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; **127**: 1440-9.
48. **Fryburg DA**, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol* 1991; **260**: E499-504.
49. **Fryburg DA**, Jahn LA, Hill SA, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. *J Clin Invest* 1995; **96**: 1722-9.
50. **Yarasheski KE**, Campbell JA, Smith K, et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *Am J Physiol* 1992; **262**: E261-7.
51. **Yarasheski KE**, Zachwieja JJ, Angelopoulos TJ, et al. Short-term growth-hormone treatment does not increase muscle protein-synthesis in experienced weight lifters. *J Appl Physiol* 1993; **74**: 3073-6.
52. **Deyssig R**, Frisch H, Blum WF, et al. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; **128**: 313-18.
53. **Rudman D**, Feller AG, Cohn L, et al. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991; **36**(suppl 1): 73-81.
54. **Rudman D**, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1-6.
55. **Yarasheski KE**, Zachwieja JJ. Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic. *JAMA* 1993; **270**: 1694.
56. **Yarasheski KE**, Zachwieja JJ, Campbell JA, et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol* 1995; **31**: E268-76.
57. **Taaffe DR**, Jin IH, Vu TH, et al. Lack of effect of recombinant human growth hormone (GH) on muscle morphology and GH-insulin-like growth factor expression in resistance-trained elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 421-5.
58. **Taaffe DR**, Pruitt L, Reim J, et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1361-6.

59. **Lange KH**, Isaksson F, Rasmussen MH, et al. GH administration and discontinuation in healthy elderly men: effects on body composition, GH-related serum markers, resting heart rate and resting oxygen uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55**: 77-86.
60. **Lange KH**, Andersen JL, Beyer N, et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 513-23.
61. **Blackman MR**, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**: 2282-92.
62. **Frisch H**. Growth hormone and body composition in athletes. *J Endocrinol Invest* 1999; **22**(suppl 5): 106-9.
63. **Jenkins PJ**. Growth hormone and exercise: physiology, use and abuse. *Growth Horm IGF Res* 2001; **11**(suppl A): S71-7.
64. **Yarasheski KE**. Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; **22**: 285-312.
65. **Forbes GB**. The effect of anabolic steroids on lean body mass: the dose response curve. *Metabolism* 1985; **34**: 571-3.
66. **Schauster AC**, Geletko SM, Mikolich DJ. Diabetes mellitus associated with recombinant human growth hormone for HIV wasting syndrome. *Pharmacotherapy* 2000; **20**: 1129-34.
67. **Bennet WM**, Connacher AA, Scrimgeour CM, et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol* 1990; **259**: E185-94.
68. **Biolio G**, Fleming RYD, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995; **95**: 811-19.
69. **Bennet WM**, Connacher AA, Scrimgeour CM, et al. Increase in anterior tibialis muscle protein synthesis in healthy man during mixed amino acid infusion: studies of incorporation of [1-<sup>13</sup>C] leucine. *Clin Sci* 1989; **76**: 447-54.
70. **Wanke R**, Hermanns W, Folgers S, et al. Accelerated growth and visceral lesions in transgenic mice expressing foreign genes of the growth hormone family: an overview. *Pediatr Nephrol* 1991; **5**: 513-21.
71. **Wanke R**, Milz S, Rieger N, et al. Overgrowth of skin in growth hormone transgenic mice depends on the presence of male gonads. *J Invest Dermatol* 1999; **113**: 967-71.
72. **Bollerslev J**, Moller J, Thomas S, et al. Dose-dependent effects of recombinant human growth hormone on biochemical markers of bone and collagen metabolism in adult growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1996; **135**: 666-71.
73. **Wolf E**, Wanke R, Schneck E, et al. Effects of growth hormone overproduction on grip strength of transgenic mice. *Eur J Endocrinol* 1995; **133**: 735-40.
74. **Colao A**, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1551-7.
75. **Khaleeli AA**, Levy RD, Edwards RH, et al. The neuromuscular features of acromegaly: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; **47**: 1009-15.
76. **Johnson RH**, Rennie MJ. Changes in fat and carbohydrate metabolism caused by moderate exercise in patients with acromegaly. *Clin Sci* 1973; **44**: 63-71.
77. **Opie LH**. Fatty acids and sudden death. *Am Heart J* 1973; **85**: 575.
78. **Deysig R**, Frisch H. Self-administration of cadaveric growth hormone in power athletes. *Lancet* 1993; **341**: 768-9.
79. **Longobardi S**, Keay N, Ehrnborg C, et al. Growth hormone (GH) effects on bone and collagen turnover in healthy adults and its potential as a marker of GH abuse in sports: a

double blind, placebo-controlled study. The GH-2000 Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 1505-12.

80. Wallace JD, Curneo RC, Baxter R, et al. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. J Clin Endocrinol Metab 1999; **84**: 3591-601.

## **2.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΩΝ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ, ΕΠΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΙΣΤΟΥΣ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οξείς και χρόνιοι τραυματισμοί μαλακών ιστών συμβαίνουν σε μεγάλο μέγεθος πιο κοινά από κατάγματα. Ατυχήματα, φυσική άσκηση και άθληση συχνά προκαλούν εξάρθρωσεις, εντάσεις μώλωπες και «καταχρηστικά» σύνδρομα τενόντων, μυών, μυοτενοντωδών ενέσεων, συνδέσμων και αρθρικών αρθρώσεων. Παρόλο που οι τραυματισμοί μαλακών ιστών που έχουν ως αποτέλεσμα απαιτητικής άσκησης και αθλητισμού λαμβάνουν τη μεγαλύτερη προσοχή, οι ίδιοι τύποι προβλημάτων μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα μέσω συμμετοχής σε προγράμματα αναγέννησης και "fitness", ή ακόμα περισσότερο σύγχρονης φυσικής δραστηριότητας.

Λίγοι τραυματισμοί μαλακών ιστών είναι αποτέλεσμα «μικροατυχημάτων», άθλησης ή φυσικής άσκησης που απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Ιδανικά, μερική κατάπνιξη της φλεγμονής προκαλείται από μειώσεις τραυματισμού καταστροφής δεύτερου ιστού λόγω της απελευθέρωσης υποβαθμιστικών ενζύμων και άλλων γεγονότων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Η κατάπνιξη επίσης ίσως περιορίσει άχρηστες αλλαγές στους ιστούς, που ακολουθούν πρώιμη αναμόρφωση με μειούμενο πόνο και πρήξιμο, και επιταχύνουν φαρμακευτικά μέσω συντόμευσης της διάρκειας της οξείας φλεγμονής. Επιπλέον, όταν οι ασθενείς ψάχνουν θεραπεία για τον πόνο και την εξασθενημένη λειτουργία τραυματισμών μαλακών ιστών, οι γιατροί κοινώς προεγγράφουν «μοντελοποίηση» της δραστηριότητας και της αντιφλεγμονώδους αγωγής, πρώτα προφορικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID's) και ενέσιμα κορτικοστεροειδή. Οι γιατροί χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα με την

πρόθεση μείωσης του πόνου και προώθησης αποκατάστασης<sup>1,21,34,39</sup>. Κάποιοι γιατροί επίσης χρησιμοποιούν μικρής διάρκειας θεραπείες «προφορικών» κορτικοστεροειδών για τους ίδιους λόγους<sup>13,31</sup>. Εκτός από αυτές τις ιατρικές αποδεκτές αντιφλεγμονώδεις αγωγές, οι ασθενείς ίσως επιλέξουν άλλα φάρμακα προκειμένου να θεραπεύσουν τους τραυματισμούς τους. Αυτές οι ιατρικά μη αποδεκτές θεραπείες τραυματισμών μαλακού ιστού περιλαμβάνουν αναβολικά στεροειδή και διμεθυλοσουλφοξίδη(DMSO).

Αυτό το άρθρο ανασκοπεί την επιδραστικότητα των κοινώς χρησιμοποιημένων αγωγών να θεραπεύσουν τραυματισμούς μαλακών ιστών και τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στους ιστούς. Η πρώτη εκδοχή ερευνά τις επιδράσεις αυτών των κοινώς χρησιμοποιημένων φαρμάκων στις προσπάθειες για μείωση πόνου και για προώθηση αποκατάστασης από τραυματισμό. Η επόμενη εκδοχή ανασκοπεί τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων σε τραυματισμούς μαλακών ιστών, και η τελευταία εκδοχή συζητά περί ειδικών επιδράσεων αυτών των φαρμάκων σε πυκνούς ινώδεις ιστούς και στο χόνδρο αρθρώσεων.

## **ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΣΟΥΝ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΥΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ**

### **Μη-στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φάρμακα**

Η ομάδα των κοινώς χρησιμοποιημένων NSAID's περιλαμβάνει ασπιρίνη, διφλουνιζάλη, φενοπροφαίνη, ασβεστίου, ιβουπροφαίνη, ινδομεθασίνη, ναπροξένη, πυροξικάμη, φενυλβουταζόνη, σουλινδάκη και νατριούχα τολμετίνη. Αυτά τα ετερογενή χημικά φάρμακα έχουν σημαντικές διαφορές στις δραστηριότητές τους, αλλά μοιράζονται αληθινές κλινικές και σε ιστούς επιδράσεις<sup>1,21,89</sup>. Όλα έχουν κάποια αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Μοιράζονται επίσης πλευρικές επιδράσεις όπως ένα μετρήσιμο δυναμικό για γαστρική ή εντερική έλκωση και αλληλεπίδρασης της με λειτουργία αιμοπεταλίων. Όλα αναστέλλουν τη σύνθεση και απελευθερώνουν τις προσταγλανδίνες. Κατεστραμμένα κύτταρα απελευθερώνουν προσταγλανδίνες και η διαθέσιμη απόδειξη δείχνει ότι τη δράση των προσταγλανδινών ως φλεγμονωδών μέσων. Υποθετικά οι NSAID's καταπνίγουν τη φλεγμονή πριν από την αναστολή της προσταγλανδικής σύνθεσης, παρόλα αυτά επηρεάζουν επίσης τη φλεγμονή μέσω άλλων μηχανισμών.

### **Κορτικοστεροειδή**

Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται για την αντιφλεγμονώδη δράση τους περιλαμβάνουν κορτιζόνη, υδροκορτιζόνη, πρεδνιζόνη, μεθυλοπρεδνιζόνη, τριαμκιναλόνη, και δεξαμεθαζόνη. Καταπνίγουν ή παρουσιάζουν τις κατάλληλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις αναστέλλοντας τριχοειδή διαστολή, «μετανάστευση» αντιφλεγμονωδών κυττάρων και οίδημα ιστού. Καθώς η αντιφλεγμονώδης διαδικασία ξεκινά αναστέλλουν τριχοειδή και ινώδη πολλαπλασιασμό και σύνθεση κολλαγόνου. Αυτές οι αργότερες επιδράσεις μπορούν να συμβιβάσουν φαρμακευτικά<sup>9,13,22,39,88</sup>.

Αυτές οι αγωγές επίσης επηρεάζουν το μεταβολισμό, υγρή και ηλεκτρολυτική ισορροπία, και τη λειτουργία των κυττάρων σε ποικίλα όργανα και οργανικά συστήματα περιλαμβάνοντας το νεφρό συκώτι, μυοσκελετικό σύστημα, κόκκαλο, χόνδρο αρθρώσεων, μυοκαρδιακό σύστημα, ανοσοποιητικό σύστημα και νευρικό σύστημα<sup>13</sup>. Εξατομικευμένα φάρμακα ποικίλουν συνειδητά στο φάσμα δραστηριότητάς τους. Για παράδειγμα, σε ισόποσα επίπεδα δόσης, η τριαμκιναλόνη έχει πέντε φορές την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της υδροκορτιζόνης, και η δεξαμεθαζόνη έχει 25 φορές την αντιφλεγμονώδη δράση της υδροκορτιζόνης. Από την άλλη πλευρά, η υδροκορτιζόνη προκαλεί κατακράτηση νατρίου, ενώ η τριαμκιναλόνη και η δεξαμεθαζόνη έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στην κατακράτηση νατρίου.

Κατά τη διάρκεια των προορισμένων αποτελεσμάτων προορισμένων θεραπειών, η διαχείριση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει καταστροφή και ενόχληση της λειτουργίας ποικιλίας ιστών και συστημάτων οργάνων. Παρά το ότι ποικίλες αναφορές των καταστροφικών συνεπειών προφορικών ή «παρεΐστικων» κορτικοστεροειδών<sup>9,13,50</sup>, οι σχέσεις μεταξύ επιπέδων δόσεων κορτικοστεροειδούς και ειδικών επιπλοκών δεν το επισημαίνουν ξεκάθαρα. Μια ασφαλής δόση κορτικοστεροειδών δεν έχει ξεκάθαρα δημοσιευτεί<sup>5</sup>. Βραχυπρόθεσμη «μοντελοποίηση» ή προφορικά χαμηλή δόση κορτικοστεροειδούς θεραπείας δεν έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί σημαντικές επιπλοκές σε φυσιολογικούς ανθρώπους, αλλά ποικίλες αναφορές περίστασης περιγράφουν νέκρωση οστού συνδεδεμένη με βραχυπρόθεσμη θεραπεία υψηλής δόσης κορτικοστεροειδούς<sup>5,84</sup>. Αναφερόμενες επιπλοκές παρατεταμένης ή αλλεπάλληλης χρήσης «προφορικών» κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν διαταραχές της υγρής και ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, μεταβολισμού γλυκόζης, υπέρτασης, αυξημένης ευαισθησίας σε μολύνσεις, εξασθενημένης φαρμακευτικά πληγής, νέκρωσης οστού διαχωρισμών τενόντων, γαστρεντερικής έλκωσης,

διαταραχών συμπεριφοράς, οστεοπόρωσης, μυοπάθειας και σε παιδιά, αναστολής της ανάπτυξης<sup>9,13,39</sup>.

Κάποιες συστημικές επιπλοκές τοπικών ενέσεων κορτικοστεροειδών έχουν περιγραφεί<sup>20,48,49</sup>, ένας εκδότης ανέφερε έναν ασθενή που ανέπτυξε νέκρωση οστού ακολουθώντας ποικιλία ενέσεων κορτικοστεροειδών<sup>77</sup>. Μελέτες συζητώντας τα προβλήματα που συνδέονται με ενέσεις κορτικοστεροειδούς δείχνουν ότι η υποδόρια νέκρωση λίπους και απώλεια χρωματισμού δέρματος είναι οι πιο κοινές δυσμενείς επιδράσεις, ρήξεις τενόντων και επιταχυνόμενη διαδικασία καταστροφής έχουν συμβεί λιγότερο συχνά<sup>20,48,49</sup>.

### **Αναβολικά Στεροειδή**

Παραδείγματα αναβολικών στεροειδών περιλαμβάνουν μεθυλοτεστοστερόνη, προπιονική τεστοστερόνη, μεθανδροτεστοστερόνη, οξανδρολόνη και στανοζολόλη. Έχουν όλα ανδρογόνα και αναβολική δράση, αλλά ποικίλουν στη μετατροπή από αναβολική σε ανδρογόνα δράση. Για παράδειγμα, η προπιονική τεστοστερόνη έχει μια αναβολική μετατροπή 1:1, αλλά η στανοζολόλη έχει μετατροπή 100:1. Αυτά τα φάρμακα έχουν 2 γενικά αποδεκτά ιατρικές χρήσεις: θεραπεία επιλεγμένων τύπων αναιμίας και θεραπεία υπογονιδιακών αρσενικών<sup>37,38</sup>. Ενώ οι επικρατέστερες δράσεις αυτών των αγωγών είναι αναβολικές και ανδρογόνες, όπως άλλων στεροειδών, επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία σε ποικιλία ιστών και οργανικών συστημάτων συμπεριλαμβανομένων μυών, συκωτιού, αναπαραγωγικών οργάνων, του ανοσοποιητικού συστήματος, και του αιμοποιητικού συστήματος.

Κάποιοι αθλητές χρησιμοποιούν «προφορικά» και ενέσιμα αναβολικά στεροειδή με την πρόθεση της βελτίωσης εμφάνισης μέσω κερδών σε δύναμη, ικανότητα να ενισχύουν αυξημένη προπόνηση και επιταχυνόμενη αποκατάσταση από τραυματισμό μαλακού ιστού<sup>6,37,38,46</sup>. Παρά την εξαιρετικά αμφίβολη απόδειξη<sup>6</sup>, η επιδραστικότητα των αναβολικών στεροειδών για αυτούς τους σκοπούς τελούν υπό αμφισβήτηση. Δημοσιευμένα αποτελέσματα χρήσης αναβολικών στεροειδών από αθλητές δείχνουν ότι αυτά τα φάρμακα δε βελτιώνουν προβλέψιμα τη φυσική εμφάνιση ή την αεροβική χωρητικότητα, και έχουν ασταθείς επιδράσεις στη δύναμη<sup>37,38,46</sup>. Ίσως πρέπει να βοηθήσουν στην αύξηση της δύναμης, όπως μετρήθηκε από μια μοναδική επανάληψη μέγιστης ανύψωσης βάρους. Αυτή η αύξηση στη δύναμη είναι ορατή σε αθλητές που έχουν προπονηθεί εντατικά σε ένα πρόγραμμα άρσης βαρών πριν την έναρξη



χρήσης στεροειδούς, και οι οποίοι επίσης συνεχίζουν εντατική προπόνηση και κυρίως μιας δίαιτας αυξημένης σε πρωτεΐνη<sup>37,38</sup>. Με άλλες μετρήσεις της δύναμης, και σε αθλητές που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια, τα αναβολικά στεροειδή έχουν αποδειχτεί σε προβλέψιμη αύξηση της δύναμης ή βελτίωσης εμφάνισης σε ειδικά αθλήματα.

Επιπλοκές της χρήσης αναβολικού στεροειδούς συμβαίνουν συχνά. Περισσότερο από το 30% των αθλητών που παίρνουν αναβολικά στεροειδή αναφέρουν θεματικές πλευρικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη λίμπινο, επιθετικότητα και μυϊκού σπασμού<sup>37,38</sup>. Χρήση αυτών των φαρμάκων προκαλεί επίσης ανωμαλίες στους ελέγχους λειτουργίας του ήπατος, μειωμένων επιπέδων κολλαγόνου τεστοστερόνης και μειωμένης σπερματογένεσης. Επιπροσθέτως, καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι ήπατος έχουν αναφερθεί σε σύνδεση με χρήση αναβολικού στεροειδούς<sup>37,38</sup>.

### **Διμεθυλοσουλφοξίδη**

Τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά του DMSO, ενός υγρού ελλιπούς σε χρώματα ξεκάθαρα, το κάνουν μια εξαιρετική λύση, καλύτερη από το νερό για πολλές περιπτώσεις. Χαμηλώνει το σημείο ψύξης των υγρών και προστατεύει κύτταρα στη μάχη με την καταστροφή εξαιτίας της ψύξης, και επιπλέον έχει έναν σημαντικό ρόλο στην παρουσίαση ιστών και κυττάρων όπως οι ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια και στοιχεία από το μεδούλι οστού<sup>73,85</sup>. Όταν απαιτήθηκε τοπικά, διαπερνά εύκολα το δέρμα και εμφανίζεται στην πληγή εντός λίγων λεπτών. Πιθανότατα έχει τοπική αναισθητική δράση και ίσως έχει μια κεντρική αναλγητική επίδραση<sup>85</sup>. Σε κάποια πειράματα εμφανίζεται να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και αρκετές μελέτες προτείνουν ότι ίσως μειώσουν τη σύνθεση κολλαγόνου ή ενισχύουν τον υποβιβασμό κολλαγόνου<sup>85</sup>. Κοινά αποδεκτές χρήσεις περιλαμβάνουν παρουσίαση κυττάρων και θεραπεία της ουροδόχου κύστης του προστάτη, γαστρεντερική αμυλοϊδοση και δερματολογικές πλευρές σκληροδέρματος<sup>73</sup>.

## **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΥΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ**

### **Μη-στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα**

Τα NSAID έχουν διαδραματίσει ρόλους στη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων αυτών του μυοσκελετικού συστήματος,

ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων ρευματολογικών παθήσεων. Επίσης σχηματίζουν την πρώτη ιατρική θεραπεία για την οστεοαρθρίτιδα. Η επίδραση των NSAIDs στην προβολή συμπτωματικής βελτίωσης και οι επιδράσεις τους στους ιστούς έχουν εξεταστεί σε ασθενείς με αυτές τις χρόνιες συνθήκες και σε πειράματα σε ζώα σχεδιάστηκαν να εκτιμήσουν τις επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χρήσης αυτών των φαρμάκων σε φυσιολογικούς ιστούς.

Παρά την ευρεία χρήση τους για τη θεραπεία οξέων τραυματισμών μαλακών ιστών όπως ο σύνδεσμος και το διάστρεμμα αρθρικής κάψουλας και χρόνιων τραυματισμών όπως ο επιγονάτιδος ή η αχίλλειος τενοντίτιδα, η επίδραση των NSAIDs δεν έχει δηλωθεί ξεκάθαρα<sup>1,21,89</sup>. Μη στεροειδή και αντιφλεγμονώδη φάρμακα μειώνουν την οξεία φλεγμονή μαλακού ιστού, και κλινική εμπειρία προτείνει ότι μειώνουν τον πόνο που συνδέεται με τραυματισμό ιστού και ακαμψία άρθρωσης<sup>1,21,33,34</sup>. Υπάρχει λίγη απόδειξη ότι οι NSAIDs μπορούν να προβάλλουν αποκατάσταση λειτουργίας φυσιολογικού ιστού μετά τον τραυματισμό. Μια μελέτη της αποκατάστασης συνδέσμου σε αρουραίους έδειξε ότι η πιροξικαμίνη αύξησε τη δύναμη συνδέσμων θεραπευόμενου αρουραίου δεκατέσσερις μέρες μετά τον τραυματισμό αν το φάρμακο εφαρμόστηκε για τις πρώτες έξι μέρες μετά τον τραυματισμό αν το φάρμακο εφαρμόστηκε για τις πρώτες έξι μέρες μετά τον τραυματισμό<sup>32</sup>. Δεν επέδρασε στην τελική δύναμη θεραπευμένων συνδέσμων ή τη δύναμη φυσιολογικών συνδέσμων. Μια πειραματική μελέτη πρότεινε ότι ένα NSAID προέβαλλε επιστροφή της λειτουργίας ακολουθώντας ένταση μυών<sup>3</sup>, αλλά πειραματικές και κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ξεκάθαρα ότι οι NSAIDs προβάλλουν μια πιο γρήγορη επιστροφή στην πλήρη λειτουργία ή βελτιώνουν την εμφάνιση μετά τον τραυματισμό<sup>89</sup>.

### **Κορτικοστεροειδή**

Η αντιφλεγμονώδης δυναμική των κορτικοστεροειδών μακροπρόθεσμα υπερβαίνει το γεγονός ότι από τις διαθέσιμες μη-στεροειδείς θεραπείες, αλλά η συχνότητα σοβαρών επιπλοκών, είναι επίσης πολύ υψηλότερη. Όπως οι NSAIDs, τα κορτικοστεροειδή έχουν έναν γενικά αποδεκτό ρόλο στη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών του μυοσκελετικού συστήματος όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο ρόλος αυτών των θεραπειών στη θεραπεία οξέων και χρόνιων τραυματισμών μαλακών ιστών είναι λιγότερο ξεκάθαρος.

### **Κορτικοστεροειδείς Ενέσεις**

Παρά την περιορισμένη δημοσιευμένη απόδειξη της επιδραστικότητας στη θεραπεία τραυματισμών μαλακών ιστών, πολλοί γιατροί χρησιμοποιούν ενέσεις κορτικοστεροειδών βασισμένες σε κλινική εμπειρία<sup>20,49,50</sup>. Ένας ερευνητής ανέφερε ότι τα συμπτώματα θυλακίτιδας και τενοντίτιδας ανταποκρίθηκαν συχνότερα σε ενέσεις κορτικοστεροειδών από ότι σε άλλες συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης αρθρίτιδας στο γόνατο που συνδέεται με ενδοαρθρική διαταραχή και αρθρίτιδα ακρωμιοκλειδικής άρθρωσης. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς είχαν συμπτώματα που επέστρεφαν ακολουθώντας ενέσιμη αγωγή<sup>49</sup>. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν προσκολλήσεις ουλής ιστών μετά από τραυματισμούς τενόντων<sup>41</sup> και μειώνουν την ακαμψία άρθρωσης μετά από κάταγματα<sup>36</sup>. Δεν έχουν δείξει ότι κορτικοστεροειδή επιταχύνουν τη θεραπεία ή επιστρέφουν στη λειτουργία<sup>49</sup>.

Πρόσφατες αναφορές αναφορικά με ενέσεις κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία οξέων και χρόνιων αθλητικών τραυματισμών επιμένουν ότι οι ενέσεις θα έπρεπε να χρησιμοποιηθούν προσεκτικά<sup>48,49</sup>. Ο εκδότης συμβουλευτήκε γιατρούς προκειμένου να συνειδητοποιήσει τη χρησιμότητα της ένεσης κορτικοστεροειδούς μετά από άλλες μη χειρουργικές θεραπείες που έχουν αποτύχει. Οι ενέσεις είναι περισσότερο επιδραστικές όταν ο γιατρός μπορεί να ταυτοποιήσει μια διακεκριμένη χειροπιαστή πηγή των συμπτωμάτων του ασθενούς. Προτείνεται ότι όχι περισσότερες από τρεις ενέσεις σε απόσταση μερικών εβδομάδων η μία από την άλλη πρέπει να χορηγηθούν. Μια δεύτερη ή τρίτη ένεση πρέπει να χορηγηθεί μόνο αν η πρώτη ένεση μείωσε τα συμπτώματα<sup>48,49</sup>. Μετά την ένεση, ο ασθενής θα πρέπει να έχει μια περίοδο ξεκούρασης ή προστασίας από περαιτέρω τραυματισμό. Ενέσεις κορτικοστεροειδούς δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά από οξύ τραυματισμό τένοντα, συνδέσμου ή άρθρωσης, αμέσως πριν από διαγνωσμό, ή στην παρουσίαση μόλυνσης<sup>48,49</sup>. Τα κορτικοστεροειδή δε θα πρέπει να χορηγούνται ενέσιμα σε τένοντες και συνδέσμους.

### **Προφορικά Κορτικοστεροειδή**

Παρόλο που τα προφορικά κορτικοστεροειδή έχουν δυνατές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις, μερικοί γιατροί τα χρησιμοποιούν για τη θεραπεία ελαφρών τραυματισμών ιστών<sup>13</sup>. Έλλειψη μελετών στη χρήση αυτών των φαρμάκων για θεραπεία τραυματισμών ιστών<sup>13</sup>. Έλλειψη μελετών στη χρήση αυτών των φαρμάκων για θεραπεία τραυματισμών μαλακών ιστών τα τελευταία 10 χρόνια<sup>13,50</sup> κάνει δύσκολη την εκτίμηση της επιδραστικότητας στη βελτίωση λειτουργίας ή επιταχύνοντας την επιστροφή σε δραστηριότητα μετά από τραυματισμό. Λόγω της δυσκολίας στη δημοσίευση της επιδραστικότητας

προφορικών κορτικοστεροειδών και των πιθανών επιπλοκών τους, κάποιοι εκδότες προτείνουν τη χρήση αυτών των θεραπειών αντί για τη θεραπεία ρουτίνας τραυματισμών μαλακών ιστών<sup>13,50</sup>.

### **Αναβολικά Στεροειδή**

Ανάμεσα σε μερικές ομάδες αθλητών, τα αναβολικά στεροειδή έχουν μια φήμη επίσπευσης αποκατάστασης από τραυματισμό<sup>6,50</sup>, ωστόσο διαθέσιμη προφανής απόδειξη δεν επιβεβαιώνει αυτή την επίδραση<sup>37,38,46</sup>. Καμιά αναφερόμενη μελέτη δεν έχει δείξει επιταχυνόμενη θεραπεία τραυματισμών συνδέσμου, τένοντα ή άρθρωσης λόγω αναβολικών στεροειδών<sup>37,38</sup>, στην πραγματικότητα, αρκετές αναφορές προτείνουν ότι αυτά τα φάρμακα ίσως αυξάνουν την πιθανότητα βέβαιων τραυματισμών<sup>37,45,59,90</sup>.

### **Διμεθυλοσουλφοξίδη**

Κάποιοι ασθενείς αναφέρουν εξαιρετικά αποτελέσματα τοπικής θεραπείας DMSO για μυοσκελετικούς τραυματισμούς μαλακών ιστών, αλλά προσπαθεί να αποδείξει την επιδραστικότητα αυτής της θεραπείας σε ελεγχόμενες δοκιμές που έχουν παράξει αντιφατικά αποτελέσματα<sup>18,19,56,73,74,78,79,85</sup>. Σύμφωνα με πληροφορίες, σε ποσοστό από 60 έως 95% η DMSO ανακούφισε τα συμπτώματα της οξείας θυλακίτιδας εντός 30 λεπτών στο 90% των ασθενών<sup>78,79</sup>. Μια μελέτη του 80% της θεραπείας με DMSO της οξείας εξάρθρωσης, έντασης, θυλακίτιδας και τενοντίτιδας βρήκε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα με DMSO παρά με εικονικά φάρμακα<sup>18,29</sup>, αλλά άλλη μελέτη βρήκε δεκατρείς αποτυχίες στη θεραπεία με οξεία θυλακίτιδα ή τενοντίτιδα<sup>56</sup>. Μια διπλή αμερόληπτη δοκιμή της θεραπείας με DMSO τενοντίτιδας περιστροφικής μανσέτας και αγκώνα του τένις δε βρήκε κανένα σημαντικό όφελος του φαρμάκου<sup>74</sup>.

## **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΠΥΚΝΟΥΣ ΙΝΩΔΕΙΣ ΙΣΤΟΥΣ**

### **Μη-στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα**

Παρά την εκτεταμένη χρήση των NSAIDs καμιά απόδειξη περί καταστροφής σε φυσιολογικούς πυκνούς ινώδεις ιστούς δεν έχει αναφερθεί<sup>32</sup>. Η αντιφλεγμονώδης δραστηριότητα των NSAIDs ίσως έχει μια επίδραση στα πρώιμα στάδια της αποκατάστασης πυκνού ινώδους ιστού, αλλά καμιά κλινικά σημαντική αναστολή

θεραπείας δεν έχει δημοσιευτεί. Μια μελέτη έδειξε ότι ίσως αυξάνουν προσωρινά τη δυναμική της θεραπείας πυκνών ινωδών ιστών<sup>32</sup>.

### Κορτικοστεροειδή

Σε αντίθεση με τα NSAIDs κορτικοστεροειδή που έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις σε φυσιολογικούς και τραυματισμένους πυκνούς ινώδεις ιστούς<sup>49,64</sup>. Αλλοιώνουν το μεταβολισμό φυσιολογικών ιστών και πολλοί συγγραφείς έχουν αναφέρει αυθόρμητο τένοντα και ρήξεις πελματιαίας περιτονίας μετά από ένεση κορτικοστεροειδούς ή συστηματική χρήση<sup>10,20,30,35,40,44,47,51,58,80</sup>. Είναι αμφιλεγόμενο το πού φλεγμονή ή τραυματισμός εξασθένησε τους ιστούς πριν τη χρήση στεροειδούς σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι τα στεροειδή αναστέλλουν τη σύνθεση μήτρας μέσω φυσιολογικών μεσεγγυματικών κυττάρων<sup>4</sup>. Κλινική εμπειρία δείχνει επίσης ότι πολλαπλές ενέσεις στεροειδούς ίσως προκαλούν ατροφία ιστού<sup>49</sup>.

Ο μηχανισμός της επιμέρους αυθόρμητης ρήξης τενόντων ακολουθώντας χρήση κορτικοστεροειδούς είναι αβέβαιος. Φυσιολογική σύνθεση, δομή και μηχανικές ιδιότητες αυτών των ιστών βασίζονται στη λειτουργία μήτρας. Νοητά, τα κορτικοστεροειδή καταπνίγουν τη σύνθεση της μήτρας μακρομορίων, ως εκ τούτου την αποτροπή της αντικατάστασης της υποβαθμισμένης μήτρας λόγω φυσιολογικής λειτουργίας. Για την ώρα, αυτή η αρνητική «ισορροπία» θα μπορούσε να εξασθενήσει τον ιστό. Είναι επίσης πιθανό ότι ένεση κορτικοστεροειδούς ίσως ευθέως αναστατώνει τον οργανισμό της μήτρας<sup>42,86</sup>. Καταστροφή συνδεδεμένη ίσως είναι πιο σοβαρή σε σύγκριση με τη συνδεδεμένη αλατούχα ένεση<sup>86</sup>. Κάποιοι συγγραφείς έχουν βρει ότι υλικό υαλίνης στην περιοχή της ενέσεως κορτικοστεροειδούς εντός πυκνού ινώδους ιστού, προτείνοντας νέκρωση μετά την ένεση<sup>7,42,86</sup>.

Μελέτες που εξέτασαν τη δύναμη των φυσιολογικών τενόντων μετά από ενέσεις στεροειδών έχουν εξαγάγει ποικίλα αποτελέσματα. Μέρος της ασάθειας ίσως είναι ως αποτέλεσμα από διαφορές σε δόσεις κορτικοστεροειδών, το σημείο της ένεσης (ένεση εντός των ιστών, περιστοιχισμένη την ποικιλία ενέσεων μεταξύ τενόντων), χρόνος ελέγχου μετά την ένεση, και μέθοδος μέτρησης της δύναμης τένοντα. Δυο ομάδες ερευνητών βρήκαν ότι ενέσεις κορτικοστεροειδών δεν εξασθένησαν φυσιολογικούς ιστούς κουνελιών<sup>52,57,75</sup>. Ωστόσο, αλληπάλληλες ενδοαρθρικές ενέσεις μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών μείωσαν τη δύναμη

και ακαμψία του πρώιμου χιαστού συνδέσμου στη μαϊμού και ενώνει συνδέσμους μεταξύ οστών<sup>64</sup>.

Δύο άλλες μελέτες έχουν δείξει μειώσεις στη δύναμη τένοντα μετά από ευθείες ενέσεις ουσιών μέσα στον τένοντα<sup>42,86</sup>. Σε μια μελέτη, η τελική δύναμη φυσιολογικού Αχιλλείου τένοντα κουνελιού μείωσε 35% εντός 48 ωρών μετά την ενδοτενοντώδη ένεση κορτικοστεροειδούς<sup>42</sup>. Μικροσκοπική εξέταση των τενόντων που υπέστησαν ένεση έδειξαν αναστάτωση της φυσιολογικής συμφωνίας ινώδους κολλαγόνου και σχισμών διαμέσου της μήτρας. Δύο εβδομάδες μετά την ένεση η αποτυχία δύναμης από τους τένοντες που υπέστησαν ένεση σε κοντινά φυσιολογικούς. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ευθεία ένεση κορτικοστεροειδών μέσα σε πυκνό ινώδη ιστό εξασθενεί τον ιστό, αλλά ακολουθώντας μια «μοναχιασμένη» ένεση, τα κύτταρα μπορούν να αποκαταστήσουν τη μήτρα προς το φυσιολογικό. Λόγω του πιθανού αυξημένου ρίσκου της ρήξης τένοντα, αρκετοί εκδότες έχουν συμβουλέψει γιατρούς να δείξουν μεγάλη προσοχή επιλέγοντας ενέσεις κορτικοστεροειδούς για θεραπεία τενοντίτιδας ή για αποφυγή χρήσης αυτής της θεραπείας εντελώς<sup>49,50,83,86</sup>.

Κορτικοστεροειδή επίσης παλαιώνουν τη θεραπεία πυκνών ινωδών ιστών. Στεροειδές διαμέσου αναστολής πολλαπλασιασμού ινοβλαστών και σύνθεσης νέας μήτρας έχει το πλεονέκτημα μείωσης προσκολλήσεων μεταξύ τραυματισμένων πυκνών ινωδών ιστών και των ιστών τριγύρω τους<sup>43,91</sup>, ωστόσο, καθυστερεί την ανάπτυξη της δύναμης της πληγής<sup>39,41</sup>. Σε πειραματικές μελέτες ενέσεις σε διατομές τενόντων αύξησαν το βάρος τένοντα, φόρτωση έως την αποτυχία, και ενέργεια έως την αποτυχία<sup>41,91</sup>. Πιθανώς, αυτές οι συνέπειες των ενέσεων κορτικοστεροειδούς έχουν ως αποτέλεσμα από την αναστολή της κυτταρικής συνθετικής λειτουργίας. Αυτές ίσως παρατείνουν τη θεραπεία και αυξάνουν την πιθανότητα επιπλοκών όπως η αποτυχία θεραπείας ή η αναστάτωση πληγής<sup>9,39,49,88</sup>.

### **Αναβολικά Στεροειδή**

Αναβολικά στεροειδή ίσως επίσης εξασθενούν φυσιολογικούς πυκνούς ινώδεις ιστούς. Αρκετές αναφορές αναφέρουν ρήξεις τένοντα ή δάκρυα που συνδέονται με τη χρήση αναβολικού στεροειδούς<sup>37,45</sup>. Πειραματικές μελέτες επίσης προτείνουν ότι αυτά τα φάρμακα καταστρέφουν πυκνούς ινώδεις ιστούς<sup>59,90</sup>. Διαχείριση ενός αναβολικού στεροειδούς σε ποντίκια υποβληθείσα σε ένα προπονητικό πρόγραμμα που προκάλεσε εκφυλιστικές αλλαγές σε

μυοτενοντώδεις διασταυρώσεις συμπεριλαμβανομένων αυξημένης ποικιλίας σε διάμετρο ίνας κολλαγόνου, οργανισμού, αναστάτωσης ινών κολλαγόνου και ασβεστοποίησης<sup>59</sup>. Μια μελέτη τενόντων αρουραίου έδειξε ότι άσκηση και αναβολικά στεροειδή προκάλεσαν τένοντες να φτάσουν στο σπάσιμο λόγω έντασης νωρίτερα και υποστήριξε το επιχείρημα ότι αναβολικά στεροειδή ίσως προϊδεάζουν πυκνούς ινώδεις ιστούς στον τραυματισμό<sup>50</sup>.

### **Διμεθυλοσουλφοξίδη**

Όπως τα κορτικοστεροειδή και τα αναβολικά στεροειδή, οι DMSO ίσως εξασθενίζουν πυκνούς ινώδεις ιστούς. Στις κουλτούρες ιστού αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ινοβλάστη<sup>15</sup> και μειώνει σύνθεση κολλαγόνου σε τουλάχιστον μια γραμμή κυτάρου<sup>8</sup>. Αν το φάρμακο έχει τις ίδιες συνέπειες in vivo, θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα τραυματισμού τένοντα, συνδέσμου και άρθρωσης. Σε μια πειραματική μελέτη οι ερευνητές καθάρισαν το δέρμα πάνω από τους Αχίλλειους τένοντες ποντικών με ένα 70% λύσης κάποιας DMSO και τότε μέτρησε τη δύναμη των αχίλλειων τενόντων<sup>2</sup>. Βρήκαν μια ποικίλη επίδραση στη δύναμη απαιτημένη να διαχωρίζει τους τένοντες. Την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας μείωσε 20.2%, ωστόσο, εντός των επόμενων 2 εβδομάδων αύξησε και μετά μείωσε πάλι. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο μειωμένος διαχωρισμός δύναμης, λόγω θεραπείας με DMSO έκανε τους τένοντες περισσότερο ευάλωτους σε τραυματισμό<sup>2</sup>.

## **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΧΟΝΔΡΟ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ**

### **Μη στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα**

Επιλεγμένα NSAIDs επιταχύνουν τη συνθετική δραστηριότητα φυσιολογικών χονδροκυττών, και επομένως αλλάζουν τη σύνθεση και πιθανότατα τις μηχανικές ιδιότητες της μήτρας χόνδρου αρθρώσεων. Μια σειρά μελετών δείχνει ότι παρατεταμένη διαχείριση σαλικυλικών καταπνίγει σύνθεση πρωτεογλυκάνης σε φυσιολογικό χόνδρο αρθρώσεων και μερικές φορές επιταχύνει την οργάνωση της μήτρας χόνδρου αρθρώσεων παρεμβαίνοντας με σχηματισμό συνόλου πρωτεογλυκάνης<sup>16,17,67-69,71,72</sup>. Ωστόσο, μια μελέτη βρήκε ότι μια διαφορετική NSAID μείωσε τη λειτουργία πρωτεογλυκάνης χόνδρου αρθρώσεων και αύξησε την ακαμψία του φυσιολογικού χόνδρου αρθρώσεων<sup>76</sup>.

Η κλινική σημασία των επιδράσεων των NSAIDs στο φυσιολογικό χόνδρο αρθρώσεων in vivo παραμένει αβέβαιη, αλλά μια σημαντική μείωση στη συγκέντρωση πρωτεογλυκάνης στο χόνδρο αρθρώσεων μειώνει την ακαμψία του χόνδρου αρθρώσεων και αυξάνει τη διαπερατότητά του.<sup>23,26,27,62,63</sup> Αυτές οι αλλαγές ίσως θεωρητικά κάνουν τον ιστό περισσότερο ευάλωτο σε τραυματισμό<sup>22</sup>, αλλά καμία από τις αναφερόμενες μελέτες δε δείχνει ότι οι NSAIDs προκαλούν εκφυλισμό σε προχωρημένη φάση φυσιολογικού χόνδρου αρθρώσεων.

Οι NSAIDs επίσης επηρεάζουν λειτουργία χονδροκύτης σε τραυματισμένο ή σε εκφυλισμό χόνδρο αρθρώσεων<sup>16,17,66,70,72</sup>, αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η ασπιρίνη καταπιέζει τη σύνθεση πρωτεογλυκάνης πιο σοβαρά σε οστεοαρθρικό χόνδρο αρθρώσεων από ότι σε φυσιολογικό χόνδρο αρθρώσεων<sup>70,72</sup>. Παρατεταμένη προφορική διαχείριση ασπιρίνης επιδεινώθηκε ο εκφυλισμός κυνικού τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων προκαλούμενου από ακινητοποίηση<sup>66</sup> και ερέθισε τον εκφυλισμό του τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων σε ασταθείς αρθρώσεις<sup>70</sup>. Σε σκύλους με αστάθεια στο γόνατο λόγω διατομής του πρώιμου χιαστού συνδέσμου, παρατεταμένη διαχείριση ασπιρίνης μείωσε τεχνητό πάχος χόνδρου αρθρώσεων, περιεχόμενο πρωτεογλυκάνης χόνδρου αρθρώσεων, και σύνθεση πρωτεογλυκάνης συγκρίθηκαν με τα ασταθή γόνατα σκύλων που δεν έλαβαν ασπιρίνη<sup>70</sup>. Παρόλο που αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι NSAIDs, και εν μέρει η ασπιρίνη, επιταχύνουν τη συνθετική λειτουργία χονδροκύτης, η κλινική σημασία αυτών των πορισμάτων δεν έχει δηλωθεί.

### **Κορτικοστεροειδή**

Ποικίλες πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι αλληπάλληλες τεχνητές ενέσεις κορτικοστεροειδών προκαλούν προχωρημένη αλλοίωση φυσιολογικού τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων, και ότι αυξανόμενες ποσότητες κορτικοστεροειδών αυξάνουν τη σοβαρότητα καταστροφής χόνδρου αρθρώσεων<sup>11,53,54,61</sup>. Ακολουθούμενες διατεχνητές ενέσεις κορτικοστεροειδούς η σύνθεση χονδροκύτης κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνης μειώνει γρήγορα και σε βάθος<sup>11,53,54,65</sup>. Τότε, πτώσεις συγκέντρωσης πρωτεογλυκάνης στη μήτρα, μειώνουν την ακαμψία χόνδρου αρθρώσεων και αυξάνουν τη διαπερατότητά του<sup>63</sup>. Οξεία ή επαναλαμβανόμενη φόρτιση του κατεστραμμένου τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων ίσως προκαλέσει μηχανική αναστάτωση της εξασθενημένης μήτρας και προκαλεί προχωρημένη απώλεια του τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων<sup>11,12,22,25</sup>.



Συστημική διαχείριση κορτικοστεροειδούς επίσης καταπνίγει συνθετική δραστηριότητα χονδροκύτης<sup>55</sup>. Σε διαφορετική περίπτωση, αν ο τεχνητός χόνδρος αρθρώσεων καταστρέφει λόγω κορτικοστεροειδών αφήνει τον ιστό φυσιολογικά άθικτο με αρκετά βιώσιμες χονδροκύτες, τα κύτταρα θα προσπαθήσουν να αποκαταστήσουν τη ζημιά. Ακολουθώντας παύση των τεχνητών ενέσεων στεροειδούς, χονδροκύτες αυξάνουν τη διαδρομή τους από πρωτεογλυκάνη και σύνθεση κολλαγόνου πάνω από 900%<sup>12</sup>. Η αύξηση έχει ως αποτέλεσμα από επιταχυνόμενη δραστηριότητα από υπάρχοντα κύτταρα και μια επιμέρους αύξηση του αριθμού κυττάρων λόγω του πολλαπλασιασμού κυττάρου. Κάτω από επιθυμητές συνθήκες, η αυξημένη σύνθεση μήτρας θα επιστρέψει τη συγκέντρωση πρωτεογλυκάνης στη μήτρα προς το φυσιολογικό<sup>12</sup>.

Ένεση κορτικοστεροειδούς σε αρθρικές αρθρώσεις καταστράφηκε από ρευματοειδή ή οστεοαρθρίτιδα συχνά δίνει στους ασθενείς γρήγορη ανακούφιση από πόνο<sup>29</sup>. Σε προχωρημένη ασθένεια άρθρωσης, καταπίεση φλεγμονής από κορτικοστεροειδή ίσως βοηθήσει την κύρια λειτουργία άρθρωσης. Δυστυχώς, άλλες επιδράσεις των κορτικοστεροειδών ίσως περισσότερο από το να αντισταθμίζουν αυτά τα πιθανά οφέλη. Ενέσεις κορτικοστεροειδούς πιθανώς καταπνίγουν τη συνθετική δραστηριότητα χονδροκύτης σε τραυματισμένο ή αναγεννημένο χόνδρο αρθρώσεων τουλάχιστον τόσο επιδραστικά όσο κάνουν σε φυσιολογικό χόνδρο αρθρώσεων. Πολυάριθμες κλινικές αναφορές περιγράφουν γρήγορη αποσύνθεση άρθρωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα ακολουθώντας διατεχνητές ενέσεις στεροειδούς<sup>14,28,60,81-83,92</sup>. Παρόλη την προκαλούμενη αναστολή στεροειδούς στη συνθετική δραστηριότητα χονδροκύτης ίσως έχουν επιταχύνει την καταστροφή άρθρωσης σε αυτούς τους ασθενείς, μειωμένος πόνος ίσως έχει έναν ρόλο. Ανακούφιση του πόνου ακολουθώντας τις ενέσεις επιτρέπει στους ασθενείς να αυξήσουν τη δραστηριότητά τους, και το αυξημένο φορτίο ίσως συνεισφέρουν σε απώλεια του κατεστραμμένου τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων<sup>28</sup>. Η επιμέρους συχνότητα αυτού του προβλήματος και τα αποτελέσματα των κλινικών και πειραματικών μελετών έχουν οδηγήσει κάποιους γιατρούς να προτείνουν σταμάτημα της πρακτικής ποικίλων ενέσεων με κορτικοστεροειδή σε άρθρωση, και ότι θα έπρεπε να υπάρχει ισχυρή αιτιολόγηση για μοναχικές ενέσεις σε άρθρωση<sup>83</sup>.

## **Συμπεράσματα**

Φαρμακευτική θεραπεία οξέων και χρόνιων τραυματισμών μαλακού ιστού είναι μια κοινή πρακτική. Γιατροί συχνά προτείνουν NSAIDs ή τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδούς για να μειώσουν τον πόνο, και σε κάποιες περιπτώσεις επιταχύνουν αποκατάσταση της λειτουργίας. Προφορικά κορτικοστεροειδή έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, και σε κάποιους ασθενείς επιλέγουν να χρησιμοποιούν φάρμακα όπως αναβολικά στεροειδή ή διμεθυλοσουλφοξίδη. Ακόμα, η επιδραστικότητα και επιδράσεις πολλών από αυτά τα φάρμακα στη θεραπεία τραυματισμών μαλακού ιστού δεν έχουν ξεκάθαρα δημοσιευτεί.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα καταπνίγουν τη φλεγμονή και προβάλλουν αναλγησία, αλλά η χωρητικότητά τους με σκοπό να ελαχιστοποιήσει καταστροφή ιστού μετά από τραυματισμό δεν έχει ξεκάθαρα αποδειχτεί. Παρόλο που κάποιες NSAIDs αλλάζουν τη συνθετική λειτουργία χονδροκύτης, η κλινική σημασία αυτών των συμπερασμάτων δεν έχει δηλωθεί. Καμιά απόδειξη καταστροφής σε φυσιολογικούς πυκνούς ινώδεις ιστούς προκαλούμενη από αυτά τα φάρμακα δεν έχει αναφερθεί. Έτσι, όταν θεραπεία ενός τραυματισμού απαιτεί αναλγησία και κατάπνιξη φλεγμονής, θεραπεία μικρής διάρκειας με NSAIDs ίσως είναι βοηθητική και δεν είναι όπως να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές. Αν δεν υπάρχει ανάγκη για μια αντιφλεγμονώδη επίδραση, ασεταμινοφαίνη προσφέρει μια δικαιολογημένη εναλλακτική.

Κορτικοστεροειδή έχουν πολύ μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δυναμική από τα NSAIDs, αλλά επίσης δεν έχει αποδειχτεί να επιταχύνουν αποκατάσταση της λειτουργίας. Το πιο σημαντικό, η χρήση τους συνδέεται με περισσότερες σοβαρές επιπλοκές. Αρκετές αναφορές περιγράφουν ρήξεις τενόντων ακολουθώντας χρήση προφορικών κορτικοστεροειδών και ενέσεις κορτικοστεροειδούς για θεραπεία της τενοντίτιδας. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι αλληπάλληλες διατεχνητές ενέσεις κορτικοστεροειδών συνδέονται με αλλοίωση σε πρόοδο του τεχνητού χόνδρου αρθρώσεων. Επιπλέον, ενέσεις κορτικοστεροειδούς στους τένοντες ή συνδέσμους θα έπρεπε να αποφευχθεί και αλληπάλληλη ένεση κορτικοστεροειδούς της ίδιας πλευράς θα έπρεπε να εφαρμοστεί με προσοχή. Στους περισσότερους ασθενείς ενέσεις κορτικοστεροειδούς θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από άλλες μη χειρουργικές θεραπείες που έχουν αποτύχει ή μπορούν δικαιολογημένα να προσδοκάται να αποτύχουν βασισμένες σε προηγούμενη κλινική εμπειρία, και όταν ο γιατρός μπορεί να ταυτοποιήσει μια διακριτική πηγή που να λαμβάνει υπόψη τα συμπτώματα του ασθενούς. Ακολουθώντας ένεση, η δραστηριότητα

του ασθενούς θα έπρεπε να είναι περιορισμένη. Λόγω της έλλειψης ελεγχόμενων μελετών που να δείχνουν την επιδραστικότητα προφορικών κορτικοστεροειδών, τόσο καλά όσο τις δυνατές επιπλοκές τους, γιατροί δε θα έπρεπε να προτείνουν αυτές τις αγωγές για τη θεραπεία ρουτίνας τραυματισμών μαλακού ιστού. Αν προφορικά κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται, δόσεις θα έπρεπε να τίθενται υπό διαχείριση. Καμιά αναφερόμενη μελέτη δεν έχει δείξει επιταχυνόμενο φαρμακευτικό συνδέσμου, τραυματισμών τένοντα ή άρθρωσης λόγω αναβολικών στεροειδών, αρκετές αναφορές προτείνουν ότι αυτά τα φάρμακα ίσως αυξάνουν την πιθανότητα βέβαιων τραυματισμών τόσο καλά όσο προκαλούν άλλες επιπλοκές. Επιπλέον, γιατροί θα έπρεπε να ενθαρρύνουν τη χρήση αυτών των φαρμάκων.

Κάποιοι ασθενείς αναφέρουν καλά αποτελέσματα τοπικής DMSO για θεραπεία τραυματισμών μαλακού ιστού, αλλά προσπάθειες να αποδειχτεί η επιδραστικότητα αυτής της διαδικασίας σε ελεγχόμενες δοκιμές έχει παραγάγει αντιφατικά αποτελέσματα.

Μια καθαρή ανάγκη εξάγει για περισσότερες και καλύτερες κλινικές και πειραματικές μελέτες της επιδραστικότητας και των επιδράσεων στον ιστό της φαρμακευτικής θεραπείας τραυματισμών μαλακού ιστού. Επί του παρόντος, γιατροί πρέπει να βασίσουν φαρμακευτική θεραπεία τραυματισμών μαλακού ιστού σε κλινική εμπειρία, γνώση επιλεγμένων πειραματικών και κλινικών μελετών, τόσο καλά όσο γνώση των γενικών αναλγητικών και αντιφλεγμονωδών δραστηριοτήτων αυτών των κοινώς χρησιμοποιημένων αγωγών.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Abramson, S.B.: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Mechanisms of Action and Therapeutic Considerations in Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts, W.B. Leadbetter, J. A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Othopaedic Surgeons: Park Ridge, IL.
2. Albrechtsen, S.J. and Harvey J.S.: Dimethyl Sulfoxide Biomechanical Effects on Tendons. Am J Sports Med 10: 177-179, 1982.
3. Almekinders, L.C. and Gilbert, J.A.: Healing of Experimental Muscle Strains and the Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Medication. Am J Sports Med, 14: 303-308, 1986.

4. Anastassiades, T. and Dziwiatkowski, D.: The Effect of Cortisone on the Metabolism of Connective Tissues in the Rat. *J Lab Clin Med*, 75(5): 826-839, 1970.
5. Archer, A.G.; Nelson, M.C.; Abbondazo, S.L. and Bogumil, G.P.: Case Report 554. *Skel Radiol*, 18: 380-384, 1989.
6. Bahrke, M.S.; Wright, J.E.; Strauss, R.H. and Catlin, D.H.: Psychological Moods and Subjectively Perceived Behavioral and Somatic Changes Accompanying Anabolic-androgenic Steroid Use. *Amer J Sports Med*, 20: 717-724, 1992.
7. Balasubramaniam, P. and Prathap, K.: The Effect of Injection of Hydrocortisone into Rabbit Calcaneal Tendons. *J Bone Joint Surg*, 54(B): 729-734, 1972.
8. Banes, A.J.; Mebes, S.R.; Smith, and e. al.: DMSO Normalizes Collagen Synthesis in MAV-Z(O). Infected Chick Embryo Cells. *Gen Pharmacol*, 10: 521-523, 1979.
9. Baxter, J.D. and Forsham, P.H.: Tissue Effects of Glucocorticoids. *Am J Med*, 53: 573-589, 1972.
10. Bedie, S.S. and Elis, W.: Spontaneous Rupture of the Calcaneal Tendon in Rheumatoid Arthritis After Local Steroid Injection. *Ann Rheum Dis*, 29: 494-495, 1970.
11. Behrens, F.; Shepard, N. and Mitchell, N.: Alteration of Rabbit Articular Cartilage by Intra-articular Injections of Glucocorticoids. *J Bone Joint Surg*, 57(A): 70-76, 1975.
12. Behrens, F.; Shepard, N. and Mitchell, N.: Metabolic Recovery of Articular Cartilage After Intra-articular Injections of Glucocorticoid. *J Bone Joint Surg*, 58(A): 1157-1160, 1976.
13. Behrens, T.W. and Goodwin, J.S.: Oral corticosteroids, In *Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts*, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL. p. 405-419.
14. Bentley, G. and Goodfellow, J.W.: Disorganization of the Knees Following Intra-articular Hydrocortisone Injections. *J Bone Joint Surg*, 51(B): 498-502, 1969.
15. Berliner, D.L. and Ruhman, A.G.: The Influence of DMSO on Fibroblast Proliferation. *Ann NY Acad Sci*, 141: 159-164, 1967.
16. Brandt, K.D. and Palmoski, M.J.: Effects of Salicylates and Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Articular Cartilage. *Am J Med*, Ibuprofen Symposium, 65-69, 1984.

17. Brandt, K.D. and Palmoski, M.J.: Proteoglycan Content Determines the Susceptibility of Articular Cartilage to Salicylate-Induced Suppression of Proteoglycan Synthesis. *J Rheum*, 10(supplement 9):78-80, 1983.
18. Brown, J.H.: Clinical Experience with DMSO in Acute Musculoskeletal Conditions Comparing a Noncontrolled Series with a Controlled Double-Blind Study. *Ann NY Acad Sci*, 141: 496-505, 1967.
19. Brown, J.H.: A Double Blind Clinical Study of DMSO for Acute Injuries and Inflammations Compared to Accepted Standard Therapy. *Curr Ther Res*, 13: 536-540, 1971.
20. Bruno, L.P. and Clarke, R.P.: *The Use of Local Corticosteroid Injections in Orthopaedic Surgeons*. Las Vegas, Nevada, 1989.
21. Buchanan, W.W.: Aspirin and Nonacetylated Salicylates: Use in Inflammatory Injuries Incurred During Sporting Activities, in *Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts*, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL.
22. Buckwalter, J.A. and Cruess, R.: Healing of Musculoskeletal Tissues, in *Fractures*, C.A. Rockwood and D. Green, Editor. 1991, Lippincott: p. 181-222.
23. Buckwalter, J.A., et al.: Articular Cartilage: Composition and Structure, in *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*, S.L. Woo and J.A. Buckwalter, Editor. 1988, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL. p. 405-425.
24. Buckwalter, J.A.; Maynard, J.A. and Vailas, A.C.: Skeletal Fibrous Tissues: Tendon, Joint Capsule, and Ligament, in *The Scientific Basis of Orthopaedics*, J.A. Albright and R.A. Brand, Editor. 1987, Appleton & Lange: Norwalk. P. 387-405.
25. Buckwalter, J.A. and Mow, V.C.: Cartilage Repair in the Treatment of Osteoarthritis, in *Osteoarthritis*, R. Moskowitz, et al., Editor. 1992, Saunders: Philadelphia. P. 71-107.
26. Buckwalter, J.A.; Rosenberg, L.C. and Hunziker, E.B.: Articular Cartilage: Composition, Structure, Response to Injury, and Methods of Facilitating Repair, in *Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy*, J.W. Ewing, Editor. 1990, Raven Press: New York. p. 19-56.
27. Buckwalter, J.A., et al.: Articular Cartilage: Injury and repair, in *Injury and repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*, S.L. Woo and J.A. Buckwalter, Editor. 1988, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL. p. 465-482.
28. Chandler, G.N. and Wright, V: Deleterious Effects of Intra-articular Hydrocortisone. *Lancet*, 2: 661-663, 1958.

29. Chandler, G.N.; Wright, V. and Hartfall, S.J.: Intraarticular Therapy in Rheumatoid Arthritis: Comparison of Hydrocortisone Acetate Tertiary Butyl Acetate and Hydrocortisone Acetate. *Lancet*, 2: 659-661, 1958.
30. Cowan, M.A. and Alexander, S.: Simultaneous Bilateral Rupture of Achilles Tendons due to Triamcinolone. *Brit Med J*, ii: 1658, 1961.
31. Cox, J.S., Current Concepts in the Role of Steroids in the Treatment of Sprains and Strains. *Med Sci Sports Exerc*, 16: 216-218, 1984.
32. Dahners, L.E.; Gilbert, J.A.; Lester, G.E.; Taft, T.N. and Payne, L.Z.: The Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug on the Healing of Ligaments. *Am J Sports Med*, 16: 641-646, 1988.
33. Ducan, J.J. and Farr, J.E.: Comparison of Declofenac Sodium and Aspirin in the Treatment of Acute Sports Injuries. *Am J Sports Med*, 16: 656-659, 1988.
34. Dupont, M.; Beliveau, P. and Theriault, G.: The Efficacy of Antiinflammatory Medication in the Treatment of the Acutely Sprained Ankle. *Am J Sports Med*, 15: 41-45. 1987.
35. Ford, L.T. and DeBender, J.: Tendon Rupture After Local Steroid Injection. *South Med J*, 72: 827-830, 1979.
36. Grauer, J.D.; Kabo, J.M.; Dorey, F.J. and Meals, R.A.: The Effects of Dexamethasone on Periarticular Swelling and Joint Stiffness Following Fracture in a Rabbit Hindlimb Model. *Clin Ortho Rel Res*, 242: 277-284, 1989.
37. Haupt, H.A.: The role of Anabolic Steroids as Modifiers of Sports-Induced Inflammation, in *Sports Induced Inflammation-Basic Science and Clinical Concepts*, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL.
38. Haupt, H.A. and Rovere, G.D.: Anabolic Steroids: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*, 12: 469-484, 1984.
39. Howes, E.L.; Plotz, C.M.; Blunt, J.W. and Ragan, C.: Retardation of Wound Healing by Cortisone. *Surgery*, 28(2): 177-181, 1950.
40. Ismail, A.M.; Balakrishnan, R. and Rajakumar, M.K.: Rupture of Patellar Ligament After Steroid Injection. *J Bone Joint Surg*, 51(A): 503-505, 1969.
41. Kapetanos, G., The Effect of Local Corticosteroids on the Healing and Biomechanical Properties of the Partially Injured Tendon. *Clin Ortho Rel Res*, 163: 170-179, 1982.
42. Kennedy, J.C. and Willis, R.B.: The Effects of Local Steroid Injections on Tendons: a Biomechanical and Microscopic Correlative Study. *Am J Sports Med*, 4(1): 11-21, 1976.
43. Ketchum, L.D.: Effects of Triamcinolone on Tendon Healing and Function. *Plas Reconstru Surg*, 47(5): 471-482, 1971.

44. Kleinman, M. and Gross, A.E.: Achilles Tendon Rupture Following Steroid Injection: Report of Three Cases. *J Bone Joint Surg*, 65(A): 1345-1347, 1983.
45. Kramhoft, M. and Solgaard, S.: Spontaneous Rupture of the Extensor Pollicis Longus Tendon After Anabolic Steroids. *J Hand Surg*, 11(B): 87, 1986.
46. Lamb, D.R.: Anabolic Steroids in Athletics: How well do they work and how dangerous are they? *Am J Sports Med*, 12: 31-38, 1984.
47. Leach, R.; Jones, R. and Silva, T.: Rupture of the Plantar Fascia in Athletes. *J Bone Joint Surg*, 60(A): 537-539. 1978.
48. Leadbetter, W.B.: Corticosteroid Injection for the Treatment of Athletic Injury. *Med Sci Sports Exerc*, 15: 103, 1983.
49. Leadbetter, W.B.: Corticosteroid Injection Therapy in Sports Injuries, in *Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts*, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL.
50. Leadbetter, W.B.: Overview of modifiers of inflammation in Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon, Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL. p. 401-404.
51. Lee, H.B.: Avulsion and Rupture of the Tendo Calcaneus After Injection of Hydrocortisone. *Brit Med J*, ii: 395, 1957.
52. Mackie, J.W.; Goldin, B.; Foss, M.L. and Cockrell, J.L.: Mechanical Properties of Rabbit Tendons After Repeated Anti-inflammatory Steroid Injections. *Med Sci Sports*, 6(3): 198-202, 1974.
53. Mankin, H.J. and Conger, K.A.: The Acute Effects of Intra-articular Hydrocortisone on Articular Cartilage in Rabbits. *J Bone Joint Surg*, 48(A): 1383-1388, 1966.
54. Mankin, H.J. and Conger, K.A.: The Effect of Cortisol on Articular Cartilage of Rabbits. *Lab Investigation*, 15(4): 794-800, 1966.
55. Mankin, H.J.; Zarins, A. and Jaffe, W.L.: The Effect of Systemic Corticosteroids on Rabbit Articular Cartilage. *Arth Rheum*, 15: 593-599, 1972.
56. Marmor, L. and Wilike, B.: Experience with DMSO. *California Med*, 105: 28-30, 1966.
57. Matthews, L.S.; Sonstegard, D.A. and Phelps, D.B.: A Biomechanical Study of Rabbit Patellar Tendon: Effects of Steroid Injections. *J Sports Med*, 2: 349-357, 1975.
58. Melmed, E.P.: Spontaneous Bilateral Rupture of the Calcaneal Tendon During Steroid Therapy. *J Bone Joint Surg*, 47(B): 104-105, 1965.

59. Michna, H. and Stang-Voss, C.: The Predisposition to Tendon Rupture After Doping with Anabolic Steroids. In *J Sports Med*, 4: 59, 1983.
60. Miller, W.T. and Restifo, R.A.: Steroid Arthropathy. *Radiology*, 86: 652-657, 1966.
61. Moskowitz, R.W.; Davis, W; Sammarco, J.; Mast, W and Chase, S.W.: Experimentally Induced Corticosteroid Arthropathy, *Arth Rheum*, 13: 236-243, 1970.
62. Mow, V.C.; Proctor, C.S. and Kelly, M.A.: Biomechanics of Articular Cartilage, in *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*, V.H.F. M. Nordin, Editor. 1989, Lea Fieber: Philadelphia. p. 31.
63. Mow, V.C. and Rosenwasser, M.P.: Articular Cartilage Biomechanics, in *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*, S.L. Woo and J.A. Buckwalter, Editor. 1988, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL. p. 427-463.
64. Noyes, F.R.; Grood, E.S.; Nussbaum, N.S. and Cooper, S.M.: Effect of Intra-articular Corticosteroids on Ligament Properties. *Clin Ortho Rel Res*, 123: 197-209, 1977.
65. Oegema, T.R. and Behrens, F.: Proteoglycan Aggregate Synthesis in Normal and Chronically Hydrocortisone – Suppressed Rabbit Articular Cartilage. *Arch Biochem Biophys*, 206(2): 277-284, 1981.
66. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: Aspirin Aggregates the Degeneration of Canine Joint Cartilage Caused by Immobilization. *Arth Rheum*, 25: 1333-1342, 1982.
67. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: Benoxaprofen Stimulates Proteoglycan Synthesis in Normal Canine Knee Cartilage In Vitro. *Arth Rheum*, 26: 771-774, 1983.
68. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: Effects of Salicylate and Indomethacin on Glycosaminoglycan and Prostaglandin E2 Synthesis in Intact Canine Knee Cartilage Ex Vivo. *Arth Rheum*, 27: 398-403, 1984.
69. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: Effects of Some Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Proteoglycan Metabolism and Organization in Canine Articular Cartilage. *Arth Rheum*, 23: 1010-1020, 1980.
70. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: In Vivo Effect of Aspirin on Canine Osteoarthritic Cartilage. *Arth Rheum*, 26: 994-1001, 1983.
71. Pamoski, M.J. and Brandt, K.D.: Relationship Between Matrix Proteoglycan Content and the Effects of Salicylate and Indomethacin on Articular Cartilage. *Arth Rheum*, 26: 528-531, 1983.
72. Pamoski, M.J.; Colyer, R.A. and Brandt, K.D.: Marked Suppression by Salicylate of the Augmented Proteoglycan Synthesis on Osteoarthritic Cartilage. *Arth Rheum*, 23: 83-91, 1980.



73. Percy, E.C.: Dimethyl Sulfoxide: Its Role as an Antiinflammatory Agent in Athletic Injuries, in Sports Induced Inflammation – Basic Science and Clinical Concepts, W.B. Leadbetter, J.A. Buckwalter, and S.L. Gordon. Editor. 1990, American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge, IL.
74. Percy, E.C. and Corson, J.D.: The Use of DMSO in Tennis Elbow and Rotator Cuff Tendinitis: A Double Blind Study. *Med Sci Sports Excer*, 13: 215-219, 1981.
75. Phelps, D.; Sonstergard, D.A. and Matthews, L.A.: Corticosteroid Injection Effects on the Biomechanical Properties of Rabbit Patellar Tendons. *Clin Ortho Rel Res*, 100: 345-348, 1974.
76. Ratcliffe, A. and Mow, V.C.: Structural and Functional Relationships on Articular Cartilage: The Effect of Naproxen, in Effects of NSAIDs on Bone and Joint Disease: New Insights, M. RW, Editor. 1990. Medical Publishing Enterprises: Fair Lawn, NJ. p. 14-29.
77. Roseff, R. and Canoso, J.J.: Femoral Osteonecrosis Following Soft Tissue Corticosteroid Infiltration. *Am J Med*, 77: 1119-1120, 1984.
78. Rosenbaum, E.E.; Herschler, R.J. and Jacob, S.W.: DMSO in Musculoskeletal Disorders. *JAMA*, 192: 309-313, 1965.
79. Rosenbaum, E.E. and Jacob, S.W.: DMSO in Acute Musculoskeletal Injuries and Inflammations. *Northwest Medicine*, 63: 167-168, 1964.
80. Smail, G.B.: Bilateral Rupture of Achilles Tendons. *Brit Med J*, i: 1657-1658, 1961.
81. Smaill, C.L.; Duthie, R.B. and Piva, A.E.: Charcot-like Arthropathy Following Intra-articular Hydrocortisone. *JAMA*, 181(10): 851-1048, 1962.
82. Sweetnam, D.R.; Mason, R. M. and Murray, R.O.: Steroid Arthropathy of the Hip. *Brit Med J*, i: 1392-1394, 1960.
83. Sweetnam, R.: Corticosteroid Arthropathy and Tendon Rupture. *J Bone Joint Surg*, 51(B): 397-398, 1969.
84. Taylor, L.J.: Multifocal Avascular Necrosis After Short – term High-dose Steroid Therapy. *J Bone Joint Surg*, 66(B): 431-433, 1984.
85. Trice, J.M. and Pinals, R.S.: Dimethyl Sulfoxide: A Review of its Use in Rheumatic Disorders. *Sem Arth Rheum*, 15(1): 45-60, 1985.
86. Unverferth, L.J. and Olix, M.L.: The Effect of Local Steroid Injections on Tendon. *J Sports Med*, 1: 31-37, 1973.
87. Vogel, H.G.: Mechanical and Chemical Properties of Various Connective Tissue Organs in Rats as Influenced by Nonsteroidal Antirheumatic Drugs. *Conn Tiss Res*, 5: 91-95, 1977.
88. Vogel, H.G.: Tensile Strength of Skin Wounds in Rats After Treatment with Corticosteroids. *Acta Endocrinologic*, 64: 295-303, 1970.

89. Weiler, J.M.; Albright, J.P. and Buckwalter, J.A.: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Sports Medicine, in Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, A.J. Lewis and D.E. Furst, Editor. 1987, Marcel Dekker: New York. p. 71-88.
90. Wood, T.O.; Cooke, P.H. and Goodship, A.E.: The Effect of Exercise and Anabolic Steroids on the Mechanical Properties and Crimp Morphology of the Rat Tendon. *Am J Sports Med*, 16(2): 153-158, 1988.
91. Wrenn, R.N.; Goldner, J.L. and Markee, J.L.: An Experimental Study of the Effect of Cortisone on the healing Process and Tensile Strength of Tendons. *J Bone Joint Surg*, 36(A): 588-601, 1954.
92. Zachariae, L.: Deleterious Effects of Corticosteroids Administered Topically in Particular Intra-articularly. *Acta Ortho Scandinav*, 36: 127-136, 1965.

#### 2.4 Ιστολογική Επιλεκτικότητα του Αναβολικού Στεροειδούς, 19-Nor-4-Ανδροστενεδιόλη-3β, 17β-Διόλη σε Αρσενικούς Αρουραίους Sprague Dawley. Επιλεκτική Διέγερση Μυϊκής Μάζας και Μεταλλικής Πυκνότητας Οστού Συσχετιζόμενα με τη Μάζα Προστάτη.

Η διέγερση της ανάπτυξης προστάτη είναι μια μεγάλη διαδικασία με θεραπεία τεστοστερόνης σε γηραιότερους υπογονιδιακούς άντρες. Ως αποτέλεσμα, μη στεροειδώς επιλεκτικοί υποκινητές υποδοχέα ανδρογόνων με αναβολική δραστηριότητα και λιγότερη διέγερση προστάτη αναπτύσσονται διαρκώς. Αναβολικά στεροειδή ίσως να εκθέτουν παρόμοια επιλεκτικότητα σε ιστούς. Υποθέσαμε ότι τα αναβολικά στεροειδή 19-nor-4-ανδροστενεδιόλη-3β, 17β-διόλη(3β,19-NA) θα μπορούσαν να αυξήσουν μύες, «λεπτή» σωματική μάζα(LBM), και μεταλλική πυκνότητα οστού(BMD) με μικρή διέγερση της ανάπτυξης προστάτη. Αρσενικοί αρουραίοι Sprague Dawley εμφυτεύτηκαν με μάρκα SILASTIC(Dow Dawley, Midland,MI) κάψουλες που περιέχουν 3β, 19-NA (4,8 ή 16cm) διυδροτεστοστερόνη(DHT)(8cm), 19-νορτεστοστερόνη(16 cm) ή 4 άδειες κάψουλες μετά που υπόκεινται είτε σε απατηλή λειτουργία(άθικτη) ή ορχιδεκτομή (ORX). Γοναδοτροπίνες κολλαγόνου, μετρημένες μετά από 4,8 ή 24 εβδομάδες θεραπείας, ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε 3β,19-NA-θεραπευμένους vs. αθεράπευτους, άθικτα και ORX σε αρουραίους(P<0.05), και τεστοστερόνης που ήταν χαμηλότερη από 3β,19-NA-θεραπεία άθικτων ζώων. Οι LBM και BMD εκτιμήθηκαν μετά από 20

εβδομάδες, και 4 εβδομάδες αργότερα, αρουραίοι σκοτώθηκαν λόγω ανελκυστήρα πρωκτού μυ και βαρών στον προστάτη. Συγκρινόμενες με ORX σε αρουραίους, οι 3β,19-NA-θεραπευόμενοι αρουραίοι είχαν υψηλότερο βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ εξαρτημένου από τη δόση, οι LBM, και BMD, οι οποίες ήταν ομοίως σε άθικτους και θεραπευόμενους από DHT αρουραίους στην υψηλότερη 3β,19-NA δόση. Σε αντίθεση, βάρη προστάτη σε όλες τις θεραπευόμενες ομάδες με 3β,19-NA ήταν όμοια με ORX σε αρουραίους ήδη στην υψηλότερη δόση 3β,19-NA. Συνοψίζοντας, η χρήση 3β,19-NA αυξάνει μυϊκή και οστική μάζα δίχως σημαντική διέγερση της ανάπτυξης προστάτη, προτείνοντας το ότι ίσως έχουν κάποιες ιδιότητες ενός στεροειδούς επιλεκτικού υποκινητή υποδοχέα ανδρογόνου. Αναβολικά στεροειδή όπως τα 3β,19-NA θα έπρεπε να μελετηθούν περισσότερο προκειμένου να προσδιοριστούν οι μηχανισμοί τους που προκαλούν επιλεκτικότητα και επίδραση στους ιστούς αντρών.

ΜΙΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ αναφέροντας ανδρογόνα θεραπεία αντικατάστασης σε γηραιότερους άντρες είναι διέγερση της ανάπτυξης προστάτη επειδή ο προστάτης είναι καθορισμένος σε υψηλή ευαισθησία ιστού σε ανδρογόνα. Ιδανικά, ανδρογόνα θεραπεία αντικατάστασης θα ήθελε να προβάλλει τα αναβολικά οφέλη της τεστοστερόνης, συμπεριλαμβανομένης αυξανόμενης μυϊκής μάζας, μειωμένης λιπώδους μάζας, βελτιώνοντας τη φυσική εμφάνιση(2), και αυξάνοντας μεταλλική οστική πυκνότητα (BMD) δίχως διέγερση ανάπτυξης προστάτη. Κάποια μόρια με τέτοια ιστολογική επιλεκτικότητα, κατέληξαν επιλεκτικοί υποκινητές υποδοχέων ανδρογόνων (SARMs) και προς το παρόν υπό ανάπτυξη(3).

Αναβολικού στεροειδούς ανάλογα σε φυσιολογικά συμβαίνοντα ανδρογόνα(δηλαδή αναβολικά στεροειδή) αναπτύχθηκε να εκτελέσουν αναβολικές δράσεις, πρώιμη μυϊκή ανάπτυξη, με σχετικά λιγότερη ανδρογόνα δραστηριότητα π.χ. SARM-οειδή δραστηριότητα. Λίγο καιρό νωρίτερα από την έκδοση, αναβολικά στεροειδή, όπως οι 19-νορτεστοστερόνη(19-NT, επίσης καλούμενη ως νανδρολόνη) και οξανδρολόνη, είχαν δηλωθεί ότι διεγείρουν μυϊκή μάζα σε σπάταλες συνθήκες(π.χ. HIV και χρόνια παιδική ασθένεια) (4-6). Κοινώς, αναβολικά στεροειδή χρησιμοποιούνται από αθλητές και μη αθλητές με σκοπό να ενισχύσουν τη μυϊκή μάζα και δύναμη, φυσική κατάσταση, και εμφάνιση(7).

Η 19-Nor-4-ανδροστένη-3β, 17β-διόλη (3β,19-NA επίσης γνωστή ως βολανδιόλη ή 3β,17β-διυδροξυεστρ-4-έννη, δηλωμένη ως εστρένη-β) είναι ένα αναβολικό στεροειδές που μέχρι πρόσφατα ήταν διαθέσιμο ως συμπλήρωμα διατροφής(αναφερόμενο στη 19-νορανδροστενεδιόλη ή 17β-διόλη) και

χρησιμοποιημένο από αθλητές προκειμένου να ενισχύσουν την εμφάνιση. Έχει προταθεί ότι η αναβολική δράση των 3β,19-NA είναι συμβατή με το μεταβολισμό τους στη 19-NT(8), ένα δυναμικό αναβολικό στεροειδές, και ότι τέτοια μετατροπή συμβαίνει in vivo σε ανθρώπους(9-12). Η 19-NT έχει προταθεί να είναι ένα καθαρό ανδρογόνο, το οποίο είναι ελάχιστα αρωματισμένο και ο 5α-μειωμένος μεταβολίτης του έχει πολύ μικρή ανδρογόνα δραστηριότητα(9,13-15) παρόλο που αυτό το τελευταίο σημείο είναι αντιφατικό(16). Επιπλέον, οι τελικές οργανικές επιδράσεις της διαχείρισης των 3β,19-NA σε άντρες είναι φτωχά χαρακτηρισμένη.

Οι in vivo επιδράσεις διαστομερούς των 3β,19-NA, εστρ-4-ένης-3α, 17β-διόλης (εστρένης-α) σε τρωκτικά είναι αντιφατικές(17-19). Κάποιες μελέτες προτείνουν ότι η εστρένη-α έχει ειδικές ιδιότητες στον ιστό που τον κάνουν πιο δραστήριο σε κόκκαλο, για παράδειγμα, συγκρινόμενη με αναπαραγωγικά όργανα(20-22) υποστηρίζοντας την εστρένη-α ως ένα SARM ή επιλεκτικό υποκινητή υποδοχέα οιστρογόνου. Ωστόσο, ένα πιο πρόσφατο τεύχος δεν ενίσχυσε αυτά τα ευρήματα(17). Επιπλέον, οι τελευταίοι εκδότες ανέφεραν ότι οι 3β,19-NA(εστρένη-β), ομοίως με την εστρένη-α, είχαν έλλειψη σε επιλεκτικότητα ιστού στο μαθηματικό μοντέλο τους για ποντικούς(17). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα προηγούμενα δεδομένα από Saunders και Drill(23) δηλώνοντας μεγαλύτερες μυοτροφικές vs. ανδρογόνες επιδράσεις από μια ένεση 3β,19-NA σε αρουραίους.

Σε αυτή τη μελέτη, είδαμε να δηλώνονται οι επιδράσεις της διαχείρισης 3β,19-NA σε αναπαραγωγική παραγωγή ορμόνης, σύνθεσης σώματος συμπεριλαμβανομένων BMD και μυϊκής μάζας, η ανδρογόνα ευαισθησία ανελκυστήρα πρωκτού μυ, και αναπαραγωγικών ιστών σε ένα μοντέλο για αρουραίους Sprague Dawley. Βασισμένο στην ομοιότητά του με το ανάλογο για την 19-NT υποθέσαμε ότι οι 3β,19-NA μπορούσαν να δράσουν ως ένα SARM με μεγαλύτερη αναβολική δραστηριότητα σε μύες και κόκκαλο συγκρινόμενο με διεγερτικές αναπτυξιακές επιδράσεις σε αναπαραγωγικούς ιστούς. Επιπλέον, συγκρίναμε τη δραστηριότητα των 3β,19-NA σε υψηλή δόση 19-NT και διυδροτεστοστερόνης (DHT) in vivo προκειμένου να εξερευνήσουμε σε ποιες περιοχές αυτά τα ανδρογόνα δηλώνουν διαφορετική επιλεκτικότητα ιστού, προτείνοντας μοναδικούς μηχανισμούς δράσης.

## **Υλικά και Μέθοδοι**

Αρσενικοί αρουραίοι Sprague Dawley αγοράστηκαν (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN) και στεγάστηκαν σε έναν Αμερικανικό Σύνδεσμο για τη Διαπίστευση της Εργαστηριακής δραστηριότητας Προσεκτικής Διαπίστευσης Ζώων για τη Διαχείριση Ήχων πουγκετ για λογαριασμό του Συστήματος Φροντίδας Υγείας (Seattle, WA). Τα ζώα στεγάστηκαν απομονωμένα σε πολυανθρακικά κλουβιά αρουραίων συμπεριλαμβάνοντας κλινοσκεπάσματα καλαμποκιού σε ένα δωμάτιο ελεγχόμενο από το φως και τη θερμοκρασία σε έναν κύκλο 12 ωρών με φως και 12 ωρών με σκοτάδι(σκοτάδι από 18.00 έως 06.00 της επόμενης). Τα ζώα είχαν προαιρετική πρόσβαση στο σκεύασμα τροφής τρωκτικών Purina(5001; Ralston Purina Co., St. Louis, MO) και νερό βρύσης. Όλα τα πειράματα σε ζώα συνδέθηκαν σε συμφωνία με τις αρχές και τις διαδικασίες υπογεγραμμένες στα Εθνικά Ινστιτούτα του Οδηγού Υγείας για τη Φροντίδα και Χρήση Εργαστηριακών Ζώων και έγιναν αποδεκτές από τη Διαχείριση από τους Βετεράνους του Ήχου Πουγκετ για λογαριασμό του Συστήματος Φροντίδας Υγείας ,και ειδικότερα, του Ινστιτούτου Φροντίδας Ζώων και της Χρήσης από την Επιτροπή.

### *Ορμονική Διανομή*

Κάψουλες μάρκας SILASTIC παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας ιατρικό βαθμό μάρκας σωλήνωσης SILASTIC(no. 602-285; id, 0.062 in.; od, 0.125in.), «γεμισμένες» με 3β,19-NA, DHT, ή 19-NT(όλα από Στεραλοειδή, Newport, RI), και οι δύο βουλωμένες απολήξεις με συγκολλητικό σιλικόνης(Dow Corning; no. 891), και επωζόμενες κατά τη διάρκεια της νύχτας σε στείρο αλατούχο περιβάλλον στους 4°C πριν από την εμφύτευση. Οι κάψουλες «γεμίστηκαν» σε μήκος 4cm για όλες τις ορμόνες. Ένας σημαντικός αριθμός των «γεμισμένων» καψουλών με 3β,19-NA(μία, δύο ή τέσσερις κάψουλες) εμφυτεύτηκαν σε κάθε πείραμα ως υπογεγραμμένες από κάτω προκειμένου να δημιουργήσουν μια ανταπόκριση στη δόση. Αρουραίοι εμφυτευμένοι με μια άδεια, δυο «γεμισμένες» με DHT ή τέσσερις «γεμισμένες» με 19-NT χρησιμοποιήθηκαν για ομάδες σύγκρισης. Κάθε «γεμισμένη» κάψουλα με στεροειδές περιείχε ακριβώς 48mg ορμόνη στεροειδούς.

### *Διαδικασίες*

Διμερής ορχιδεκτομή (ORX) με φειδωλή λειτουργία του επιδιδυμου μπλοκ ή «απάτης» λίπους(μία 1- έως 2-cm κοιλιακή τομή) εμφανίστηκε χρησιμοποιώντας ασηπτικές διαδικασίες μετά από αναισθησία ισοφλουρανίου. Την ώρα της

εγχείρισης, όλες οι κάψουλες, ανεξάρτητα από άδειες ή «γεμισμένες» με στεροειδές, εμφυτεύτηκαν στην ενδοκραχιαία περιοχή.

*Πειραματικός σχεδιασμός: βραχυπρόθεσμες μελέτες σε άθικτους και ORX αρουραίους*

Για να καθορίσουμε την επίδραση της υψηλής δόσης 3β, 19-NA στις αναπαραγωγικές ορμόνες(LH,FSH, τεστοστερόνη) και τους ιστούς τους ευαίσθητους σε ανδρογόνα(δοκιμές, ανελκυστήρα πρωκτού μυ, προστάτη και σπερματικά κυστίδια), δύο ομάδες άθικτων ενήλικων αρσενικών αρουραίων Sprague Dawley ζυγίζοντας 280-300 g καθένας τους(10 αρουραίοι για κάθε ομάδα) κάτω από «απατηλή» λειτουργία και εμφυτεύτηκαν είτε με τέσσερις κάψουλες «γεμισμένες» με μάρκα SILASTIC 4 cm η καθεμιά (άθικτες) ή τέσσερις κάψουλες 4 cm η καθεμιά «γεμισμένες» με μάρκα SILASTIC(άθικτες επιπλέον 16 cm 3β,19-NA). Οχτώ εβδομάδες μετά την εγχείριση, οι αρουραίοι σκοτώθηκαν από αποκεφαλισμό και πληγές κορμού συλλέχτηκαν για τη μέτρηση των επιπέδων του κολλαγόνου τεστοστερόνης, LH, και FSH. Οι δοκιμές, ο ανελκυστήρας πρωκτού μυ(έννας σκελετικός μυς που ανταποκρίνεται στο ανδρογόνο που χρησιμοποιείται ως ένα κλασικό τελικό σημείο για αναβολική δραστηριότητα στεροειδών), και προστάτης και σπερματικά κυστίδια(αναπαραγωγικοί αδένες που εξαρτώνται από ανδρογόνο που χρησιμοποιούνται ως τελικά σημεία για την ανδρογόνα δραστηριότητα των αναβολικών στεροειδών)(24) υπέστησαν ανατομή και ζυγίστηκαν. Σε όλες τις περιπτώσεις, δεδομένα για τα βάρη των οργάνων παρουσιάζονται μετά τη διόρθωση για ολικό σωματικό βάρος επειδή η ORX και η θεραπεία υψηλής δόσης σε αρουραίους συνδέεται με σημαντικές μειώσεις στην αύξηση ολικού σωματικού βάρους στη διάρκεια του χρόνου(25-27).

Ένα παράλληλο πείραμα έλαβε μέρος με σκοπό να καθορίσει τις εξαρτώμενες από τη δόση επιδράσεις των 3β,19-NA σε βλεννογόνες γοναδοτροπίνες (LH και FSH) και ιστοί ευαίσθητοι σε ανδρογόνα(ανελκυστήρας πρωκτού μυ, προστάτης, και σπερματικά κυστίδια) σε ζώα ORX. Τρεις ομάδες ενήλικων αρσενικών αρουραίων Sprague Dawley ζυγίζοντας 285-310 g καθένας τους(10 αρουραίοι ανά ομάδα) υπέστησαν ORX και εμφυτεύτηκαν με μία(ORX συν 4 cm 3β,19-NA), δύο(ORX συν 8cm 3β,19-NA), ή τέσσερις(ORX συν 16 cm 3β,19-NA) «γεμισμένων» καψουλών με τη μάρκα SILASTIC 4 cm η καθεμιά. Μια ομάδα αρσενικών ORX Sprague Dawley αρουραίων(285-310 g, n=5) εμφυτεύτηκαν με τέσσερις άδειες κάψουλες με τη μάρκα SILASTIC 4 cm η καθεμιά τους συμπεριλήφθηκαν ως ένας έλεγχος(ORX). Τέσσερις εβδομάδες μετά την εγχείριση, οι αρουραίοι σκοτώθηκαν, και η πληγή κορμού συλλέχτηκε για

μέτρηση των ορμονών κολλαγόνου και ο ανελκυστήρας πρωκτού μυ, προστάτης και τα σπερματικά κυστίδια υπέστησαν ανατομή και ζυγίστηκαν.

*Πειραματικός σχεδιασμός: μακροπρόθεσμες μελέτες σε άθικτους και ORX αρουραίους*

Προκειμένου να προσδιορίσουμε τις επιπτώσεις μακροπρόθεσμης διαχείρισης ποικίλων δόσεων 3β,19-NA συγκρινόμενες με υψηλή δόση DHT και 19-NT στη σύνθεση σώματος και ιστούς ευαίσθητους σε ανδρογόνα, ένας ηλικίας 3 εβδομάδων προεφηβικής ηλικίας αρουραίος Sprague Dawley χωρίστηκε σε 7 ομάδες (n=28-29 ανά ομάδα). Μια ομάδα ζώων λειτουργώντας «υπό απάτη», και ο «υπενθυμιστής» ήταν η ORX. Τα ζώα που λειτουργούν «υπό απάτη» εμφυτεύτηκαν με μια άδεια κάψουλα 4 cm μάρκας SILASTIC(άθικτη). Τα ζώα ORX εμφυτεύτηκαν με είτε εμφυτεύτηκαν με μία(ORX συν 4 cm 3β,19-NA), δύο(ORX συν 8cm 3β,19-NA), ή τέσσερις(ORX συν 16 cm 3β,19-NA) «γεμισμένων» καψουλών με τη μάρκα SILASTIC 4 cm η καθεμιά, ή τέσσερις 4 cm η καθεμιά «γεμισμένες» με 19-NT(κάψουλες μάρκας SILASTIC)(ORX συν 16 cm 19-NT) ή δύο 4 cm η καθεμιά «γεμισμένες» με DHT(κάψουλες μάρκας SILASTIC)(ORX συν 8 cm DHT). Είκοσι εβδομάδες μετά την εγχείρηση, η σύνθεση σώματος μετρήθηκε με διπλάσιας ενέργειας μέτρηση απορροφητικότητας με ακτίνες Χ(DEXA) κατά τη διάρκεια αναισθησίας πεντοβαρβιτάλης. Μετά από 4 εβδομάδες ανάρρωσης από την αναισθησία που χρησιμοποίησε την DEXA, οι αρουραίοι σκοτώθηκαν, και ανελκυστήρας πρωκτού, προστάτης και σπερματικά κυστίδια υπέστησαν ανατομή και ζυγίστηκαν. Όπως στις βραχυπρόθεσμες μελέτες, διόρθωση έλαβε μέρος την ολική σωματική μάζα για συγκρίσεις των βαρών οργάνων μεταξύ ομάδων θεραπείας.

### *Χημικές Δοκιμές Ορμόνης*

Το κολλαγόνο εφαρμόστηκε στους -30°C μέχρι που οι χημικές δοκιμές ορμόνης εμφανίστηκαν σε αντίγραφο. Όλα τα δείγματα από κάθε πείραμα αναλύθηκαν μαζί για κάθε χημική δοκιμή. Η τεστοστερόνη μετρήθηκε από φθοριοανοσοδοκιμασία (Delfia, PerkinElmer, Waltman, MA)(28). Η ευαισθησία χημικής δοκιμής ήταν 0.35ng/ml, διάφοροι συντελεστές διάφορων χημικών δοκιμών ήταν 5.3% και 6.7% αξιοσέβαστα. Η FSH αρουραίων μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ανοσοραδιομετρικό kit ανάλυσης (Εταιρεία Προϊόντων Αμερικανικών Εργαστηρίων, Windham, NH). Το όριο ανίχνευσης της FSH ήταν 0.2 ng/ml. Η σημασία των διάφορων συντελεστών για διάφορες χημικές δοκιμές

της ποικιλίας αναφορικά με την FSH ήταν 2.3% και 7.8%, αξιοσέβαστα, όπως αναφέρθηκε από τον κατασκευαστή. Η LH αρουραίου μετρήθηκε χρησιμοποιώντας μια καθορισμένη, ευαίσθητη ανοσοφθορομετρική χημική δοκιμή περιγραφόμενη από τον Haavisto(29). Τα σάνταρ LH αρουραίου HIDKK rLH RP-3 προσδιορίστηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας(Bethesda, MD), από αντίσωμα 518 B7 ευγενικά προβεβλημένο από τον Δρ. J. F. Roser(Τμήμα Επιστήμης Ζώων, Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας, Davis, Καλιφόρνια), και ίχνος αντισώματος αντι-hLH 5303 προσδιορίστηκε από το Βιοχημικό Ινστιτούτο (Kauniaiinen, Φινλανδία) και ετικετοποιήθηκε με ευρώπιο χρησιμοποιώντας Δέλφιο kit ετικετοποίησης(Perkin Elmer). Ο ρυθμιστής χημικής δοκιμής και ετικετοποιημένα πιάτα στρεπταδιβίνης προσδιορίστηκε από τον Perkin Elmer. Το κατώτερο όριο ανίχνευσης και τετραγωνοποίηση για τη χημική δοκιμή της LH ήταν 0.04 ng/ml. Η έννοια των διαφόρων συντελεστών για διάφορες χημικές δοκιμές της ποικιλίας ήταν 4.6 και 3.8%, αξιοσέβαστα.

#### *Μετρήσεις της σύνθεσης σώματος και της BMD*

Η σύνθεση σώματος («λεπτή» μάζα, λιπώδης μάζα, BMD) μετρήθηκε από DEXA(QDR 4500, Hologic, Inc., Waltman, MA) όπως περιγράφηκε προηγούμενα (30). Αργοπορημένοι αρουραίοι ζυγίστηκαν, υπέστησαν αναισθησία με μια διαπεριτονιακή ένεση των 60mg/kg πεντοβαρβιτάλης, και έλαβαν υποστήριξη θερμοκρασίας σώματος με τη χρήση θερμών τακάκιων. Τα ζώα τοποθετήθηκαν στην πλατφόρμα σαρώματος σε ανακλινόμενο ράχη, τοποθετημένο και σαρωμένο χρησιμοποιώντας το λογισμικό πακέτο της Ολικής Μάζας Αρουραίου (version 5.67; Chorlogic, Inc., Waltman, MA). Οι συντελεστές διάφορων χημικών δοκιμών ποικιλίας ήταν 0.6, 5,6 και 1.7% για «λεπτή» μάζα, λιπώδη μάζα και BMD αξιοσέβαστα. Μεταβλητές διάφορων χημικών δοκιμών της ποικιλίας ήταν 1.0, 6.0 και 1.5% για «λεπτή» μάζα, λιπώδη μάζα και BMD αξιοσέβαστα. Λόγω σωματικών βαρών των ζώων σε διαφορετικές ποικίλες ομάδες πειραμάτων τόσο η «λεπτή» μάζα, όσο και η λιπώδης μάζα έγιναν φυσιολογικές σε ολικό σωματικό βάρος. Η BMD είναι το μεταλλικό στοιχείο οστού που έγινε φυσιολογικό για επιφάνεια περιοχής σώματος.

#### *Στατιστικές αναλύσεις*

Επίπεδα ορμόνης, βάρη ιστών και σύνθεση σώματος(«λεπτή» και λιπώδης μάζα και BMD) συγκρίθηκαν διαμέσου ομάδων θεραπείας σε κάθε μελέτη δύο τρόπων ANOVA. Επόμενη δοκιμή από τον Fisher προστάτευσε τελευταία δοκιμή σημαντικής διαφοράς εμφανίστηκε για διαφορές μεταξύ θεραπειάς επιμέρους για



κάθε πειραματική ομάδα. Τιμές για το κατώτερο όριο τετραγωνοποίησης χρησιμοποιήθηκε σε μετρήσιμες τιμές με νόημα όταν τα αποτελέσματα ήταν κατώτερα από αυτό το επίπεδο. Αποτελέσματα αναφέρονται όπως η έννοια  $\pm$  SEM, και  $P < 0.05$  συνειδητοποιήθηκαν σημαντικά. Το στατιστικό πακέτο λογισμικού ήταν αυτό που χρησιμοποιήθηκε από τη StartView version V5.0.1. για την Macintosh (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, και Ινστιτούτο SAS, Inc., Cary, NC).

## **Αποτελέσματα**

### *Οι 3β, 19-NA καταπνίγει τον εξετασμένο υποθαλαμικό άξονα βλεννογόνου*

Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, οι 3β,19-NA παρήγαγαν έναν χημικό ευνουχισμό σε άθικτα ζώα. Η τεστοστερόνη καταπνίγηκε σημαντικά σε 3β,19-NA-θεραπευμένους άθικτους αρουραίους συγκρινόμενα με εμφυτευμένα άθικτα ζώα με άδειες κάψουλες ( $0.5 \pm 0.1$  nmol/λίτρο για άθικτα συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $9.2 \pm 2.2$  nmol/λίτρο για άθικτα). Επίσης 3β,19-NA-άθικτοι αρουραίοι είχαν σημαντικά χαμηλότερο κολλαγόνο LH ( $0.04 \pm 0.01$  ng/ml για άθικτα συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $0.28 \pm 0.04$  ng/ml για άθικτα) και επίπεδα FSH συγκρινόμενα με αθεράπευτα άθικτα ζώα ( $2.27 \pm 0.20$  ng/ml για άθικτα συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $3.95 \pm 0.2$  ng/ml για άθικτα)(Fig. 1A).

Παρομοίως σε ζώα ORX, διαχείριση των 3β,19-NA για 4 εβδομάδες παρουσίασαν την αύξηση των LH και FSH συνδεδεμένες με χειρουργικό ευνουχισμό δίχως αύξηση επιπέδων τεστοστερόνης(Fig. 1B). Κατάπνιξη γοναδοτροπίνης από 3β,19-NA σε αρουραίους ORX ήταν ανταποδοτική δόση (LH,  $23.3 \pm 0.8$  ng/ml για ORX vs.  $19.8 \pm 1.4$  ng/ml για ORX συν 4 cm 3β,19-NA,  $6.6 \pm 2.0$  ng/ml για ORX συν 16 cm 3β,19-NA, δεδομένα δεν αποδείχτηκαν). Επίσης, 24 εβδομάδες μετά από ORX, υπήρχε μια κατάπνιξη, που ανταποκρίνεται στη δόση, της παραγωγής LH από 3β,19-NA συγκρινόμενη με αθεράπευτα ζώα (LH,  $7.1 \pm 0.8$  ng/ml για ORX συν 4 cm 3β,19-NA,  $1.3 \pm 0.2$  ng/ml για ORX συν 8 cm 3β,19-NA, και  $0.04 \pm 0.01$  ng/ml για ORX συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $18.3 \pm 1.3$  ng/ml για ORX).

### *Επιλεκτικές επιδράσεις των 3β, 19-NA σε ιστούς ευαίσθητους σε ανδρογόνα*

Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, άθικτοι θεραπευμένοι αρουραίοι με 3β,19-NA δήλωσαν εμφανώς μικρότερο προστάτη, ημιτελή κυστίδια (Fig. 2A), και εξετάσεις βαρών ( $6.83 \pm 0.2$  g/kg για άθικτα συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $8.23 \pm 0.23$  g/kg)

συγκρινόμενα με αθεράπευτα, άθικτα ζώα. Σε αντίθεση, βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ, ένας ευαίσθητος σε ανδρογόνο σκελετικός μυϊκός βιοδείκτης της αναβολικής δραστηριότητας, σε 3β,19-NA-θεραπευμένους άθικτους αρουραίους ήταν παρόμοιος με αυτόν σε αθεράπευτα, άθικτα ζώα (Fig. 2A) παρά την εμφανώς καταπνιγμένα επίπεδα τεστοστερόνης κολλαγόνου (Fig. 1) και βάρη αναπαραγωγικών αδένων (Fig. 2A).

Παρόμοια αποτελέσματα συνειδητοποιήθηκαν σε αρουραίους ORX θεραπευμένους με αύξουσες δόσεις 3β,19-NA για 4 εβδομάδες. Σε όλες τις δόσεις, οι 3β,19-NA απέτυχαν να παρουσιάσουν την απώλεια ημιτελούς κυστιδίου συνδεδεμένου με ORX (Fig. 2B). 3β,19-NA παρήγαγαν μια περιορισμένη διέγερση του προστάτη με μόνο αρουραίους θεραπευμένους με την υψηλότερη δόση (ORX συν 16 cm 3β,19-NA) έχοντας ελαφρώς υψηλότερο βάρος προστάτη συγκρινόμενο με αυτό σε αθεράπευτα, ORX ζώα ( $0.54 \pm 0.04$  g/kg για ORX συν 16 cm 3β,19-NA vs.  $0.34 \pm 0.03$  g/kg για ORX). Βάρη προστάτη για όλες τις δόσεις 3β,19-NA θεραπείας ζώα ORX επανέλαβαν σημαντικά λιγότερο από ότι αυτά σε άθικτα ζώα (Fig. 2B). Σε αντίθεση, όλοι οι θεραπευμένοι με 3β,19-NA αρουραίοι ORX είχαν σημαντικά λιγότερο βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ συγκρινόμενο με αρουραίων ORX, τα οποία ήταν παρόμοια με αυτά των αθεράπευτων άθικτων ζώων σε μια μοναδική μελέτη 8 εβδομάδων.

#### *Μακροπρόθεσμες επιδράσεις των 3β,19-NA στη σύνθεση σώματος και την BMD*

Είκοσι εβδομάδες μετά την εγχείρηση, αθεράπευτοι αρουραίοι ORX είχαν ένα χαμηλότερο ποσοστό «λεπτής» μάζας και BMD αλλά ένα υψηλότερο ποσοστό λιπώδους μάζας, συγκρινόμενα με άθικτα ζώα (Fig. 3). Ωστόσο, αρουραίοι ORX που προσέλαβαν κάψουλες 3β,19-NA στην ώρα της σύνθεσης σώματός τους υπό επισήμανση σε μια παραγωγική, εξαρτημένη από τη δόση μόδα, συγκρινόμενη με αθεράπευτα ζώα ORX. Επιπλέον, σε αρουραίους που προσέλαβαν την υψηλότερη δόση της 3β,19-NA (ORX συν 16 cm 3β,19-NA), ποσοστό «λεπτής» και λιπώδους μάζας και BMD δεν ήταν διαφορετικά των αθεράπευτων, άθικτων ζώων (Fig. 3).

Υψηλή δόση DHT σε ORX θεραπευμένους αρουραίους (ORX συν 8 cm DHT), είχε ένα ελαφρώς, αλλά σημαντικότερα υψηλότερο ποσοστό της «λεπτής» μάζας και της BMD και ένα χαμηλότερο ποσοστό της λιπώδους μάζας συγκρινόμενα με τα αθεράπευτα ORX ζώα (Fig. 3). Ωστόσο, αυτή η δόση της θεραπείας με DHT

σε αρουραίους ORX δεν αντικατέστησε τη σύνθεση σώματος και την BMD στα επίπεδα των αθεράπευτων (άθικτων) ζώων. Σε αντίθεση, υψηλή δόση 19-NT σε θεραπευμένους ORX αρουραίους (ORX συν 16 cm 19-NT) είχε ένα σημαντικά υψηλότερο της «λεπτής» μάζας και χαμηλότερο ποσοστό λιπώδους μάζας συγκρινόμενο τόσο με τα αθεράπευτα και τα λειτουργούντα υπό απάτη (άθικτα) ORX ζώα. Επομένως θεραπευμένοι με 19-NT αρουραίοι είχαν μια σημαντικά υψηλότερη BMD συγκρινόμενη με τα αθεράπευτα ORX ζώα και παρόμοιο με αυτούς με μικρή δόση 3β,19-NA θεραπευμένους αρουραίους, η BMD δεν αντικαταστάθηκε με το επίπεδο των αθεράπευτων άθικτων ζώων ή ζώων θεραπευμένων με την υψηλότερη δόση 3β,19-NA (ORX συν 16 cm 3β,19-NA) (Fig. 3).

*Μακροπρόθεσμες επιλεκτικές επιδράσεις σε ιστούς των 3β,19-NA σε ιστούς ανταποκρινόμενους σε ανδρογόνα*

Στο ίδιο πείραμα, 24 εβδομάδες μετά την εγχείρηση, βάρη ημιτελών κυστιδίων και προστάτη και βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ ήταν εμφανώς χαμηλότερα σε αθεράπευτους ORX συγκρινόμενα με άθικτους αθεράπευτους αρουραίους (Fig. 4). Το βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ στην υψηλότερη ομαδική δόση 3β,19-NA (ORX συν 16 cm 3β,19-NA = 1.035 ± 0.017 g) δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από την αθεράπευτη άθικτη ομάδα (άθικτο = 1.151 ± 0.027 g) όπου βάρη ημιτελών κυστιδίων για όλες τις δόσεις των 3β,19-NA σήμαναν σημαντικά χαμηλότερα από αυτά άθικτων αθεράπευτων και παρόμοια ORX αρουραίων.

Σε αντίθεση με 3β,19-NA, 24 εβδομάδες υψηλής δόσης DHT (ORX συν 8 cm DHT) και 19-NT (ORX συν 16 cm 19-NT) θεραπείας που είχε ως αποτέλεσμα σε σημαντικά υψηλότερα βάρη ημιτελών κυστιδίων, προστάτη και ανελκυστήρα πρωκτού μυ συγκρινόμενα με τα αθεράπευτα ORX ζώα. Στην πραγματικότητα, τα τελικά βάρη αυτών των ευαίσθητων σε ανδρογόνο ιστών ήταν ίσα ή σημαντικά μεγαλύτερα από εκείνα της αθεράπευτης άθικτης ομάδας μετά τη θεραπεία με DHT ή 19-NT (Fig. 4). Μια δόση DHT που επισήμανε βάρος ανελκυστήρα πρωκτού παρόμοιο με εκείνο σε άθικτους αρουραίους που είχε ως αποτέλεσμα σε βάρη προστάτη και ημιτελών κυστιδίων που ήταν υψηλότερα από εκείνα σε άθικτους αρουραίους. Σε αντίθεση, υψηλή δόση 3β,19-NA επισήμανε βάρος ανελκυστήρα πρωκτού παρόμοιο με εκείνο στην DHT και άθικτους αρουραίους, αλλά είχε ως αποτέλεσμα σε βάρη ημιτελών κυστιδίων και προστάτη που ήταν παρόμοια με αθεράπευτων ORX ζώων. Παρά τη σημαντικότητα του βάρους ανελκυστήρα πρωκτού προτείνει σημαντική ανδρογόνα δραστηριότητα της DHT στον μυ, αναβολική δραστηριότητα δεν ήταν

καθορισμένη από το ποσοστό «λεπτής» μάζας, το οποίο επισήμανε σημαντικά χαμηλότερα σε θεραπευμένους με DHT αρουραίους συγκρινόμενα με εκείνα σε άθικτα ζώα.

## Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη βρήκαμε ότι η μακροπρόθεσμη διαχείριση 3β,19-NA σε αρουραίους ORX παρουσίασαν την απώλεια «λεπτής» σωματικής μάζας, BMD και βάρους ανελκυστήρα πρωκτού μυ και η αύξηση σε λιπώδη μάζα συνδεόμενα με ευνουχισμό σε μια μόδα εξαρτημένη από τη δόση. Αυτές οι επιδράσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά από διαχείριση των DHT και 19-NT σε ζώα ORX. Ωστόσο, διαχείριση 3β,19-NA είχε ως αποτέλεσμα καθόλου ή λίγη διέγερση του βάρους του προστάτη και των ημιτελών κυστιδίων σε επιδραστικές δόσεις στην παρουσίαση μειώσεων στη «λεπτή» μάζα, BMD και βάρους ανελκυστήρα πρωκτού μυ και αυξήσεις σε λιπώδη μάζα που συνέβησαν μετά την ORX. Επιπλέον, η *in vivo* δράση των 3β,19-NA στη σύνθεση σώματος και οστού δεν μπορούσε να είναι χαρακτηρισμένη σε ενδογενή δράση τεστοστερόνης, επειδή η διαχείριση 3β,19-NA σε αρουραίους ORX είχε ως αποτέλεσμα στην επισήμανση της σύνθεσης σώματος και μάζας οστού και στα άθικτα ενήλικα ζώα είχε ως αποτέλεσμα στην επισήμανση της μυϊκής μάζας παρά τα επίπεδα ευνουχισμού κυκλικής τεστοστερόνης. Η επίδραση που καταπνίγει τους αρουραίους, όπου 3β,19-NA στο επίπεδο της βλεννογόνου υπογράφηκε σε αρουραίους ORX, όπου η διαχείριση 3β,19-NA κατέπνιξε τα υψηλά επίπεδα της παραγωγής LH και FSH με αποτέλεσμα απώλεια ή αρνητική ανάκαμψη στην απουσία ενδογενούς παραγωγής τεστοστερόνης από τους ελέγχους.

Ο στόχος της ανάπτυξης SARM είναι να παράγει μόρια που προβάλλουν τα αναβολικά οφέλη των ανδρογόνων σε άντρες κατά την αποφυγή ή ελαχιστοποίηση ανάπτυξης διέγερσης στον προστάτη(3, 31, 32). Στο μοντέλο για ORX αρουραίους που παρουσιάζεται εδώ, εμφανίζεται οι 3β,19-NA ίσως να εκπληρώνουν κάποια από αυτά τα κριτήρια στις δόσεις που χορηγούνται. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας σε αρουραίους ORX(Fig. 2B) μια εμφύτευση 8 cm των 3β,19-NA επισήμανε βάρος ανελκυστήρα πρωκτού μυ, όπου η απώλεια του προστάτη ήταν παρόμοια σε ζώα ORX. Παρόμοια επιλεκτικότητα επιτεύχθηκε με μακρύτερης διάρκειας θεραπεία χρησιμοποιώντας υψηλότερες δόσεις των 3β,19-NA(16 cm 3β,19-NA για 24 εβδομάδες Fig. 4). Ενώ η παρατηρούμενη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση σε εμφυτεύσεις 3β,19-NA, η οποία όπως προβάλλει σταθερή διέγερση υποδοχών, ίσως είναι παλαιωμένη με ημερήσια ή

περιοδική διαχείριση δεν είναι γνωστό και θα είναι το αντικείμενο επιπρόσθετων μελετών.

Είναι πιθανό ότι η δραστηριότητα της 3β,19-NA γίνεται διαμέσου της μετατροπής της από την 3β-υδροξυστεροειδοδιυδρογενάση στο αναβολικό στεροειδές 19-NT, όπως έχει προταθεί από άλλους(33,34), επειδή αυξημένοι μεταβολίτες ούρων της 19-NT μπορούν να μετρηθούν μετά από προφορική δοσολογία 3β,19-NA χορηγούμενης σε άντρες(35-37). Η 19-NT έχει κάποιες ιδιότητες ενός SARM, με μεγαλύτερη αναβολική δραστηριότητα για μύες συγκρινόμενη με αυτή για προστάτη(14), ίσως λόγω χαμηλής «ανδρογονότητας» του μειωμένου της 5α μεταβολίτη, 5<sup>α</sup>-διυδρονορτεστοστερόνης(38). Ωστόσο, οι επιδράσεις της 19-NT στο οστό δεν είναι ξεκάθαρες. Οιστρογόνα θεωρείται πως διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό οστού σε άντρες, και η 19-NT είναι καθορισμένη να είναι ένα μη αρωματικό ανδρογόνο(10,15) παρόλο που αυτό είναι αμφιλεγόμενο(39). Μελέτες σε ηλικιακά αρσενικούς αρουραίους πρότειναν την 19-NT ως ένα πιθανό τεστοστερόνης στον καθορισμό BMD(40), αλλά σε άντρες λαμβάνοντας γλυκοκορτικοειδή, η 19-NT ήταν πολύ χαμηλότερο δυναμικό από περισσότερο επιδραστικά αρωματισμένα ανδρογόνα σε οστό(10). Παρά το ότι είχαμε περιορισμένη πληροφορία δοσολογίας, στη μελέτη μας, η 3β,19-NA ήταν περισσότερο επιδραστική από την 19-NT στον καθορισμό BMD συγκρινόμενα με βάρος προστάτη(Figs. 3 και 4) σε αυτό το in vivo μαθηματικό μοντέλο για αρουραίους. Είναι πιθανό ότι η 19-NT χρησιμοποιήθηκε σε χαμηλότερες δόσεις από εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν εδώ ίσως καθορίζουν μυϊκή και οστική μάζα σε αρουραίους ORX σε δόσεις που είναι σχετικά φειδωλές στον προστάτη(14), έτσι τα δεδομένα μας δεν μπορούν να καθορίσουν την πιθανότητα ότι η δράση της 3β,19-NA γίνεται διαμέσου της φάσης μετά την in vivo μετατροπή της 19-NT.

Μια εναλλακτική ή επιπρόσθετη εξήγηση για τα ευρήματά μας είναι ότι κάποια ή όλα αυτά τα οποία υπέστησαν διαχείριση με 3β,19-NA είναι αρωματισμένα ή 5<sup>α</sup>-μειωμένα πριν τη μετατροπή σε 19-NT και ότι αυτοί οι μεταβολίτες μεσολαβούν για τη δραστηριότητα της 3β,19-NA συγκρινόμενη με 19-NT. Επιπροσθέτως, ειδικός μεταβολισμός ιστών ή συμπαράγοντας πρόσληψης ίσως διαδραματίζει έναν ρόλο σε ειδικές επιδράσεις με τέλος ένα όργανο. Επιπρόσθετες μελέτες συγκρίνοντας τη συγκέντρωση κολλαγόνου αυτών των 19-νορστεροειδών, οι μεταβολίτες τους, και οι δοσολογικές επιδράσεις τους θα είναι χρήσιμο να καθορίσουν αυτή την άποψη της δράσης της 3β,19-NA και να καθορίσει αν υπάρχουν διαφορές στο μεταβολισμό της 3β,19-NA σε τρωκτικά και άντρες.

Ο ειδικός μηχανισμός δράσης της 3β,19-NA σε κύτταρα δεν ήταν καλά χαρακτηρισμένη η 3β,19-NA εμφανίζεται να δρα διαμέσου του υποδοχέα ανδρογόνου μέσω μιας πολύ μεγαλύτερης δεσμευτικής συγγένειας για τον υποδοχέα ανδρογόνου από ότι του υποδοχέα οιστρογόνου *in vitro*(17) και παρόμοια βιοδραστηριότητα σε καθορισμό υποδοχέα οιστρογόνου από ζώα συγκρινόμενη με άγριου τύπου ελέγχους(17). Έχει πρόσφατα οριστεί ως προϋπόθεση ότι το α-ισομερές των 3β,19-NA, εστρένης-α εξάγει επιδράσεις ειδικά σε ιστούς μέσω πρόσληψης μη γενόσημων σημαινόντων φαρμάκων μετά από είσοδο στον υποδοχέα ανδρογόνου/οιστρογόνου(41). Ωστόσο, τόσο ο μηχανισμός δράσης και η εξειδίκευσή του ιστό της εστρένης-α έχει κληθεί σε ερώτημα από Windahl και άλλους(17). Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα από Kousteni και άλλους(20), Windahl και άλλους(17) βρήκαν ότι σε ποντικούς ηλικίας 12 εβδομάδων C57BL/6 ORX, η εστρένη-α ήταν τόσο επιδραστική όσο η DHT στην παρουσίαση απώλειας οστού και λειτουργίας μετά την ORX και στη διέγερση βαρών ημιτελών κυστιδίων. Επιπλέον, η δραστηριότητα της εστρένης-α μπλοκαρίστηκε από φάρμακα αντίθετα των ανδρογόνων και παρόμοια στην εξουδετέρωση ERα σε ποντίκια, αποδεικνύοντας ότι οι δράσεις της διαμεσολάβησαν πρώιμα διαμέσου του υποδοχέα ανδρογόνου. Αποτελέσματα αναφέρθηκαν ομοίως για πειράματα χρησιμοποιώντας εμφυτεύσεις 3β,19-NA(εστρένης-β), παρόλο που τα δεδομένα των εκδοτών δείχνουν να προτείνουν ότι η 3β,19-NA έχει τη μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα ανδρογόνου από την εστρένη-α(17).

Παρόλο που μόνο η παρούσα μελέτη έχει χαρακτηρίσει τις επιδράσεις της 3β,19-NA στον προστάτη, ο λόγος για τα ασταθή αποτελέσματα μεταξύ των δύο προηγούμενων σταδίων με «ευχαριστίες» στις επιδράσεις των 3β,19-NA και εστρένης-α σε βάρη ημιτελών κυστιδίων δεν είναι ξεκάθαρος. Είναι πιθανό ότι αυτές οι διαφορές είναι αποδοτές με διαφορές στη δοσολογία ή διανομή της 3β,19-NA όπως αυτό έχει διατυπωθεί(19). Ωστόσο, σε αντίθεση με τον Windahl και άλλους(17), ευθεία σύγκριση παρόμοιων δόσεων 3β,19-NA και DHT στη μελέτη μας υπέγραψε τη σχετική έλλειψη διέγερσης βάρους ημιτελών κυστιδίων(και προστάτη) παρά τη μεγαλύτερη επισήμανση της μυϊκής και οστικής μάζας σε ORX αρουραίους θεραπευμένους με 3β,19-NA συγκρινόμενες με DHT(Fig. 4). Μελλοντικές μελέτες περιλαμβάνοντας εξέταση των επιπέδων ορμόνης στον ιστό θα βοηθήσει στον καθορισμό του ρόλου της δοσολογίας σε αυτά τα αποτελέσματα ή αλλιώς διαφορετικών σημάτων από μοναδικά ανδρογόνα είναι ένας κρίσιμος παράγοντας σε επιμέρους επιλεκτικότητα ιστού.

Μέχρι πρόσφατα, η 3β,19-NA ήταν διαθέσιμη ως ένα συμπλήρωμα διατροφής το οποίο αγοράστηκε να αυξήσει τη μυϊκή μάζα και εμφάνιση και να συντομεύσει το χρόνο αποκατάστασης. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγες δοκιμές σε ανθρώπους που να εξετάζουν τις επιδράσεις της 3β,19-NA σε άντρες. Ο van Gammeren και άλλοι(33,34) ανέφεραν δύο μικρές, τυχαίοποιημένες και ελεγχόμενες με πλάσμα δοκιμές σε αθλητές προπονημένους με αντίσταση τροφοδοτημένους προφορικά με έναν συνδυασμό 19-νορανδροστενεδιόνης και 3β,19-NA(επίσης γνωστής ως 19-νορανδροστενεδιόλης) για 8 εβδομάδες. Σε καμία από αυτές τις μελέτες δεν είχε η προφορική διαχείριση των 19-νορστεροειδών ως αποτέλεσμα αλλαγές στη σύνθεση σώματος ή τη μυϊκή εμφάνιση. Ωστόσο, επίπεδα κολλαγόνου της 3β,19-NA και των μεταβολιτών της δεν μετρήθηκαν, και η βιοδιαθεσιμότητα προφορικής 3β,19-NA δεν είναι γνωστή. Επιπροσθέτως, αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα ίσως έχουν συννευρεθεί μέσω μελέτης σε προπονημένους αθλητές με αντίσταση οι οποίοι ίσως έχουν μεγιστοποιήσει το ποσοστό «λεπτής» σωματικής μάζας στην έναρξη της μελέτης και ίσως έχουν προσλάβει για μεγάλο χρονικό διάστημα άλλα συμπληρώματα πριν τη μελέτη ή τον σχετικά μικρό χρόνο(8 εβδομάδες) της έκθεσης σε φάρμακο. Σε καμία από αυτές τις μελέτες ήταν ενδοκρινής ή αναπαραγωγική λειτουργία εξετασμένη, έτσι οι επιδράσεις της 3β,19-NA σε άντρες με αυτές τις παραμέτρους δεν είναι γνωστές.

Συνοψίζοντας, η 3β,19-NA ως ένα πιθανό στεροειδές δρώντας στον κύριο μυ και οστό με εμφανώς μειωμένη προστατική και αναπαραγωγική δραστηριότητα τόσο σε ORX, όσο και άθικτους αρουραίους. Η 3β,19-NA είχε μια ευθεία επίδραση στον υποθάλαμο και/ή βλεννογόνο μειώνοντας συγκεντρώσεις κολλαγόνου LH και FSH τόσο σε άθικτα, όσο και σε ORX ζώα, έτσι οι αναβολικές επιδράσεις της δεν ήταν λόγω αυξημένης παραγωγής τεστοστερόνης. Αυτά τα ειδικά για τον ιστό χαρακτηριστικά προτείνουν ότι η 3β,19-NA ίσως μοιράζεται κάποιες ιδιότητες με τα SARMs, ομοίως με εκείνα της 17<sup>α</sup>-μεθυλ-19-νορτεστοστερόνης, σε αυτό το μαθηματικό μοντέλο για τρωκτικά. Ωστόσο, ο μηχανισμός από τον οποίο γίνεται η επιμέρους επιλεκτικότητα ιστού της 3β,19-NA δεν είναι γνωστός. Η δράση της 3β,19-NA ίσως έχει μια ασθενέστερη ευθεία επίδραση σε επιλεκτικούς ιστούς ή απαιτούν αμφιβολία στην 19-NT όπως ότι μια υψηλότερη δόση απαιτείται να αυξήσει σημαντικά τη μάζα ανδρογόνων ιστών(ημιτελών κυστιδίων και προστάτη) συγκρινόμενη με μυ και οστού. Περισσότερες μελέτες εξετάζοντας τις ειδικές επιδράσεις σε ιστό της 3β,19-NA και του μεταβολισμού της σε άντρες είναι εγγυημένες.

## Αναφορές

1. **Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL**, 2005 Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum. *T.J. Clin Endocrinol Metab* 90: 1502-1510.
2. **Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Brenner WJ, Tenover JL** 2004. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 503-510.
3. **Gao W, Dalton JT** 2007. Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs). *Drug Discov Today* 12: 241-248.
4. **Gold J, Batterham MJ, Rekers H, Harms MK, Geurts TB, Helmyr PM, Silva de Mendonca J, Falleiros Carvalho LH, Panos G, Pinchera A, Aiuti F, Lee C, Horban A, Gatell J, Phanuphak P, Prasithsirikul W, Gazzard B, Bloch M, Danner SA** 2006. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 7: 146-155.
5. **Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T** 2006. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 17: 2307-2314.
6. **Orr R, Fiatarone Singh M** 2004. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 64: 725-750.
7. **Yesalis CE** 2001. Use of steroids for self-enhancement: an epidemiologic/societal perspective. *AIDS Read* 11: 157-160.
8. **Schrader Y, Thevis M, Schanzer W** 2006. Quantitative determination of metabolic products of 19-norandrostenediol in human plasma using gas chromatography/mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 34: 1328-1335.
9. **Chung T, Kelleher S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ** 2007. Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 235-245.
10. **Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ** 2003. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3167-3176.
11. **Frisoli Jr A, Chaves PH, Pinheiro MM, Szejnfeld VL** 2005. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Med Sci* 60: 648-653.
12. **Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM** 1991. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med* 12: 413-418.
13. **Toth M, Zakar T** 1982. Relative binding affinities of testosterone, 19-nortestosterone and their 5 $\alpha$ -reduced derivatives to the androgen receptor and to other androgen-binding proteins: a suggested role of 5 $\alpha$ -reductive steroid metabolism on the dissociation of "myotropic" and "androgenic" activities of 19-nortestosterone. *J Steroid Biochem* 17: 653-660.



14. **Sundaram K, Kumar N, Monder C, Brandin CW** 1995. Different patterns of metabolism determine the relative anabolic activity of 19-norandrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53: 253-257.
15. **Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E** 2001. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum Reprod* 16: 2570-2577.
16. **Cunningham GR, Tindall DJ, Means AR** 1979. Differences in steroid specificity for rat androgen binding protein and the cytoplasmic receptor. *Steroids* 33: 261-276.
17. **Windahl SH, Galien R, Chiusaroli R, Clement-Lacroix P, Morvan F, Lepescheux L, Nique F, Horne WC, Resche-Rigon M, Baron R** 2006. Bone protection by estrens occurs through non-tissue-selective activation of the androgen receptor. *J Clin Invest* 116: 2500-2509.
18. **Neill US** 2006. You say estren, I say estrogen. Let's call the whole replacement off! *J Clin Invest* 116: 2327-2329.
19. **Manolagas SC, Jilka RL, Kousteni S, Bellido T, Weinstein RS, O' Brien CA, Plotkin L, Han L** 2006. Response to Windahl et al. *J Clin Invest* 116: 2834.
20. **Kousteni S, Chen JR, Bellido T, Han L, Ali AA, O' Brien CA, Plotkin L, Fu Q, Mancino AT, Wen Y, Vertino AM, Powers CC, Stewart SA, Ebert R, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC** 2002. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 298: 843-846.
21. **Kousteni S, Han L, Chen JR, Almeida M, Plotkin LI, Bellido T, Manolagas SC** 2003. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone- protective effects of sex steroids. *J Clin Invest* 111: 1651-1664.
22. **Manolagas SC, Kousteni S** 2001. Perspective: nonreproductive sites of action of reproductive hormones. *Endocrinology* 142: 2200-2204.
23. **Saunders FJ, Drill VA** 1956. The myotrophic and androgenic effects of 17-ethyl-19-nortestosterone and related compounds. *Endocrinology* 58: 567-572.
24. **Hershberger LG, Shipley EG, Meyer RK** 1953. Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method. *Proc Soc Exp Biol Med* 83: 175-180.
25. **Gao W, Kim J, Dalton JT** 2006. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nonsteroidal androgen receptor ligands. *Pharm Res* 23: 1641-1658.
26. **Woodward CJ** 1993. A re-evaluation of the anabolic effect of testosterone in rats: interactions with gonadectomy, adrenalectomy and hypophysectomy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128: 473-477.
27. **Gentry RT, Wade GN** 1976. Androgenic control of food intake and body weight in male rats.
28. **Sohn EH, Wolden-Hanson T, Matsumoto AM** 2002. Testosterone(T)-induced changes in arcuate nucleus cocaine-amphetamine regulated transcript and NPY mRNA are attenuated in old compared to young male brown Norway rats: contribution of T to age-related changes in cocaine-amphetamine-regulated transcript and NPY gene expression. *Endocrinology* 143: 954-963.
29. **Haavisto AM, Petterson K, Bergendahl M, Perheentupa A, Roser JF, Huhtaniemi I** 1993. A supersensitive immunofluorometric assay for rat luteinizing hormone. *Endocrinology* 132: 1687-1691.

30. **Wolden-Hanson T, Marck BT, Smith L, Matsumoto AM** 1999. Cross-sectional and longitudinal analysis of age-associated changes in body composition of male Brown Norway rats: association of serum leptin levels with peripheral adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54: B99-B107.
31. **Miner JN, Chang W, Chapman MS, Finn PD, Hong MH, Lopez FJ, Marshke KB, Rosen J, Schrader W, Turner R, van Oeveren A, Viveros H, Zhi L, Negro-Vilar A** 2007. An orally active selective androgen receptor modulator is efficacious on bone, muscle, and sex function with reduced impact on prostate. *Endocrinology* 148: 363-373.
32. **Ostrowski J, Kuhns JE, Lupisella JA, Manfredi MC, Beehler BC, Krystek Jr SR, Bi Y Sun C, Seethala R, Golla R, Sleph PG, Fura A, An Y, Kish KF, Sack JS, Mookhtiar KA, Grover GJ, Hamann LG** 2007. Pharmacological and x-ray structural characterization of a novel selective androgen receptor modulator: potent hyperanabolic stimulation of skeletal muscle with hypostimulation of prostate in rats. *Endocrinology* 148: 4-12.
33. **van Gammeren D, Falk D, Antonio J** 2002. Effects of norandrostenedione and norandrostenediol in resistance-trained men. *Nutrition* 18: 734-737.
34. **van Gammeren D, Falk D, Antonio J** 2001. The effects of supplementation with 19-nor-4-androstene-3,17-dione and 19-nor-4-androstene-3,17-diol on body composition and athletic performance in previously weight-trained male athletes. *Eur J Appl Physiol* 84: 426-431.
35. **Colker CM, Antonio J, Kalman D** 2001. The metabolism of orally ingested 19-nor-4-androstene-3,17-dione and 19-nor-4-androstene-3,17-diol in healthy, resistance-trained men. *J Strength Cond Res* 15: 144-147.
36. **Tseng YL, Kuo FH, Sun KH** 2005. Quantification and profiling of 19-norandrosterone and 19-noreticocholanolone in human urine after consumption of a nutritional supplement and 19-norsteroids. *J Anal Toxicol* 29: 124-134.
37. **Tseng YL, Sun CY, Kuo FH** 2006. Detection and quantification of glucuro- and sulfoconjugated metabolites in human urine following oral administration of xenobiotic 19-norsteroids. *Steroids* 71: 817-827.
38. **Kumar N, Sundaram K, Bardin CW** 1995. Feedback regulation of gonatropins by androgens in rats: is 5 $\alpha$ -reduction involved? *J Steroid Biochem Mol Biol* 52: 105-112.
39. **de Gooyer ME, Oppers-Tiemissen HM, Leysen D, Verheul HA, Kloosterboer HJ** 2003. Tibolone is not converted by human aromatase to 7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -ethynylestradiol (7 $\alpha$ -MEE): analyses with sensitive bioassays for estrogens and androgens and with LC-MSMS. *Steroids* 68: 235-243.
40. **Vanderschuerren D, Van Herck E, Suiker AM, Visser WJ, Schot LP, Bouillon R** 1992. Bone and mineral metabolism in aged male rats: short and long term effects of androgen deficiency. *Endocrinology* 130: 2906-2916.
41. **Manolagas SC, Kousteni S, Chen JR, Schuller M, Plotkin L, Bellido T** 2004. Kinase-mediated transcription, activators of nongenotropic estrogen-like signaling (ANGELS), and osteoporosis: a different perspective on the HRT dilemma. *Kidney Int Suppl* 91: S41-S49.
42. **Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL** 2002. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 57: 385-409.

## **2.5 Ο ρόλος των αναβολικών φαρμάκων στην καρκινογένεση παχέος εντέρου: Μύθοι και πραγματικότητα (Ανασκόπηση)**

**Δομή.** Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) είναι ένας από τους τέσσερις κυριότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Παρόλο που στη διάρκεια

των τελευταίων δεκαετιών η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχει καταβάλλει τρομερές προσπάθειες να καταλάβει αυτή την οντότητα, πολλά ερωτήματα πρόκειται να παρουσιαστούν και πολλά περισσότερα να απαντηθούν σε αυτή την έκδοση. Επιδημιολογικά ευρήματα έχουν αποκαλύψει πολυάριθμους περιβαλλοντικούς και γενετικού ρίσκου παράγοντες, με κάθε έναν τους να συνεισφέρει σε ένα βέβαιο βαθμό στον τελικό λογαριασμό των νέων περιπτώσεων CRC. Επιπλέον, διαφορετικές τάσεις έχουν αποκαλυφθεί λαμβάνοντας υπόψη της ηλικία στην οποία επιτέθηκε ο CRC μεταξύ των δύο φύλων. Αυτό, σε πρόσθεση με πρόσφατα πληροφορημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις για διάφορες παθήσεις βασισμένες στα ανδρογόνα, φάρμακα αντίθετα των ανδρογόνων και αναβολικές ορμόνες έχει διεγείρει κάποιες ανησυχίες προσδιορίζοντας τις πιθανές καρκινογόνες επιδράσεις ή τα συνεργιστικά δυναμικά με άλλες υποπεριπτώσεις/παράγοντες ρίσκου, προδιαθεσικές στον καθένα για τον CRC. Σημαντικό, παρά την εντατική έρευνα σε πειραματικά δεδομένα και μελέτες στον πληθυσμό, τα συμπεράσματα συνυπολογίζοντας την πλειοψηφία των αναβολικών ουσιών είναι ασαφείς. Καθένα από αυτά υποδεικνύει τις καρκινογόνες ιδιότητες της τεστοστερόνης, διυδροτεστοστερόνης(DHT), αναπτυξιακής ορμόνης και ινσουλινοειδούς αναπτυξιακού παράγοντα(IGF) και άλλων δηλώνοντας την ουδέτερη φύση τους ή ακόμα το μοναδικό προστατευτικό τους, όπως στην περίπτωση της βιταμίνης D. Έτσι, η συνεργιστική φύση των αναβολικών ουσιών με άλλους παράγοντες ρίσκου για τον CRC(όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο και κάπνισμα) έχει τονιστεί, προτείνοντας μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση.

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ανδρογόνα
3. Αναβολικές ορμόνες
4. Συμπεράσματα

### 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) είναι ο τέταρτος πιο κοινός τύπος κακοήθειας, μετά από αυτούς του καρκίνου του στήθους, του πνεύμονα

και του προστάτη, υπολογίζοντας 49190 θανάτους ετησίως μόνο στις ΗΠΑ(1). Πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου έχουν ταυτοποιηθεί, όπως η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό του CRC, εθνικό υπόβαθρο(κάποιοι λόγω αφρικανικής κατάβασης), μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, φτωχή φυσική δραστηριότητα, ευσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο, κατάχρηση τσιγάρου και αλκοόλ(2-5). Αυθεντικοποιώντας από επιθήλια κύτταρα στη βάση των εντερικών κρυπτών, το παρόν μοντέλο της καρκινογένεσης είναι ότι η συνέπεια του αδενώματος-καρκινώματος, περιγράφηκε πρώτα από τους Bert Vogelstein και Kenneth Kinzler[Fearon και Vogelstein (6) και Kinzler και Vogelstein (7)]. Αυτό το μοντέλο είχε ως προϋπόθεση μια συνεπή μεταφορά πληροφορίας στο φυσιολογικό επιθήλιο του παχέος εντέρου σε ένα αδένωμα, το οποίο επιπλέον μπορούσε να το μεταλλάξει σε έναν εισβολής και μεταστατικό όγκο (καρκίνωμα). Μεταλλάξεις σε περιοχές-κλειδιά αρχίζουν να προσδιορίζουν, μετατρέποντας φυσιολογική βλεννογόνο σε ένα πρώιμο αδένωμα και, μετά από ένα σίγουρο σημείο από το οποίο δεν υπάρχει επιστροφή, οι συσσωρευμένες γενετικές αλλαγές που το μετατρέπουν σε καρκίνωμα. Αστάθεια των χρωμοσωμάτων, αστάθεια των μικροδορυφόρων, μεθυλίωση νησιού CpG και δραστικές ογκογενικές μεταλλάξεις σε γονίδια όπως η *πολύποση αδενώματος εντέρου (APC)*, *K-ras* και *p53* θεωρείται να παίζουν έναν ρόλο-κλειδί σε αυτή τη συνέπεια(7-9).

Ωστόσο, όπως βρέθηκε έπειτα, το μοντέλο του Vogelstein μπορούσε να εξηγήσει το 90-95% των περιπτώσεων CRC. Το υπόλοιπο 5-10% των περιπτώσεων βρέθηκε σε καρκίνους προκαλούμενους από αναστολή βλαστικής σειράς, όπως το οικογενειακό ιστορικό πολύποσης αδενώματος (FAP) και κληρονομικού, όχι από πολύποση καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC). Αξιοσημείωτα, το 2-3% όλων των περιπτώσεων CRC συνδέεται με τη χρόνια φλεγμονή πριν την εκδήλωση και αναφέρεται ως καρκίνος συνδεδεμένος με κολίτιδα (CAC) (10). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα NF-κB μεταφέροντας σήμα σε συνδεδεμένες μακροφαγίες με όγκο(TAMs) οδηγεί σε διεστραμμένη δραστηριότητα του μεταφορέα σήματος και δραστηριοποιητή της μεταγραφής (STAT)3 σε προ κακοήθειας επιθήλια εντερικά κύτταρα (IECs) (11,12). Παρόλο που επιδημιολογικές μελέτες έχουν παρατηρήσει μια μετατόπιση προς ηλικιακά νεότερες ομάδες από ότι τις περασμένες δεκαετίες, η περισσότερο επηρεασμένη ηλικιακά ομάδα είναι από τη μέση ηλικία και πάνω (>50 έτη ηλικίας) (13), ένα

εύρημα σχετικά κοντά με το μοντέλο Vogelstein (η συσσώρευση μεταλλάξεων) (14,15).

Επιπλέον, ο CRC δε θεωρείται πως είναι κακοήθεια που σχετίζεται με το φύλο του ασθενούς, διαφορές στο φύλο σε διαδρομές επίπτωσης δεν εξάγονται(16-21). Τόσο πολύ όσο ο αντρικός πληθυσμός θεωρείται, επίπτωση καρκίνου εκδηλώνεται σε δύο κορυφές, η πρώτη εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 35 ετών, ενώ η δεύτερη μετά την ηλικία των 55 ετών. Από την άλλη πλευρά, στο γυναικείο πληθυσμό, υπάρχει μια μοναδική κορυφαία τάση μεταξύ των 35 και 54 χρόνων ηλικίας(22,23). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πραγματοποιημένη φυσική δραστηριότητα πριν ή μετά τη διάγνωση σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου μεταξύ των επιζώντων από CRC(24) και επιπλέον προτείνεται, κατά τη διάρκεια της υψηλής επικράτησης της χρήσης/μη χρήσης και κατάχρησης των αναβολικών φαρμάκων με ορμονική δραστηριότητα, όπως η τεστοστερόνη, διυδροτεστοστερόνη(DHT), φιναστερίδη, ινσουλίνη, ινσουλινοειδούς αναπτυξιακού παράγοντα I(IGF-I) και αναπτυξιακής ορμόνης(GH) στην αθλητική κοινότητα στο πέρασμα των περασμένων δεκαετιών(25), μια μεγάλη ανησυχία κάποιας πιθανής καρκινογόνας ιδιότητας ή συνεργιστικών επιδράσεων των αναβολικών φαρμάκων με την ήδη καλή μελέτη και ταυτοποίηση των παραγόντων κινδύνου για τον CRC έχει προκύψει(5). Ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι σταθερά: Ένα αυξητικό αποδεδειγμένα σώμα υποδεικνύει ότι φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, δομικά σχετιζόμενο με έναν αριθμό αναβολικών φαρμάκων, μπορεί πράγματι να προστατεύσει ενάντια στην καρκινογένεση μέσω γονιδιωματικών μηχανισμών ή μη. Επιπροσθέτως, ο γενικός πληθυσμός έχει εμπειρίες από μη ελεγχόμενη έκθεση σε χημικά από αρκετές διαφορετικές πηγές σε δόσεις τριγύρω ή λίγο πιο κάτω από τα ανώτατα όρια του φυσιολογικού (φυτοφάρμακα, δραστηριότητες διατροφής, συνθετικά προϊόντα τρόπου ζωής) (5,15,26) που μπορεί να συνεισφέρουν σε τοξικότητα στο γονιδίωμα, αναστάτωση ενδοκρινικού συστήματος, τοξικότητα οργάνου-στόχου (3,4,27-29) μέσω επιδραστικού μηχανικού συστήματος μονοπατιών, όπως οξειδωτικού στρες και ηλικίας κυττάρου (14,30-32). Αυτά, στο πέρασμα του ευρήματος ότι το ανθρώπινο αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου εκφράζει ειδική ορμόνη υποδοχέων στεροειδούς (33-40), έχει προξενήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας να αποκαλύψει πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, ένα αυξητικό σώμα αποδεδειγμένα υποδεικνύει ότι τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, δομικά σχετιζόμενο με έναν αριθμό αναβολικών φαρμάκων, μπορεί πράγματι να προστατεύσει ενάντια στην καρκινογένεση μέσω γονιδιωματικών μηχανισμών ή μη.

## 2. Ανδρογόνα

Ένα ανδρογόνο θεωρείται ως ένα ικανό μόριο που προκαλεί και επισημαίνει το φαινότυπο φύλου σε έναν οργανισμό (πρώιμα αντρικά και μετέπειτα χαρακτηριστικά φύλου και γονιμότητα) και λαμβάνοντας μέρος στην επίσημη απόφυση του μυοσκελετικού συστήματος και της αναβολικής μετατόπισης των μεταβολικών σταθερών (41). Γενικά, τα ανδρογόνα που προκαλούν ενδοκρίνη αδένα είναι ικανά στο να συνθέτουν πέντε ανδρογόνα μέσω ενός μοναδικού μονοπατιού: Τεστοστερόνη, θειικό άλας διυδροεπιανδροστερόνης(DHEAS), διυδροεπιανδροστερόνη(DHEA), ανδροστενεδιόνη και ανδροστενεδιόλη, το τελευταίο από τα οποία έχει τόσο ανδρογόνες όσο και οιστρογόνες ιδιότητες. Τα μόρια που επικρατούν σε αυτή την κατηγορία είναι η τεστοστερόνη (το κύριο ανδρογόνο σε θηλαστικά) και η DHT (πιθανός μεταβολίτης τεστοστερόνης). Στην πραγματικότητα, υπάρχουν μόνο τα δύο ανδρογόνα με ευθεία ανδρογόνα δραστηριότητα. Άλλα μόρια, όπως η DHEA, λόγω της πιο χαμηλής δυναμικής τους, έχουν λάβει λιγότερη προσοχή. Σε έναν αρσενικό ενήλικο οργανισμό, η τεστοστερόνη παράγεται πρώιμα από κύτταρα Leydig σε ελέγχους. Επιπροσθέτως, η επιπλέον γονιδιακή σύνθεση τεστοστερόνης και DHT από τον πρόδρομο επινεφρίδιας τεστοστερόνης, DHEA, συμβαίνει επίσης (42). Παρόλο που επινεφρίδια ανδρογόνα αναπαρουσιάζουν μια κύρια απόφραξη της κυκλικής τεστοστερόνης για έναν ενήλικα άντρα με μια άθικτη αλληλουχία βιοσύνθεσης ανδρογόνου, μπορούν να είναι τα κύρια ανδρογόνα σε ένα θηλυκό άτομο ή ένα πριν την εφηβεία του αρσενικό άτομο(43). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η κλασική διαδρομή της δράσης της υπερ-οικογένειας των ανδρογόνων μετριέται από τον υποδοχέα ανδρογόνου.

Αναβολικά ανδρογόνα στεροειδή (AAS) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρκετών δυσλειτουργιών, όπως ο υπογοναδισμός, καχεξία για διάφορες σιτιολογίες, υπερασβεστία, υπερκαλσιουρία, στην ογκολογία ως ένα υποστηρικτικό θεραπειών και άλλων χρόνιων παθήσεων (44). Πριν από τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1930, τα AAS έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί από ερασιτέχνες και επαγγελματίες αθλητές και το γενικό κοινό για τη βελτίωση της φυσικής κατάστασής τους και της αθλητικής εμφάνισής τους (45-49). Όταν χρησιμοποιήθηκαν για εργογενείς ή αναδημιουργικούς σκοπούς, τα επίπεδα δόσης είναι συνήθως 5πλασια της φυσικής κατάστασης και αθλητικής εμφάνισης (47,50,51). Σε τόσο

υπερβολικά επίπεδα, τα AAS μπορούν να προκαλέσουν αρκετές πλευρικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης δυσλειτουργίας συκωτιού, νεφρικών διαταραχών, καρδιοτοξικότητας και πιθανώς, επίθεσης (52). Επιπροσθέτως, αντι-ανδρογόνα θεραπεία είναι επίσης σχετικά κοινή, έχοντας μια ευρεία ποικιλία εφαρμογών με εύρος αρκετών συνθηκών (όπως της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη ή του πολυκυστικού συνδρόμου ωοθηκών) σε περισσότερο αγαθές ή ακόμα αισθητικές συνθήκες (όπως η ακμή ή η απότομη απώλεια μαλλιών στους άντρες). Έτσι, δεδομένης της ευρείας χρήσης τους στη σύγχρονη κοινωνία, είναι λογικό να διερευνούμε αν η απώλεια ισορροπίας επιπέδων ανδρογόνων έχει πιθανώς μια ευθεία ή πλάγια σύνδεση με τον CRC (41). Στις ακόλουθες παραγράφους, τα τωρινά δεδομένα που συνδέουν ανδρογόνα με τον CRC θα παρουσιαστούν σύμφωνα με την κλινική σημασία του μελετημένου μορίου.

#### *Φυσικά ανδρογόνα*

*Τεστοστερόνη.* Η τεστοστερόνη, όντας το πιο σημαντικό κλινικά ανδρογόνο, έχει προσελκύσει επιστημονικό ενδιαφέρον από νωρίτερα από το 1986. Στον παρόντα χρόνο, μελέτες υποστήριξαν ότι τα ανδρογόνα έπαιξαν έναν προστατευτικό ρόλο έναντι του CRC. Λεπτομερώς οι Izbicki και άλλοι (1986) πραγματοποίησαν πειράματα σε 40 αρσενικούς αρουραίους. Βρήκαν ότι χημικός ευνουχισμός αύξησε την επίπτωση όγκου στο παχύ έντερο, ενώ η διαχείριση τεστοστερόνης ακολουθώντας χειρουργικό ευνουχισμό παράγαγε μια συνοριακή γραμμή στατιστικά στη σημαντική μείωση της επίπτωσης του όγκου ( $P < 0.053$ ), επιμέρους στο δεξί μεγάλο έντερο (22). Στα δικά μας τα χρόνια, η υποτεστοστερονομία (ορίζεται ως επίπεδα τεστοστερόνης  $< 11 \text{ nmol/l}$  ή  $320 \text{ ng/dl}$ ) βρέθηκε να συνεισφέρει στην ανάπτυξη του CRC (53). Περαιτέρω δεδομένα υποδεικνύοντας τον προστατευτικό ρόλο της τεστοστερόνης προήλθαν από μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στέρησης ανδρογόνου για καρκίνο του προστάτη. Λεπτομερώς, βρέθηκε ότι η ομάδα υψηλότερου κινδύνου για την ανάπτυξη CRC ήταν αυτή των ασθενών αντρών που υπέστησαν ορχιδεκτομή ακολουθούμενη από ασθενείς που λαμβάνουν ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) θεραπεία αγωνιστή (επιμέρους αν η θεραπεία παρατάθηκε) (54). Από την άλλη πλευρά, υπάρχει απόδειξη που προτείνει ότι τα ανδρογόνα ίσως δρουν ως υποκινητές της καρκινογένεσης μεγάλου εντέρου (2,55-57). Πειράματα χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, βρήκαν ότι σε αρσενικά άτομα που υπέστησαν ορχιδεκτομή, το φορτίο όγκου ήταν



χαμηλότερο όταν δεν υπήρχε διαχείριση της θεραπείας αντικατάστασης ορμόνης σε αρσενικά άτομα (2). Άλλοι ερευνητές έχουν υποδείξει ότι, σε ένα πρώιμο στάδιο, ανδρογόνα ίσως παίζουν έναν δραστικό ρόλο στη μετάφραση από αδένωμα σε καρκίνωμα (6). Σε αντίθεση και με τις δύο προηγούμενες δηλώσεις, μια μεγάλη μελέτη σε 4165 άντρες ηλικίας 70-88 ετών δήλωσαν ότι αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης δε συνδέθηκαν ούτε με αυξημένο ούτε με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου (58). Το ίδιο συμπέρασμα επιτεύχθηκε από μια προσεκτική μελέτη σε 8771 άντρες και γυναίκες από το γενικό πληθυσμό της Δανίας, που είχαν ηλικία > 30 ετών (59). Οτιδήποτε η περίπτωση ίσως είναι, ανδρογόνα μπορεί να σχετίζονται με τον CRC είτε διαμέσου ευθείων μηχανισμών (πραγματοποιούμενων διαμέσου υποδοχέων ανδρογόνου), μη ευθείων μηχανισμών (συνήθειες αλκοόλ και τσιγάρου, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αλλοιωμένης καλής μικροχλωρίδας και αυξημένων ορμονών στρες) ή ακόμα ενός συνδυασμού των παραπάνω (60). Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι χάρη στη φύση της μελέτης (in vitro, in vivo, επιδημιολογική) ένα κοινό έδαφος πρέπει να βρεθεί δεδομένων των αντίθετων δεδομένων καθορισμένων από αυτές τις μελέτες. Έτσι, σε παραγγελία να φτάσουμε σε μια ομοφωνία στις πιθανές καρκινογόνες ιδιότητες της τεστοστερόνης και των συνθηκών κάτω από τις οποίες εμφανίζονται, και να προβάλλουμε τα εδάφη για ένα ασφαλές συμπέρασμα μεταξύ μελετών, ομάδες ερευνητών πρέπει να ενστερνιστούν μια κοινή μεθοδολογία όπως η βάση των πειραμάτων τους (27).

*DHEA*. Παρόλο που είναι λιγότερο εκτενώς μελετημένη, αντίθετα αποτελέσματα έχουν εξαχθεί σε αυτό το λιγότερο δυναμικό μόριο τόσο καλά. Σε μια εμπειριστατωμένη μελέτη με 170 άτομα, τα επίπεδα πλάσματος θειικού άλατος διυδροεπιανδροστερόνης έδειξαν να είναι στενά συνδεδεμένα με τον καρκίνο παχέος εντέρου (με μια συνοριακή γραμμή στατιστικής σημασίας) (61). Επιπλέον, μια άλλη μελέτη απέδειξε ότι η DHEA αμβλύνει δυνατά κολλαγόνο απόπτωσης που προκαλείται από στέρωση. Οι επιδράσεις οι αντίθετες στην απόπτωση της DHEA έχουν βρεθεί να είναι πλήρως σε αντικατάσταση από τεστοστερόνη μέσω του μπλοκ υποδοχέων DHEA, έτσι που να ανταγωνίζονται τις δράσεις της (62).

*Τρόπος δράσης*. Υπάρχουν ονομαστικά δύο τρόποι δράσης, η ευθεία και η μη ευθεία δράση. Αυτές συζητιούνται παρακάτω.

α) *Ευθεία δράση: Υποδοχείς Ανδρογόνου (ARs)*. Ορμόνες στεροειδούς, και έτσι ανδρογόνων, εξάγουν τις επιδράσεις τους μέσω διαδράσεων μεταξύ ειδικών υποδοχέων πρωτεϊνών (37,56). Η παρουσίαση των ARs σε ανθρώπινους όγκους παχέος εντέρου δείχτηκε πρώτα από *Alford* και άλλους (34). Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον AR είναι τοποθετημένο στο Χ χρωμόσωμα. Περιέχει δύο πολυμορφικά νουκλεοτίδια επαναλαμβανόμενων τμημάτων που κωδικοποιούν πολυγλουταμίνη (CAG) και πολυγλυκίνη (GGC) (φυσιολογικά σε εύρος 6 έως 39 επαναλήψεων). Απρόβλεπτα, μόνο ο αριθμός των επαναλήψεων της CAG έχει βρεθεί να συνδέεται με επίπεδα ανδρογόνου που έχουν χάσει την ισορροπία τους. Στην πραγματικότητα, μελέτες έχουν δηλώσει μια στενή σύνδεση μεταξύ των αριθμών των επαναλήψεων και τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη (63,64). Σύμφωνα με *Hoque* και άλλους, ο αριθμός αυτών των επαναλήψεων μειώνεται βαθμιαίως στα περιστατικά καρκίνου του προστάτη (65). Εξαγόμενα δεδομένα υποστηρίζουν ότι λιγότερες επαναλήψεις CAG έχουν ως αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη μεταγραφική δραστηριότητα του AR, ένα εύρημα θετικά συνδεδεμένο με τον καρκίνο του προστάτη (66,67). Παράλληλα, ένας μεγαλύτερος αριθμός επαναλήψεων συνδέεται με μειωμένα επίπεδα κολλαγόνου που προέρχεται από ανδρογόνο, υποδεικνύοντας έναν προστατευτικό ρόλο αυτών ενάντια στον CRC (61,66).

Αξιοσημείωτα, οι *Westberg* και άλλοι διέσχισαν μια διαφορά σχετιζόμενη με το φύλο στη σύνδεση μεταξύ του αριθμού των επαναλήψεων CAG και του κινδύνου ανάπτυξης CRC. Η σύνδεση βρέθηκε να είναι ευθεία σε άντρες, αλλά αντίστροφα σε γυναίκες. Συμπέραναν ότι η αντίστροφη σύνδεση παρατηρήθηκε σε γυναίκες θα μπορούσε να υποδείξει μια διεγερτική περισσότερο από μια ανασταλτική επίδραση του AR στην παραγωγή ανδρογόνου. Μια πιθανή εξήγηση μπορούσε να βρεθεί στις επιπτώσεις τόσο του AR, όσο και του υποδοχέα οιστρογόνου b (ERb) στη συσχέτιση επιπέδων κολλαγόνου που προέρχεται από ανδρογόνο (68). Η παραπάνω αναφερόμενη υπόθεση ήταν ενισχυμένη από τα παρόμοια ευρήματα των *Slattery* και άλλων, που ανέλυσαν δύο μεγάλες μελέτες περίπτωσης ελέγχου για τον CRC. Αυτές βρήκαν επιπλέον μια μεγαλύτερη ευκαιρία της αστάθειας μικροδορυφόρων (MSI) ή p53 μεταλλαγμένων όγκων στον αντρικό πληθυσμό όταν περισσότερες επαναλήψεις CAG ήταν παρούσες στο γονίδιο AR. Η ανησυχία τους ήταν η έλλειψη κοινώς αποδεκτών παραμέτρων να καθορίσουν τη συσχέτιση επιπέδων ανδρογόνου. Δεν έχει δημοσιευτεί ακόμα αν η επανάληψη CAG (όπως προτείνεται από απλότυπη ανάλυση του γονιδίου AR) ή τη

λειτουργικότητα του υποδοχέα για τον ειδικό πολυμορφισμό είναι η πιο πληροφοριακή μεταβλητή (64).

Τα αναφερόμενα αποτελέσματα παραπάνω είναι σε ασυμφωνία με ένα ακολουθούμενο μεγαλύτερο σκέλος μελέτης 1798 περιπτώσεων CRC και 1810 ελέγχων. Σε αυτή τη μελέτη, η εμπλοκή της επανάληψης πολυμορφισμού AR CAG στην πρόγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου επενδύθηκε για πρώτη φορά. Αξιοσημείωτα, καμία σύνδεση δεν έχει βρεθεί μεταξύ του αναφερόμενου παραπάνω πολυμορφισμού και του CRC συνολικά ή η διαδρομή επιβίωσης ειδικά για αυτή την πάθηση. Όπως σημειώθηκε από τους εκδότες, η διαδρομή λάθους γενότυπου μετρήθηκε από αμφίβολα δείγματα ήταν σχετικά μεγάλη για την επανάληψη πολυμορφισμού AR CAG (69). Ένα γενότυπο λάθος συμβαίνει όταν ο μοναδικός γενότυπος που παρατηρήθηκε στο εργαστήριο δεν ανταποκρίνεται στο σωστό γενότυπο του ατόμου (70). Οι παράγοντες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μια ποικιλία της συνέπειας DNA, η χαμηλή ποσότητα ή ποιότητα DNA, βιοχημικές τεχνοτροπίες (χαμηλή ποιότητα αντιδραστηρίων, φτωχή πρόβλεψη ή προσαρμοστικότητα εξοπλισμού, λάθη πολυμεράσης Taq, η έλλειψη εξειδίκευσης, ηλεκτροφόρα τεχνοτροπία) και ανθρώπινο λάθος (χειρισμός δείγματος, πειραματικό λάθος, χειρισμός ή αντιμετώπιση δεδομένων) (71). Από όταν η κύρια αιτία λάθους γενότυπου είναι ανθρώπινο λάθος (71), ο Rudolph και άλλοι συμπέραναν ότι περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να εξάγουμε ασφαλή αποτελέσματα (69).

Περισσότερες προσπάθειες με σκοπό να αποκαλύψουν μια πιθανή προγνωστική αξία της συνέπειας επανάληψης AR CAG με αναφορές σε διαφορές μεταξύ των φύλων έχουν διαρρεύσει κάποια ενδιαφέροντα ευρήματα. Ένας πρόσφατος έλεγχος περίπτωσης μελέτης 550 περιπτώσεων CRC και 540 ελέγχων σε υγιείς συμπέραναν ότι μεγάλης διάρκειας επαναλήψεις CAG ενέχουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CRC και στα δύο φύλα με επιβίωση ίση ή μικρότερη των 5 ετών, ενώ λιγότερες επαναλήψεις CAG μοιάζουν να προστατεύουν έναντι του CRC (72). Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει ότι το μήκος επανάληψης CAG της AR αντίστροφα επηρεάζει τη δυναμική της διενεργοποίησης, είτε διαμέσου ευθέως αλλοιώνοντας τη λειτουργία υποδοχέα (73), ή αντιστρόφως μειώνοντας τα μηνύματα του AR σε RNA και πρωτεϊνικά επίπεδα (74). Σε κάθε περίπτωση, μακρές συνέπειες επαναλήψεων CAG οδηγούν στην απουσία έκφρασης AR, η οποία, με τη σειρά της, έχει συνδεθεί με όγκο μεγέθους  $> 5$  cm σε διάμετρο μετριάζουν σε φτωχή

διαφορετικότητα (σε T3-T4 και N1-2 στάδια). Αυτοί οι ασθενείς έχουν επίσης δηλώσει έναν μεγάλο κίνδυνο επανάληψης ή μετάστασης. Αξιοσημείωτα, τα παραπάνω βρίσκονται λιγότερο συχνά όταν υπάρχουν μικρής διάρκειας συνέπειες επανάληψης CAG και, έτσι, φυσιολογικής έκφρασης της AR (72).

Θα έπρεπε να επισημανθεί ότι η δια-δραστική λειτουργία του AR εξαρτάται από τους συνδέτες του, τα ανδρογόνα. Η συμμετοχή υποδοχέα στον έλεγχο κυτταρικής διαίρεσης και πολλαπλασιασμού σε ιστούς εξαρτημένους από ορμόνη δε συμβαίνει πάντα με τον ίδιο τρόπο (75). Οι Catalano και άλλοι έφεραν λίγο φως προκειμένου να εξηγηθεί αυτό το φαινόμενο. Ανέφεραν ότι δύο ισόμορφα του AR: υποδοχέα ανδρογόνου A (AR-A) (87 kDa) και υποδοχέα ανδρογόνου B (AR-B) (110 kDa). Στον υγιή βλεννογόνο παχέος εντέρου, και οι δύο υποδοχείς είναι παρόντες: ωστόσο, στον νεοπλαστικό βλεννογόνο παχέος εντέρου, μόνο ο AR-A μπορεί να είναι παρών. Η απώλεια έκφρασης του AR-B και η συνεχής έκφραση του AR-A έχει αποδειχτεί ότι υποδεικνύει μια απώλεια κυτταρικής διαίρεσης (76).

Μια άλλη κατηγορία του AR ανακαλύφθηκε επίσης: η μεμβράνη υποδοχέων ανδρογόνου (mARs). Φυσιολογικά, οι δράσεις των ανδρογόνων μετριούνται διαμέσου υπερκυτταρικών υποδοχέων (iARs). Οι mARs φαίνεται να μετράνε αντίθετες δράσεις από ότι οι iARs, προκαλώντας οπισθοδρόμηση όγκου (77). Επιπλέον, η συγγένεια και επιλεκτικότητα των mARs διαφέρουν μεταξύ ειδικών ανδρογόνων (78). Διαμέσου αυτού του υποδοχέα, η τεστοστερόνη εξάγει προ-αποπτωτικές επιδράσεις σε καρκινικά κύτταρα τόσο του προστάτη, όσο και του παχέος εντέρου. Στον καρκίνο παχέος εντέρου στον άνθρωπο γραμμές κυττάρου, η δράση του οριακού συνδέτη υποδοχέα ανδρογόνου καταπνίγει τη μεταγραφή της *β-κατενίνης* ογκογονίδια-στόχοι, περιλαμβάνοντας *κυκλίνη D1* (79).

Η μακροπρόθεσμη δραστηριότητα του mAR από τεστοστερόνη – θεραπεία συζευγμένη με λευκωματίνη (TAC) έχει επίσης συνδεθεί με φωσφορυλίωση πρωτεΐνης Κινάσης B (Akt) τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (77). Είναι στενά συνδεδεμένο ότι η ικανότητα εισβολής καρκινικών κυττάρων στο παχύ έντερο είναι σε ανταπόκριση με μεγάλη ποικιλία εισβολών [ερεγκουλίνη, P21 (RAC1) δραστηριοποιημένη κινάση 1 (PAK1), Μεγάλο Βλαστάρι-2 κλπ.] (80-82), ένα εύρημα υποστήριξε διαμέσου της εξέτασης των ρυθμιστών της Akt στο άνω στρώμα,

επιμέρους PI3K. Κάτω από θεραπεία μακράς διάρκειας με TAC, είναι κάτω από διφωσφορυλίωση, οδηγώντας σε μειωμένη κυτταρική κινητικότητα στον καρκίνο παχέος εντέρου και, συνεπώς, ικανότητα για εισβολή. Αξιοσημείωτα, παρόλο που η τεστοστερόνη δείχνει να προκαλεί υπορρύθμιση της p-Akt όταν εντοπίζεται στους mARs, όριακός iAR προκαλεί υπερρύθμιση p-Akt, ακόμα μαζί με τα ίδια κύτταρα. Ο κύριος στόχος της δραστηριότητας mAR που ίσως ρυθμίζει κινητικότητα κυττάρου δείχνει να είναι σύνδεσμος, μια κυτταροσκελετική πρωτεΐνη η οποία συνδέει μόρια με προσκόλληση ιντεγρίνης με ακτίνη. Η αναστολή ή φήμωση συνδέσμου μέσω της φωσφορυλίωσης από ειδικά ανασταλτικά κύτταρα, όπως στην περίπτωση της δραστηριότητας των mARs, ευρέως αντιστρέφει τόσο αναδιοργάνωση ακτίνης και την αναστολή της μετανάστευσης (77). Μια αναπαρισταμένη αναπαρουσίαση του τρόπου δράσης του mAR παρουσιάζεται στο Fig.1.

Άφαντος μέσα σε μονοπάτι δράσης του AR, ο ρόλος της διάδρασης συνδεδεμένης με αργινίνης τρανσφεράσης 1 (CARM1) είναι κρίσιμος. Η CARM1 είναι μια πρωτεΐνη με ιστόνη εξειδικευμένη στην αργινίνη με δραστηριότητα μεθυλτρανσφεράσης. Πρώιμα δεσμεύεται στην ιστόνη και τους διαδράστες p160, οδηγώντας στη δραστηριοποίηση των υποδοχέων πυρήνα, οι ARs κατέληξαν. Έτσι, προκαλεί δραστηριότητα υποδοχέα πυρήνα και δρα ως ένας μοριακός διακόπτης για γονίδιο ειδικό στους μεταγραφικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων p53, NF-κB λεμφοειδές δεσμευτικός ενδυνάμωσης παράγοντας 1 (LEF1) / μεταγραφικός παράγοντας 4 (TCF-4) και E2Fs (83,84). Παίρνοντας το παραπάνω υπόψη μας, είναι ξεκάθαρο ότι ο ρόλος της CARM1 είναι ύψιστης σημασίας για κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση (85,86). Οι Kim και άλλοι ανέφεραν την υπερέκφραση της CARM1 σε δείγματα CRC, αλλά μια αδύναμη έκφραση σε φυσιολογικό βλεννογόνο κυττάρων. Δήλωσαν ότι η CARM1 αναστέλλει την ανταπόκριση p53 και αντιθέτως προκαλεί την ανταπόκριση NF-κB σε κύτταρα Caco2 (87). Ωστόσο, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται φαίνεται να είναι πλήρως ξεκάθαροι (87,88).

*b) Αντίστροφος τρόπος δράσης.* Μειωμένα επίπεδα ανδρογόνων φαίνεται να οδηγούν σε ένα δίκτυο αύξησης σε επίπεδα ορμονών στρες, όπως η κορτιζόλη, τα οποία επηρεάζουν το περιβάλλον όγκου (89). Η εμπλοκή του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος στην ανάπτυξη του CRC έχει δηλωθεί τόσο καλά. Η ουδετερόφιλη ποσότητα μειώνεται, όπως βρέθηκε από τους Chuang και άλλους σε ευνοχισμένους άντρες, παρόλο που μπορεί να αντικατασταθεί σε φυσιολογικά επίπεδα διαμέσου ανδρογόνου

ως συμπληρώματος διατροφής (90). Ανδρογόνα επίσης φαίνεται να επηρεάζουν την παραγωγή και έκκριση χολικών στεροειδών και χολής, συνυπολογίζεται ότι προτείνονται να δρουν ως συμπληρωματικά στα καρκινογόνα (17,38). Τελευταίο, μια πρόκληση στην αντίσταση ινσουλίνης ακολουθώντας θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (91) έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CRC (92). Η σύνδεση μεταξύ ινσουλίνης και CRC θα συζητηθεί περαιτέρω.

*Συνθετικά αναβολικά φάρμακα.* Συνθετικά αναβολικά φάρμακα κατηγοριοποιούνται σε δύο κατηγορίες: Αναβολικά-ανδρογόνα στεροειδή (AAS) και επιλεκτικοί υποκινητές υποδοχέα ανδρογόνου (SARMs) (93). Τα μόρια AAS που έτσι έχουν μάκρος είναι αποδεκτά ως θεραπευτικά φάρμακα είναι η τεστοστερόνη, νορτεστοστερόνη, διυδροχλωρμεθυλτεστοστερόνη (DHCMT), μεθενολόνη, μεθανδιενόνη, μεθυλτεστοστερόνη, οξανδρολόνη, φθοριοξυμεθυστερόνη, στανολολόλη, φορμεστάνη, 5 $\alpha$ , μεθανδιενόνη (94). Οι SARMs είναι μη-στεροειδή εναλλακτικά στις AAS με την επιλεκτική δραστηριότητα του AR είτε σε ιστούς μυ ή σε κόκκαλα (93).

Ένας αριθμός δυσμενών επιδράσεων αυτών των ενώσεων έχουν περιγραφεί όταν χρησιμοποιήθηκαν είτε ως φάρμακα ή ως φάρμακα ντόπινγκ. Τόσο πολύ όσο η σχέση των AAS με τον καρκίνο υπάρχει ανησυχία για αυτό, μια θετική σύνδεση με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (95), καρκίνο νεφρού (96-98), καρκίνωμα μαλακού ιστού (99), αδενοκαρκίνωμα (100,101), και λεμφοσάρκωμα (102) έχει βρεθεί σε σχέση με μια αναφορά περίπτωσης υποθέτοντας την εμπλοκή τους στο λειομυοσάρκωμα (103). Οι SARMs έχουν επίσης συνδεθεί με καρκίνο του προστάτη (104). Ωστόσο, στο καλύτερο της γνώσης μας, δεν υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα διαθέσιμα στην πρόσφατη βιβλιογραφία συνδέοντας κάποια από αυτές τις ενώσεις με τον CRC.

### 3. Αναβολικές ορμόνες

*Ινσουλίνη και υποδοχείς ινσουλίνης (IRs).* Η ινσουλίνη είναι μια από τις σημαντικότερες αναβολικές ορμόνες στην πλειοψηφία των ζώων από όταν ρυθμίζει το μεταβολισμό όλων των ήδη ενεργειακών σημείων-κλειδίων για χάρη της σύνθεσης και της αποθήκευσής τους. Οι ουσίες-στόχοι της ινσουλίνης κ ονομάζονται υδατάνθρακες λιπίδια και πρωτεΐνες. Δρώντας στα λιποκύτταρα, ηπατοκύτταρα και μυϊκά κύτταρα προκαλεί και επισημαίνει σε ένα σοβαρό

συμπέρασμα ένα αναβολικό στεροειδές που περιγράφεται από τη σύνθεση των υδατανθράκων, λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών, το οποίο μειώνει τον υποβιβασμό τους. Παρόλο που μια βασική απαίτηση είναι η πρώιμη ισορροπία μεταξύ των κυκλικών επιπέδων των ουσιών-στόχων και κάποιων διακυτταρικών, για μια σύντομη περίοδο χρόνου, μπορεί να καταβάλλει το βαθμό συγκέντρωσης μιας ουσίας και να προκαλέσει την ενδοκύττωσή της (105). Ο ρόλος της ινσουλίνης στον CRC πρώτα εισήχθη από την παρατήρηση ότι η παχυσαρκία συνδεόταν με έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CRC σε άντρες. Συνεπώς, η υπερινσουλεμία και η αντίσταση ινσουλίνης συνδέθηκαν με ευσαρκία και ανάπτυξη CRC (106). Σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη 25000 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (107) και σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 16 μελετών (108), μια ευθεία σύνδεση μεταξύ μακροπρόθεσμης θεραπείας ινσουλίνης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CRC βρέθηκε. Έχει επίσης δημοσιευτεί ότι επιζώντες από CRC με έκθεση ποσοτήτων αίματος ινσουλίνης έχει έναν μεγαλύτερο κίνδυνο επανάληψης (109). Σε αντίθεση, μια μεγάλη μελέτη βασισμένη σε αρχεία στο Κονέκτικατ που συμπεριέλαβε 9395 ασθενείς με CRC (110) και μια μικρότερη Νορβηγική μελέτη 1194 νοσηλευόμενων ασθενών με CRC (111), απέτυχαν να βρουν μια σύνδεση μεταξύ θανάτων με σύνδεση διαβήτη και CRC. Πρέπει να τονιστεί επίσης, ότι οι τελευταίες μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με μεταστατικό CRC τόσο καλά.

Οι Schoen και άλλοι βρήκαν μια στατιστικά σημαντική σύνδεση μεταξύ ινσουλίνης και στατικού αδενώματος. Η σύνδεση ήταν ήδη δυνατότερη με αναπτυγμένο αδένωμα. Η σύνδεση πολύποδων αδένων, τον πρόδρομο του CRC, συνυπογράφει έναν σύνδεσμο μεταξύ ινσουλίνης και πρώιμης νεοπλασίας (112). Πρέπει να εστιάσουμε τη μνήμη μας ότι υψηλά επίπεδα ινσουλίνης αυξάνει τα επίπεδα κολλαγόνου IGF-I (113,114), ενός παράγοντα που είναι στενά συνδεδεμένος με την καρκινογένεση.

Πρόσφατα, δύο ισόμορφα του IR έχουν περιγραφεί, διαχωρίζοντας στη σύντομη exon 11 (κωδικοποιεί 12 αμινοξέα). Η απουσία exon 11 μεταγράφει τον IR-A (μικρό ισόμορφο), ενώ η παρουσία του IR-B (μεγάλο ισόμορφο) (115). Εξάγοντας απόδειξη υποστηρίζει ότι δύο ισόμορφα IR παίζουν διαφορετικούς βιολογικούς ρόλους. Ο IR-A περισσότερο εξάγει μιτογόνες επιδράσεις και ο IR-B κινεί κυτταρικό μεταβολισμό (116). Οι Abbruzzese και άλλοι βρήκαν μια ισχυρή έκφραση IR σε αδενώματα και αδено-καρκινώματα χαμηλού βαθμού (117). Η έκφραση του IR-A έχει βρεθεί σε κύτταρα που έχουν χάσει τη διαφορετικότητά

τους ένα εύρημα που είναι σε συμφωνία με την παρουσίαση αυτού του υποδοχέα σε καρκίνο (118,119).

Η έκφραση του IR είναι κυρίως θεωρούμενη να είναι παρούσα σε επιθήλια κύτταρα όγκου [επιθήλια υποδοχέα ινσουλίνης (EIR)]. Ωστόσο, οι Heckl και άλλοι βρήκαν την έκφραση του υποδοχέα σε άλλα διαμερίσματα όγκου κλπ. Η αγγείωση όγκου [αγγειακός υποδοχέας ινσουλίνης (VIR)]. Όταν 1580 περιπτώσεις CRC εξάχθηκαν ανησυχώντας για την έκφραση του IR, διαφορετικά πρότυπα έκφρασης του IR σε κύτταρα όγκου (EIR), και επιθήλια κύτταρα όγκων σε σχήμα σκάφους (VIR) έχουν παρατηρηθεί. Η έκφραση του EIR είναι ισχυρά συνδεδεμένη με μετάσταση απόστασης, λεμφοειδή εισβολή, λεμφοειδή μετάσταση κόμβου, για όγκους ειδικούς για την επιβίωση (TSS) και συνολικής επιβίωσης (OS). Επιπλέον, ο EIR έχει βρεθεί ήδη σε μεγάλο βαθμό στο κυτόπλασμα των κυττάρων όγκου, όπου η (διεγερτική) έκφραση μεμβρανώδους IR ήταν λιγότερο επικρατών (120). Αυτά τα ευρήματα ήταν περισσότερο ξεκάθαρα από πειράματα *in vitro* από τους Morcavallo και άλλους, οι οποίοι δήλωσαν ότι η διέγερση ινσουλίνης ή IGF-II προκάλεσε τη φωσφορυλιωτική δραστηριότητα του IR-A, η οποία είναι εσωτερικευμένη από την κυτταρική επιφάνεια. Ο υποκείμενος μηχανισμός ήταν θεωρούμενος να είναι μια υποστηρικτική φωσφορυλίωση του υποδοχέα, οδηγώντας σε παρατεταμένη δραστηριότητα (121).

Από την άλλη πλευρά, οι VIRs θεωρούνται να συνεισφέρουν στη νεοαγγείωση ακολουθώντας απαγωγή από υπερευρωμένα επίπεδα ινσουλίνης. Οι VIRs είναι συχνά ευρισκόμενες στον CRC, επιμέρους σε αριστερά πλευρικούς CRCs και είναι στενά συνδεδεμένοι με την ικανότητα όγκων προς εισβολή (120).

Από άλλη οπτική πλευρά, αντίσταση ινσουλίνης σε επιθήλια αγγειακά κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν σχηματισμό όγκου, πιθανώς διαμέσου μηχανισμών εμπλεκόμενων χρόνια φλεγμονή (112). Αυτή η αντίσταση είναι χαρακτηριστική της επιθήλιας δυσλειτουργίας σε ευσαρκία και διαβήτη τύπου 2 (123-126) και βρέθηκε να προκαλεί ανάπτυξη όγκου. Σε αντίθεση, δεν υπήρχε ακόμα επίδραση ινσουλίνης δίνοντας σήμα σε καρκινογένεση εντέρου διαμέσου υποδοχέων επιθήλιων (122).



Αντιλαμβανόμενοι πλήρως το ρόλο της ινσουλίνης στην αλληλουχία όγκου, ειδική αναφορά πρέπει να γίνει σε υπέρ-κυτταρικά κυστίδια (EVs). Αυτά είναι κυστίδια ευρισκόμενα στον υπέρ-κυτταρικό χώρο ποικίλων τύπων κυττάρου. Μπορούν να βρεθούν κάτω από φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες (127,128). Το πακέτο των EVs βιολογικά δρώντος στοιχείου (συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, mRNA και miRNA), τα οποία επίσης προσφέρουν στα κύτταρα παραλαβής. Λόγω της δράσης τους θεωρούνται ως διαμεσολαβητές αλληλουχιών σήματος (129,130). Οι EVs είναι γνωστές ότι μεσολαβούν σε ποικίλες βιολογικές αλληλουχίες σχετιζόμενες με καρκίνο, όπως η δραστηριοποίηση του σήματος Wnt και της δραστηριοποίησης σήματος της PI3K/Akt (129).

Η ινσουλίνη, ομοίως με άλλους αναπτυξιακούς παράγοντες, προκαλεί σηματοδότηση PI3K/Akt (131-133). Θετικά-PI3K/Akt CRC κύτταρα δρουν ξανά σε σηματοδότηση PI3K/Akt παράγοντας EVs οι οποίες, με τη σειρά τους, ενισχύουν το σήμα πολλαπλασιασμού σε άλλα CRC κύτταρα στο στενό περιβάλλον. Το βαθύτερο στη διαδικασία πολλαπλασιασμού των EVs φτάνει, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα για τον όγκο, όπως σε αυτές τις περιοχές η προσφορά των θρεπτικών/αναπτυξιακών παραγόντων θα έχει γίνει πιθανώς απίθανη. Έτσι, οι EVs ενισχύουν το σήμα πολλαπλασιασμού και τη διαδικασία με στόχο την ανάπτυξη καρκίνου (134).

*IGF και ο υποδοχέας της.* Η IGF είναι μια ορμόνη που διαδραματίζει το ρόλο ως διαμεσολαβητή της αναπτυξιακής ορμόνης (GH)- διεγερμένης σωματικής ανάπτυξης, τόσο καλά όσο ο διαμεσολαβητής των ανεξάρτητων ανταποκρίσεων σε αναβολικό της GH σε έναν αριθμό κυττάρων και ιστών, ενώ είναι επίσης συνδεδεμένη με τη μιτογένεση, κυτταρική επιβίωση και διαίρεση (135-142). Λεπτομερώς η IGF-I προκαλεί κυκλική ανάπτυξη κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση είτε πυροδοτώντας άλλους αναπτυξιακούς παράγοντες ή έχοντας διάδραση με μονοπάτια που έχουν έναν ορισμένο ρόλο σε καρκινογένεση και πρόκληση καρκίνου (142). Οι Ma και άλλοι δήλωσαν ότι υπάρχει μια αύξηση σε επίπεδα IGF-I σε ασθενείς με CRC (143), ενώ άλλες μελέτες έχουν υποστηρίξει την υπερέκφραση του IGF-R τόσο καλά (144-147). Σε αντιδιαστολή με αυτό, αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει υπερυψωμένο πλάσμα IGF-I και IGF-IR κάτω από αναμετάδοση σηματοδοτώντας σε έναν αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας παχέος εντέρου και μιας φτωχής επιβίωσης (148-152). Επιπλέον, οι Peters και άλλοι βρήκαν ότι η IGF-I ήταν στενά συνδεδεμένη στην έκφραση του πολλαπλασιαστικού δείκτη Ki-67 (153). Ο Ki-67 είναι μια πρωτεΐνη πυρήνα που

είναι δραστική μόνο σε διαιρούμενα κύτταρα και απουσία σε κύτταρα «κλειδωμένη» στη φάση G0. Αυτό είναι ένα λογικό αποτέλεσμα όταν λαμβάνοντας υπόψη ότι η IGF-I μπορεί να διεγείρει την έκφραση κυκλίνης D1, ενός μορίου που επιταχύνει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου από την G1 στη φάση S (154). Ωστόσο, δεν υπάρχει καμιά προγνωστική συνάφεια του Ki-67 στον CRC, ανεξάρτητα του σταδίου της πάθησης (155,156). Διαμέσου μιας αντίστροφης γραμμής σκέψης, η οκτρεοτίδη, ένα μόριο που μειώνει τη συγκέντρωση IGF-I έχει δείχτει να αραιώνει την αναπτυξιακή διαδρομή καρκινικών κυττάρων *in vivo* (157).

Μια οικογένεια έξι κυκλικών πρωτεϊνών κατέληξαν ότι ο αναπτυξιακός παράγοντας που βασίζεται στην ινσουλίνη δεσμεύοντας πρωτεΐνες (IGFBPs) έχει βρεθεί να επεμβαίνει με τη δράση της IGF. Έτσι, η εμπλοκή τους στον CRC πρέπει να ερευνηθεί, τόσο καλά. Δρουν είτε ως όγκοι κατάπνιξης περιορίζοντας τη δραστηριότητα των IGFs (158) είτε αναστέλλοντας της ανάπτυξης καρκίνου διαμέσου ανεξάρτητων μηχανισμών της IGF (159). Υψηλά επίπεδα πλάσματος IGFBP2 έχουν βρεθεί από τους Liou και άλλους να είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένα με μια μειωμένη ολική επιβίωση (OS) των ασθενών με CRC (160). Σε αντίθεση, η IGFBP3 έχει δείχτει να είναι αντιστρόφως συνδεδεμένη με τον CRC, όπως τα επίπεδα πλάσματός της βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε εκείνους τους ασθενείς (143). Αξιοσημείωτα, η IGFBP-3 μπορεί είτε να εξασθενήσει ή να ενισχύσει τη βιολογική δράση της IGF-I διαμέσου απευθείας δουλειάς στην IGF-I ή αντιστρόφως στην IGF-R (161).

Σε μια διαπεραστική μελέτη σώματος στρατού σε 210 ασθενείς με CRC, η έκφραση της IGF-I δείχτηκε να είναι στενά συνδεδεμένη με μέγεθος όγκου και το βάθος της εισβολής. Ωστόσο, δηλώθηκε ότι μια μετατόπιση της έρευνας προς την αναλογία IGF-I/IGFBP3 έχει εγγύηση, όπως αυτή καλύτερα περιγράφει τις βιολογικές επιδράσεις της IGF-I (152). Ένας φωλιασμένος έλεγχος περίπτωσης σε μελέτη σε άντρες στην Ιατρική Μελέτη Υγείας δήλωσε έναν αυξημένο κίνδυνο του CRC σε θέματα με υψηλά επίπεδα IGF-I. Ο κίνδυνος μειώθηκε όταν υψηλά επίπεδα IGFBP-3 μετρήθηκαν (143). Μια μελέτη 460 ασθενών έφερε σε πέρας περισσότερη μελέτη της σύνδεσης της αναλογίας μεταξύ των IGF-I και IGF-I/IGFBP3 με πολύποδα αδενώματα παχέος εντέρου. Μια στατιστικά σημαντική θετική σύνδεση βρέθηκε, με μεγαλύτερες πιθανότητες αναλογίας όταν η ομάδα περιστασης περιορίστηκε σε αυξημένα αδενώματα. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει μια πιθανή διέγερση μη-αναπτυγμένων αδενωμάτων προς αναπτυγμένα αδενώματα (112).

Στενότερη προσοχή πρέπει να εστιάσει στον IGF-R, όπως έχει δηλωθεί ότι αυτή συνεισφέρει σε αντίσταση σε κυτταροτοξικά (162), ακτινοβολία (163) και θεραπείες με στόχο (164-166). Πράγματι, η φίμωση του υποδοχέα αυξάνει την υπερκυτταρική συγκέντρωση φαρμάκου (όπως η οξαλιπλατίνη και η βινκριστίνη), μια επίδραση μετρήθηκε μέσω μονοπατιού PI3K/Akt (167). Μια προοδευτική αύξηση σε έκφραση *IGF-IR* συμβαίνει σε φυσιολογική βλεννογόνο παχέος εντέρου, ενώ μεταφράζει σε αδενώματα, τόσο καλά όσο η μετάφραση από αδενωματικό σε καρκινωματικό ιστό (147). Οι Peters και άλλοι συμφώνησαν ότι υπάρχει μια δυνατή έκφραση υποδοχέα της IGF-I σε >99% όλων των κυτταρικών γραμμών CRC των πειραμάτων τους (153).

Ακολουθώντας τη δραστηριότητά της, η IGF-R προκαλεί ποικίλους υπερκυτταρικούς μηχανισμούς, όπως φαίνεται στο Fig. 2. Αυτή προκαλεί τη μεταγραφή των ενδοθήλιων αγγείων αναπτυξιακού παράγοντα γονιδίου (VEGF) (168,169), αναβαθμίζει την πρωτεΐνη την αντίθετη στην απόπτωση, Bcl-xL (170) και αναστέλλει τη δράση της β-κατενίνης (διαμέσου δραστηριότητας PI3K/Akt) (171). Από μια άλλη προοπτική, οι Nahor και άλλοι δήλωσαν ότι τα γονίδια κατάπνιξης του όγκου p63 και p73 αναστέλλουν τον υποκινητή IGF-IR, μειώνοντας τα ενδογενή επίπεδα IGF-IR σε έναν τρόπο εξαρτημένο από τη δόση. Διαμέσου αυτού του μηχανισμού, είχε ως προϋπόθεση ότι ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό καρκίνου παχέος εντέρου (172).

Οι δραστηριότητες πριν την ανάπτυξη του όγκου του IGF-IR είναι μόνο διαμεσολαβημένες διαμέσου των πρώιμων του κατάντη επιδραστών: Υποδοχέας ινσουλίνης υποστρώματος I (IRS-1) και 2 (IRS-2) (173,174). Η έκφραση IRS-1 εμφανίζεται να είναι εμφανώς συνδεδεμένη με τη διαίρεση του CRC. Ωστόσο, ίσως είναι υπερρυθμισμένη τόσο σε πρώιμους όσο και μεταστατικούς CRC σε ανθρώπους, ένα εύρημα που δεν είχε παρατηρηθεί σε φυσιολογικό επιθήλια παχέος εντέρου (175). Έχει επιπλέον υποστηριχτεί ότι η υπερρύθμιση του IRS-1 μπορεί να συμβεί ευθέως από ανδρογόνα (64). Ο IRS-2 mRNA και η έκφραση πρωτεΐνης έχουν μια θετική σύνδεση με τη μεταφορά από φυσιολογικά επιθήλια παχέος εντέρου σε αδένωμα και αδenoκαρκίνωμα. Επιπλέον, η υπερέκφραση του IRS-2 προκαλεί την ικανότητα για εισβολή των κυττάρων CRC. Αυτή δραστηριοποιεί το ογκογενές μονοπάτι PI3K/Akt και στον ίδιο χρόνο μειώνει την κυτταρική προσκόλληση (176). Τελικά, οι πολυμορφισμοί IRS-1 και IRS-2 έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με τον κίνδυνο ανάπτυξης CRC σε έναν ευθύ τρόπο (177).

Τα παραπάνω αναφερόμενα ευρήματα επιπλέον υποστηρίζονται από τη δράση της NT157 σε ποντικίσια και ανθρώπινα κύτταρα CRC. Η NT157 είναι ένα μόριο που, διαμέσου δουλειάς σε αλλοστερική θέση του IGF-IR αυτή προκαλεί μια αλλαγή άνεσης. Ως αποτέλεσμα, ο υποδοχέας είναι διαχωρισμένος από τις πρωτεΐνες IRS-1 και IRS-2. Συνεπώς, ο IGF-IR ισχυρότερα αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη προσαρμογέα Shc, οδηγώντας σε μια ενισχυμένη δραστηριότητα υπερκυτταρικής κινάσης με ρυθμίσεις σήματος (ERK). Πράγματι, πειράματα έχουν συμφωνήσει ότι η NT157 δρα στην ERK1/2, δίχως να δρα η Akt (178).

*Βιταμίνη D.* Η βιταμίνη D ρυθμίζει κυτταρικές λειτουργίες, όπως η διαίρεση και ο πολλαπλασιασμός σε φυσιολογικούς και κακοήθεις ιστούς. Επίσης ρυθμίζει κυτταρική προσκόλληση σε κύτταρα όγκου και παρακινεί αγγειογένεση όγκου, εισβολή και μετάσταση σε όλο το μήκος με μειωμένη καταστροφή οξειδωσης DNA (179). Η έλλειψη βιταμίνης D έχει συνδεθεί με ποικίλους τύπους καρκίνου (180,181).

Η βιταμίνη D πρώτα προσέλκυσε επιστημονική προσοχή μετά από μια σύνδεση εισβολής που παρατηρήθηκε μεταξύ έκθεσης σε ηλιακή UV-B και επίπτωση CRC και στα δύο είδη (182). Όπως έχει καλά δημοσιευτεί η ακτινοβολία UV-B είναι σημαντική για την παραγωγή της βιταμίνης D<sub>3</sub>, η οποία μετά από δύο βήματα μετατρέπεται 1,25-(OH)<sub>2</sub> σε βιταμίνη D (καλσιτριόλη), το πιο δραστικό συνθετικό (183,184).

Η μελέτη των Boscoe και Schymura σε 3.1 εκατομμύρια άτομα από το βόρειο μέρος των ΗΠΑ υποστήριξαν ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να προκαλέσουν την πρόοδο του CRC, παρόλο που καμιά σύνδεση δεν έχει βρεθεί με την επίθεση της πάθησης. Ο σκοπός τους βασίστηκε από μια μεγαλύτερη διαδρομή θανάτου που συνέβη κατά τη διάρκεια χειμερινών μηνών (όταν τα επίπεδα βιταμίνης D είναι εμφανώς μειωμένα) (182). Οι Feskanich και άλλοι βρήκαν μια αντίστροφη σύνδεση μεταξύ 25-OH-βιταμίνης D και CRC σε παρατήρηση στο γυναικείο πληθυσμό, παρόλο που μόνο σε περιοχές όπου υψηλά επίπεδα UV-B είναι διαθέσιμα (185). Στην πραγματικότητα, επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D >20 ng/ml έχει υποστηριχτεί να προβάλλει προστασία έναντι του CRC (186). Αν τα επίπεδα της 25-OH-βιταμίνης D είναι >82 ng/ml, τότε είναι δηλωμένο ότι η επίπτωση καρκίνου είναι μειωμένη κατά 50% (187). Ωστόσο, καμιά σύνδεση δεν έχει βρεθεί μεταξύ της 1,25-OH<sub>2</sub>-βιταμίνης D και CRC (185),

ένα εύρημα αμφισβητώντας τα αποτελέσματα των δύο προηγούμενων μελετών (188,189).

Η καλσιτριόλη έχει βρεθεί να μειώνει ογκογένεση σε αρουραίους (190,191) και πολλαπλασιασμός τόσο σε φυσιολογικό όσο και προ κακοήθους ανθρώπινου εντερικού επιθηλιώματος (192), τόσο καλά όσο σε ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές παχέος εντέρου ενώ διεγείρει τη διαίρεσή τους (193-196). Οι Vandewalle και άλλοι είχαν ως σκοπό ότι μια αυξημένη έκφραση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) ίσως οδηγήσουν σε κυτταρική διαφοροποίηση και αναπτυξιακή αναστολή είτε διαμέσου καλσιτριόλης ή διαμέσου αναλόγων που δεν είναι ασβεστίου (195). Οι μηχανισμοί πίσω από τους οποίους ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης D απέναντι στον CRC είναι ποικίλοι και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε γονιδιωματικούς και μη-γονιδιωματικούς μηχανισμούς, όπως συζητούνται παρακάτω.

*Γονιδιωματικοί μηχανισμοί.* Οι γονιδιωματικοί μηχανισμοί είναι διαμεσολαβημένοι διαμέσου του VDR όπως δείχνεται στο Fig. 3. Ακολουθώντας τη δουλειά της 1,25-OH<sub>2</sub>-βιταμίνης D στον υποδοχέα, το σύμπλοκο είναι διμερισμένο με έναν άλλο υποδοχέα, ο ρετινοειδής υποδοχέας X (RXR). Οι ετεροδομερείς στόχοι του σε ειδικές περιοχές γονιδίου ονομάζονται *απαντητικά στοιχεία βιταμίνης D (VDREs)* (197). Ως αποτέλεσμα, αρκετά miRNAs επηρεάζονται διαμέσου υπο- και υπερ- ρύθμισης. Αυτά τα miRNAs έχουν επιλεχθεί για την κατάπνιξη ογκογονιδίων ή ενδυνάμωση της έκφρασης των γονιδίων κατάπνιξης όγκου. Για παράδειγμα, η βιταμίνη D μπορεί να προκαλέσει τον υποκινητή της miR-627. Αυτό το γονίδιο έχει αντιστρόφως συνδεθεί με τον CRC, όπως η μειωμένη του έκφραση (μια συνέπεια μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D) έχει βρεθεί ότι προκαλεί καρκίνο (198).

Περαιτέρω δράση της βιταμίνης D σε ανθρώπινα κύτταρα όγκου παχέος εντέρου οδηγεί σε υπερρύθμιση του πιθανού αντι-αγγειακού παράγοντα θρομβοσπονδίνη 1 (199). Η υπερρύθμιση της μεταγραφής των Wnt-ανασταλτών, τα γονίδια *DICKKOPF-1* και *DICKKOPF-4*, έχει επίσης συνδεθεί με τη δράση της καλσιτριόλης (200). Υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν ότι η καλσιτριόλη ρυθμίζει την απόπτωση τόσο καλά (201). Ακολουθώντας θεραπεία κυτταρικών γραμμών παχέος εντέρου με 1,25-OH-βιταμίνη D, βρέθηκε ότι η απόπτωση πυροδοτήθηκε διαμέσου μυστικής πρωτεΐνης οξειδωσης και πλούσιας σε προκαλούμενη από κυστεΐνη (SPARC) σύνθεση VDR (202). Σε άλλη κυτταρική

γραμμή, θεραπεία με καλσιτριόλη προκάλεσε την έκφραση mRNA της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης, της G0S2 (G0/G1 διακόπτη γονιδίου) (203). Επιπλέον, οι WAF1 και KIP1 βρέθηκε να είναι υπερρυθμισμένο, οδηγώντας σε κυτταρικό κύκλο σύλληψης στη φάση G1 (201,204,205).

Άλλες μελέτες έχουν δηλώσει τις επιδράσεις της καλσιτριόλης στην ανάπτυξη όγκου. Διαμέσου της πρόκλησης ανασταλτών κινάσης εξαρτημένης από την κυκλίνη, όπως οι p21,p27 και κυστατίνη D και η αναστολή των προ-πολλαπλασιαστικών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων *c-myc* και *κυκλίνης DJ*, σταματά η ανάπτυξη όγκου (198). NF-κB είναι μια άλλη οικογένεια γονιδίων-στόχων (θεμελιώδη για την επιβίωση κυτάρου από καρκίνο) η οποία είναι υπορυθμισμένη από τη βιταμίνη D (206). Τελικά, η μείωση των κυτταρικών γραμμών καρκίνου παχέος εντέρου έχει προταθεί ακολουθώντας τη μειωμένη έκφραση του υποδοχέα είδους διοδίων (TLR)2 και 4 σε ανθρώπινους μονοκύτταρα.

*Μη γονιδιωματικοί μηχανισμοί.* Εκτός από τη γονιδιωματική δράση διαμέσου του πυρηνικού υποδοχέα, η καλσιτριόλη μπορεί να δεσμεύσει σε μεμβράνη υποδοχέων σε σωστούς ιστούς (συμπεριλαμβανομένων εντερικών), οδηγώντας σε μη-γονιδιωματικές, μη-πυρηνικές δράσεις (208-211). Έχει αποδειχτεί καλά ότι στον CRC, η μετάλλαξη APC είναι κατά μάκρος μία από τις πιο κοινές, επιτρέποντας ποικίλα κατάντη προ-ογκογενικά μονοπάτια σε ανοδική μετατόπιση. Ένα από αυτά τα μονοπάτια είναι το μονοπάτι Wnt, όπου η β-κατενίνη δρα ως ένας μεταγραφικός συρρυθμιστής, συνεργαζόμενη με μεταγραφικούς παράγοντες της οικογένειας του παράγοντα T-κυτάρου (TCF) να καθορίζει τη γονιδιακή έκφραση (212,213). Οι Pendas-Franco και άλλοι περιέγραψαν την προστατευτική δράση της καλσιτριόλης σε καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου, αναφερόμενοι στο ότι προκαλεί VDR να δεσμεύσει με β-κατενίνη και την αναχαιτίζει με αναδιάταξη στον πυρήνα και προκαλώντας την έκφραση προ-καρκινογόνων γονιδίων (200). Επιπλέον, οι συσχετιζόμενες με τη βιταμίνη D ενώσεις έχουν βρεθεί να προκαλούν την παραγωγή IGFBP-5. Αυτά τα μόρια δεσμεύουν τόσο IGF-1 όσο και IGF-2, καταπνίγοντας τη διεγερτική επίδραση αυτών των μορίων (214).

Επιπλέον, η βιταμίνη D δείχνει να είναι ικανή να αναπρογραμματίσει τις συνδεδεμένες με όγκο μακροφαγίες (TAMs) σε έναν τρόπο που σταματά τις δράσεις που προκαλούν όγκο (215), πιθανώς αναστέλλοντας τη δραστηριότητα

της STAT1. Ως αποτέλεσμα, δεν υπάρχει παραγωγή ιντερλευκίνης (IL)-1 από το τελευταίο, αποδίδοντας τα καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου τα ευαίσθητα στην απόπτωση διαμέσου του μονοπατιού TRAIL (216). Παράλληλα, λόγω της έλλειψης έκφρασης της *IL-1β*, το μονοπάτι Wnt είναι απενεργοποιημένο (215).

Επιπλέον παρατηρήσεις μιας στιχομυθίας μεταξύ βιταμίνης D και TGF-β1/SMAD1 σηματοδοτώντας στην ανάπτυξη αναστολής σε καρκίνο παχέος εντέρου σε άνθρωπο-διαιρούμενα κύτταρα έχει δείξει ότι αυτή η διάδραση σταματά την ανάπτυξη όγκου μπλοκάροντας την έκφραση πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου και αναστέλλοντας τη δράση κυκλινών D1, D2, D3 και E (217). Έχει επίσης βρεθεί να αναστέλλει μιτογόνα σήμανση Ras, τόσο καλά όσο ο επιδερμικός αναπτυξιακός παράγοντας (EGF) (218-220). Επιπλέον, οι Ben-Shoshan και άλλοι εξέθεσαν μια αναστολή του αγγειακού επιθήλιου αναπτυξιακού παράγοντα (VEGF) σε κυτταρικές γραμμές καρκίνου παχέος εντέρου από τη βιταμίνη D (221).

Τελευταίο, αλλά όχι τελικό, η σύνδεση βιταμίνης D με ασβέστιο πρέπει να εξεταστεί. Φαίνεται ότι εξάγουν μια συνεργιστική επίδραση στη μειούμενη επίδραση του CRC. Αυτό πρώτα περιγράφηκε στο μαθηματικό μοντέλο σε ποντίκια που ονομάστηκε Arcmin από τους Harris και Go (222) και αργότερα από τους Larre και άλλους που έλαβαν μια κλινική δοκιμή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη Nebraska. Συμπέραναν ότι παρόλο που το ασβέστιο μόνο του μείωσε την επίπτωση κάθε είδους καρκίνου κατά 44% όταν συμπέραναν ότι η μείωση έφτασε στο 77% από τη βιταμίνη D (223).

*Αναπτυξιακή ορμόνη (GH).* Η ανθρώπινη αναπτυξιακή ορμόνη (hGH) ή η σωματοτροπίνη, είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από σωματοτροπικά κύτταρα μαζί με τα πλευρικά φτερά της πρόσθιας υπόφυσης. Μετά την είσοδο της κυκλοφορίας του αίματος φτάνει σε όργανα-στόχους (ονομαστικά το συκώτι, οι μύες, τα κόκκαλα και ο λιπώδης ιστός) δεσμεύοντας στον υποδοχέα του [υποδοχέας αναπτυξιακής ορμόνης (GHR)] και έτσι προκαλώντας τις αναβολικές ιδιότητές του διαμέσου της δραστηριότητας της μιτογόνας δρώσας πρωτεΐνης κινάσης των (MAPK)/ERK και JAK/STAT μονοπατιών (224,225). Έχει αποδειχτεί καλά ότι η GH παίζει έναν ρόλο-κλειδί σε ανάπτυξη γεωγραφικού μήκους κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, ενώ «κυριεύει» ποικίλες σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες κατά τη διάρκεια της ζωής (προκαλώντας λιπόλυση, πρωτεϊνική σύνθεση και γλυκονεογένεση, ενώ

μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης από το συκώτι) (226). Αξιοσημείωτα, η δράση της GH είναι ελαφρώς περισσότερο σοφή. Εκτός από την ευθεία δράση της, μια αντίστροφη διαμέσου της παραγωγής της IGF-I που επίσης λαμβάνει μέρος, αναπαρουσιάζοντας ένα σημαντικό μέρος της φυσιολογίας της GH. Στην πραγματικότητα, ένα πιθανό διεγερτικό της παραγωγής της IGF-I είναι βέβαια η GH. Επιπλέον, οι ιστοί που παράγουν την IGF-I (το συκώτι 75% και οι περιφερειακοί ιστοί) είναι πράγματι τα όργανα-στόχοι της GH (227). Ωστόσο, έχει αποδειχτεί ότι η GH δεν έχει μόνο υποστεί σύνθεση στην υπόφυση, αλλά επίσης σε ποικίλους άλλους ιστούς, όπως το μεγάλο έντερο, ο προστάτης και ο θώρακας (228,229). Σε αυτή την περίπτωση ωστόσο, η GH προκαλεί έλλειψη στο ενδοκρινές δυναμικό και η δράση της είναι κυρίως περιορισμένη σε έναν αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο (230).

Λόγω αυτών των πολλαπλασιαστικών ιδιοτήτων, η GH έχει προσελκύσει αξιόλογη προσοχή για το καρκινογόνο δυναμικό της. Στην πραγματικότητα, ποικίλες μελέτες έχουν δηλώσει ότι η GH πράγματι είναι ικανή να δημιουργήσει ένα ευνοϊκό περιβάλλον για κύτταρα όγκου. Λεπτομερώς, η υπερέκφραση της GH συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών (231), ενώ η υπορρυθμισή της είναι συνδεδεμένη με το καρκινοπροστατευτικό στάδιο. Όπως για τον κίνδυνο CRC το ίδιο, η GH έχει αποδειχτεί να δρα ως ένας υποκινητής όγκου σε ιστό παχέος εντέρου καταπνίγοντας την *p53* (232), *ομόλογα τενσίν και φωσφατάσης (PTEN)* και *APC* (8), ενώ έχει επίσης αποδειχτεί ότι καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου υπερεκφράζουν τον GHR (232). Στην πραγματικότητα, υπορρυθμισμένη GH έχει εκτεθεί να αυξάνει τη φωσφορυλίωση της ERK και να μειώσει την έκφραση της APC (232). Είναι γνωστό ότι μια μειωμένη έκφραση APC προκαλεί τη συσσώρευση πυρήνα της β-κατενίνης, η οποία αντιστρόφως αυξάνει τη σηματοδότηση Wnt διαμέσου της δραστηριότητας των προ-πολλαπλασιαστικών γονιδίων (233,234). Έτσι, παρόλο που είναι δύσκολο να εκτιμήσουμε την ακριβή συγκέντρωση για κάθε δοσμένη ηλικία παραπάνω στην οποία η GH έχει ως στάση τις καρκινογόνες επιδράσεις της σε κύτταρα παχέος εντέρου, υπάρχει αρκετή απόδειξη που υποστηρίζει ότι η ικανότητα της GH να αλλάζει το μικροπεριβάλλον των κυττάρων όγκου μπορεί να έχει μια συνεργιστική επίδραση με άλλους παράγοντες κινδύνου για CRC (όπως η εντερική δυσβίωση, κάπνισμα κλπ.), μετατοπίζοντας την ισορροπία προς επιβίωση και πολλαπλασιασμό όγκου (235).

#### 4. Συμπεράσματα



Μετά από 30 χρόνια έντονης έρευνας στον CRC και τη βιολογική συμπεριφορά του, μόνο λίγα γεγονότα έχει αντέξει τον έλεγχο του χρόνου, όλες αποκαλύπτοντας την τρομερή πολυπλοκότητα και διαιρετότητα αυτής της οντότητας. Στην πραγματικότητα, αυτή είναι η περίπτωση για τη σύνδεση μεταξύ CRC και αναβολικών ουσιών. Καθοδηγούμενο από επιδημιολογικές παρατηρήσεις και στα δύο φύλα, ένα χρονικό πρότυπο της επίθεσης του CRC έχει βρεθεί. Ωστόσο, μελέτες τόσο μακριές έχουν αποτύχει να φτάσουν σε ένα συμπέρασμα εξαρτώμενο από την ευθεία επικοινωνία μεταξύ ανδρογόνων και του κινδύνου ανάπτυξης CRC, έτσι κάποιες μελέτες έχουν υποδείξει μια αρνητική επίδραση, ενώ άλλοι έχουν επισημάνει μια ουδέτερη ή ακόμα και μια προστατευτική (Πίνακας Ι). Στην περίπτωση των ανδρογόνων, ο υποδοχέας ανδρογόνου (ο πρώιμος διαμεσολαβητής της δράσης τους) έχει αποδειχθεί ότι αλλοιώνεται σε CRC σε αντίθεση με τα υγιή άτομα. Επιπλέον, αναβολικές ουσίες είναι επίσης στη διάθεση να διερευνηθούν δοσμένης της παρουσίας αυτών των ουσιών σε ασθενείς με CRC (ονομαστικά IGF-I). Ωστόσο, κανένας ευθύς ή καλά μελετημένος αντίστροφος τρόπος δράσης στην παθογένεση CRC δεν έχει βρεθεί και στις δύο τάξεις. Έτσι, περισσότερες μελέτες χρειάζονται που θα εστιάζουν τόσο στα επιδημιολογικά δεδομένα (που θα προσπαθήσουν να επενδύσουν αναφορικά με τη χρήση αναβολικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων ανδρογόνων, αλλοίωση στατιστικών CRC) και η διεκρίνιση των μοριακών μονοπατιών που εμπλέκονται στον CRC, κατά παραγγελία του να επιτρέπει την εξαγωγή στέρεων συμπερασμάτων. Επιπροσθέτως, ως παρελθοντική καθημερινή έκθεση ζωής σε καταστροφικά χημικά μπορούσε να επηρεάζει παραδοσιακούς παράγοντες κλινικού κινδύνου και δρουν συνεργιστικά, τα πρότυπα ζωής και οι καταναλωτικές τάσεις θα έπρεπε επίσης να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογούν τον CRC.

## **Γνώσεις**

Δεν απαιτούνται.

## **Χρηματοδότηση**

Καμιά χρηματοδότηση δεν παραλήφθηκε.

## **Διαθεσιμότητα δεδομένων και υλικών**

Δεν απαιτούνται.

## **Συνεισφορές εκδοτών**

Η IT συνέλαβε και σχεδίασε τη μελέτη. Οι TK και TKN διερεύνησαν τη βιβλιογραφία, παρουσίασαν την ανάλυση δεδομένων και ετοίμασαν το χειρόγραφο. Οι DAS, CT και AT έφτιαξαν ουσιώδεις συνεισφορές στο προτσές της μελέτης και αναθεώρησαν κριτικά το άρθρο για σημαντικό περιεχόμενο διανόησης. Οι MS, JS, TMS έκαναν ουσιώδεις συνεισφορές στο σχεδιασμό της μελέτης και κριτικά αναθεώρησαν το άρθρο για σημαντικό περιεχόμενο διανόησης. Όλοι οι εκδότες έχουν διαβάσει και αποδεχτεί το τελικό χειρόγραφο.

## **Ηθική αποδοχή και συγκατάθεση συμμετοχής**

Δεν απαιτούνται.

## **Συγκατάθεση ασθενούς για δημοσίευση**

Δεν απαιτείται.

## **Ερευνητικά ενδιαφέροντα**

Ο DAS είναι ο Επικεφαλής Εκδότης για το ταξίδι, αλλά δεν είχαν καμία προσωπική εμπλοκή στη διαδικασία ανασκόπησης, ή κάποια επίδραση σε στόχους επιδίκασης της τελικής απόφασης, για αυτό το άρθρο. Οι άλλοι εκδότες δηλώνουν ότι δεν έχουν κανένα ερευνητικό ενδιαφέρον.

## **Αναφορές**

1. Roshan MH, Tambo A and Pace NP: The role of testosterone in colorectal carcinoma: Pathomechanisms and open questions. EPMA J 7: 22, 2016.
2. Amos-Landgraf JM, Heijmans J, Wielenga MC, Dunkin E, Krentz KJ, Clipson L, Ederveen AG, Groothuis PG, Mosselman S, Muncan V, et al.: Sex disparity in colonic adenomagenesis involves promotion by male hormones, not protection by female hormones. Proc Natl Acad Sci USA 111: 16514-16519, 2014.
3. Docea AO, Goumenou M, Calina D, Arsene AL, Dragoi CM, Gofita E, Pisoschi CG, Zlatian O, Stivaktakis PD, Nikolouzakis TK, et al.: Adverse and hormetic effects in rats exposed for 12 months to low dose mixture of 13 chemicals: RLRS part III. Toxicol Lett 310: 70-91, 2019.
4. Tsatsakis AM, Docea AO, Calina D, Buga AM, Zlatian O, Gutnikov S, Kostoff RN and Aschner M: Hormetic Neurobehavioral effects of low dose toxic chemical mixtures in real-life risk simulation (RLRS) in rats. Food Chem Toxicol 125: 141-149, 2019.

5. Tsatsakis AM, Kouretas D, Tzatzarakis MN, Stivaktakis P, Tsarouhas K, Golokhvast KS, Rakitskii VN, Tutelyan VA, Hernandez AF, Rezaee R, et al.: Simulating real-life exposures to uncover possible risks to human health: A proposed consensus for a novel methodological approach. *Hum Exp Toxicol* 36: 554-564, 2017.
6. Fearon ER and Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767, 1990.
7. Kinzler KW and Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87: 159-170, 1996.
8. Vogelstein B and Kinzler KW: Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10: 789-799, 2004.
9. Nikolouzakis TK, Vassilopoulou L, Fragkiadaki P, Mariolis Sapsakos T, Papadakis GZ, Spandidos DA, Tsatsakis AM and Tsiaoussis J: Improving diagnosis, prognosis and prediction by using biomarkers in CRC patients (Review). *Oncol Rep* 39: 2455-2472, 2018.
10. Terzic J, Grivennikov S, Karin E and Karin M: Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 138: 2101-2114.e5, 2010.
11. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF and Karin M: IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 118: 285-296, 2004.
12. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapuraru S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, et al.: IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 15: 103-113, 2009.
13. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, et al.: Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350: 991-1004, 2004.
14. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M, Spandidos DA, Tsatsakis A, Razgonova MP and new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol Med Rep* 20: 3701-3708, 2019.
15. Tsatsakis AM, Docea AO and Tsitsimpikou C: New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios: simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. *Food Chem Toxicol* 96: 174-176, 2016.
16. Potter JD and McMichael AJ: Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 71: 703-709, 1983.
17. McMichael AJ and Potter JD: Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: A review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 65: 1201-1207, 1980.
18. Young JL Jr, Asire AJ and Polalack ES (eds): SEER Program: Cancer incidence and morality in the United States: 1973-1976. US Department of Health, Education, and Welfare, NCI, p. 67, 1978.
19. Burbank F: Patterns in cancer mortality in the United States: 1950-1967. *Natl Cancer Inst Monogr* 71: 1-594, 1971.

20. Haenssel W and Correa P: Cancer of the colon and rectum and adenomatous polyps. A review of epidemiologic findings. *Cancer* 28: 14-24, 1971.
21. Howell MA: The association between colorectal cancer and breast cancer. *J Chronic Dis* 29: 243-261, 1976.
22. Izbicki JR, Wambach G, Hamilton SR, Harnisch E, Hogenschurz R, Izbicki W and Kusche J: Androgen receptors in experimentally induced colon carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 112: 39-46, 1986.
23. Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Apalaki P, Kalliantasi K, Sapsakos TM, Spandidos DA, Tsatsakis A, Souglakos J and Tsiaoussis J: Effect of systemic treatment on the micronuclei frequency in the peripheral blood of patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 17: 2703-2712, 2019.
24. Qiu S, Jiang C and Zhou L: Physical activity and mortality in patients with colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prev*: April 5, 2019.
25. Gabrielsen JS, Najari BB, Alukal JP and Eisenberg ML: Trends in Testosterone Prescription and Public Health Concerns. *Urol Clin North Am* 43: 261-271, 2015.
26. Georgiadis N, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Vardavas A, Rezaee R, Germanakis I, Tsatsakis A, Stagos D and Kouretas D: Pesticides and cardiotoxicity. Where do we stand? *Toxicol Appl Pharmacol* 353: 1-14, 2018.
27. Margina D, Nitulescu G, Ungurianu A, Mensage R, Goumenou M, Sarigiannis DA, Aschner M, Spandidos DA, Renieri EA, Hernandez AF and Tsatsakis A: Overview of the effects of chemical mixtures with endocrine disrupting activity in the context of real life risk simulation (RLRS): an integrative approach (Review). *World Acad Sci J* (In press).
28. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, Rakitskii VN, Sidletskaya KA, Tsatsakis AM and Golokhvast KS: Impact evaluation of environment factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ Pollut* 235: 489-496, 2018.
29. Zafiroopoulos A, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Fragkiadaki P, Germanakis I, Tsardi M, Maragkakis G, Goutzourelas N, Vasilaki F, Kouretas D, et al.: Cardiotoxicity in rabbits after a low-level exposure to diazinon, propoxur, and chlorpyrifos. *Hum Exp Toxicol* 33: 1241-1252, 2014.
30. Tsatsakis A, Docea AO, Constantin C, Calina D, Zlatian O, Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Kalogeraki A, Liesivuori J, Tzanakakis G, et al.: Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels. *Toxicol Lett*: Sep 12, 2019 (Epub ahead of print).
31. Ozcagli E, Kara M, Kotil T, Fragkiadaki P, Tzatzarakis MN, Tsitsimpikou C, Stivaktakis PD, Tsoukalas D, Spandidos DA, Tsatsakis AM, et al.: Stanozolol administration combined with exercise leads to decreased telomerase activity possibly associated with liver aging. *Int J Mol Med* 42: 405-413, 2018.
32. Kadioglu E, Tacoy G, Ozcagli E, Okyay K, Akboga MK, Cengel A and Sardas S: The role of oxidative DNA damage and GSTM1, GSTT1 and hOGG1 gene polymorphisms in coronary artery disease risk. *Anatol J Cardiol* 16: 931-938, 2016.

33. Mc Clendon JE, Appleby D, Claudon DB, Donegan WL and De Cosse JJ: Colonic neoplasms: Tissue estrogen receptor and carcinoembryonic antigen. *Arch Surg* 112: 240-241, 1977.
34. Alford TC, Do HM, Geelhoed GW, Tsangaris NT and Lippman ME: Steroid hormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 43: 980-984, 1979.
35. Sica V, Contieri E, Nola E, Bova R, Papaleo G and Puca GA: Estrogen and progesterone binding proteins in human colorectal cancer. A preliminary characterization of estradiol receptor. *Tumori* 67: 307-314, 1981.
36. Odagiri E, Jibiki K, Demura R, Shinozaki H, Nakamura S, Demura H and Suzuki H: Steroid receptors and the distribution of IR-carcinoembryonic antigen in colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 27: 787-791, 1984.
37. Jacobson HL: Present status of steroid hormone receptor in large bowel cancer. *Prog Cancer Res Ther* 29: 367, 1984.
38. Izbicki JR, Schmitz R, Hoppen HO, Izbicki W and Troidl H: Effects of steroid hormone therapy on primarily xenotrans-planted human colorectal adenocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 345-350, 1984.
39. Wobbes T, Beex LVAM and Koenders AMJ: Estrogen and progestin receptors in colonic cancer? *Dis Colon Rectum* 27: 591-592, 1984.
40. Bucci L, Salfi R, Meraviglia F and Delric G: Hormonal receptors in colorectal cancers (abstract). *Second European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing* 8: 41-98, 1983.
41. Handelsman DJ, Androgen Physiology, Pharmacology and Abuse. In: *Endotext [Internet]*. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. (eds). MDText.com Inc., South Dartmouth, MA, 2000.
42. Hiort O, Holterhus PM and Nitsche EM: Physiology and pathophysiology of androgen action. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 12: 115-132, 1998.
43. Guyton AC and Hall JE: *Textbook of medical physiology*. 11<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2006.
44. Brenu EW, McNaughton L and Marshall-Gradisnik SM: Is there a potential immune dysfunction with anabolic androgenic steroid use?: A review. *Mini Rev Med Chem* 11: 438-445, 2011.
45. Tsarouhas K, Kioukia-Fougia N, Papalexis P, Tsatsakis A, Kouretas D, Bacopoulou F and Tsitsimpikou C: Use of nutritional supplements contaminated with banned doping substances by recreational adolescent athletes in Athens, Greece. *Food Chem Toxicol* 115: 447-450, 2018.
46. Tsitsimpikou C, Chrisostomou N, Papalexis P, Tsarouhas K, Tsatsakis A and Jamurtas A: The use of nutritional supplements among recreational athletes in Athens, Greece. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21: 377-384, 2011.
47. Vasilaki F, Tsitsimpikou C, Tsarouhas K, Germanakis I, Tzardi M, Kavvalakis M, Ozcagli E, Kouretas D and Tsatsakis AM: Cardiotoxicity in rabbits after long-term nandrolone decanoate administration. *Toxicol Lett* 241: 143-151, 2016.
48. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM Jr and Pope HG Jr: Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail* 3: 472-476, 2010.

49. Tsitsimpikou C, Tsarouhas K, Spandidos DA and Tsatsakis AM: Detection of stanozolol in the urine of athletes at a pg level: The possibility of passive exposure. *Biomed Rep* 5: 665-666, 2016.
50. Sattler FR, Jaque SV, Schroeder ET, Olson C, Dube MP, Martinez C, Briggs W, Horton R and Azen S: Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1268-1276, 1999.
51. Santos MA, Oliveira CV and Silva AS: Adverse cardiovascular effects from the use of anabolic-androgenic steroids as ergogenic resources. *Subst Use Misuse* 49: 1132-1137, 2014.
52. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei Cas A, Solito F, Ceda G, Reverberi C, Monica C, Pipitone S, et al.: Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med* 29: 679-687, 2008.
53. Gould DC and Petty R: The male menopause: does it exist? For: Some men need investigation and testosterone treatment. *West J Med* 173: 76-78, 2000.
54. Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E and Shahinian VB: Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 102: 1760-1770, 2010.
55. Izbicki JR, Schmitz R, Kamran D and Izbicki W: Androgens as promoters of colon carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* 6: 355-362, 1983.
56. Mehta RG, Fricks CM and Moon RC: Androgen receptors in chemically-induced colon carcinogenesis. *Cancer* 45 (Suppl): 1085-1089, 1980.
57. Moon RC and Fricks CM: Influence of gonadal hormones and age on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Cancer* 40 (Suppl): 2502-2508, 1977.
58. Hyde Z, Flicker L, McCaul KA, Almeida OP, Hankey GJ, Chubb SA and Yeap BB: Associations between testosterone levels and incident prostate, lung, and colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 1319-1329, 2012.
59. Orsted DD, Nordestgaard BG and Bojesen SE: Plasma testosterone in the general population, cancer prognosis and cancer risk: A prospective cohort study. *Ann Oncol* 25: 712-718, 2014.
60. Koliarakis I, Psaroulaki A, Nikolouzakis TK, Kokkinakis M, Sgantzios MN, Goulielmos G, Androutsopoulos VP, Tsatsakis A and Tsiaoussis J: Intestinal microbiota and colorectal cancer: a new aspect of research. *J BUON* 23: 1216-1234, 2018.
61. Alberg AJ, Gordon GB, Hoffman SC, Comstock GW and Helzlsouer KJ: Serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate and the subsequent risk of developing colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 517-521, 2000.
62. Anagnostopoulos V., Peditakis I., Alkahtani S. Alarifi SA. Schmidt EM, Lang F Gravanis A., Charalampopoulos I and Stourmaras C: Differential effects of dehydroepiandrosterone and testosterone in prostate and colon cancer cell apoptosis: The role of nerve growth factor (NGF) receptors. *Endocrinology* 154: 2446-2456, 2013.

63. Ferro P., Catalano MG, Raineri M, Reato G, dell' Eva R, Risio M, Foa R, Fortunati N and Pfeffer U: Somatic alterations of the androgen receptor CAG repeat in human colon cancer delineate a novel mutation pathway independent of microsatellite instability. *Cancer Genet Cytogenet* 123: 35-40, 2000.
64. Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M, Ma KN, Wolff RK, Potter JD, Caan BJ and Samowitz W: Associations between ERalpha, ERbeta, and AR genotypes and colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 2936-2942, 2005.
65. Hoque A, Albanes D, Lippman SM, Spitz MR, Taylor PR, Klein EA, Thompson IM, Goodman P, Stanford JL, Crowley JJ, et al.: Molecular epidemiologic studies within the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Cancer Causes Control* 12: 627-633, 2001.
66. Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, Longcope C, McKinlay JB and Kantoff PW: Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 162: 137-142, 1999.
67. Ding D, Xu L, Menon M, Reddy GP and Barrack ER: Effect of a short CAG (glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate* 58: 23-32, 2004.
68. Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landen M, Jansson M, Holm G, Bjorntrap and Eriksson E: Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor beta gene are associated with androgen levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2562-2568, 2001.
69. Rudolph A, Shi H, Forsti A, Hoffmeister M, Sainz J, Jansen L, Hemminki K, Brenner H and Chang-Claude J: Repeat polymorphisms in ESR2 and AR and colorectal cancer risk and prognosis: Results from a German population-based case-control study. *BMC Cancer* 14: 817, 2014.
70. Bonin A, Bellemain E, Bronken Eidesen P, Pompanon F, Brochmann C and Taberlet P: How to track and assess genotyping errors in population genetics studies. *Mol Ecol* 13: 3261-3273, 2004.
71. Pompanon F, Bonin A, Bellemain E and Taberlet P: Genotyping errors: Causes, consequences and solutions. *Nat Rev Genet* 6: 847-859, 2005.
72. Huang R, Wang G, Song Y, Wang F, Zhu B, Tang Q, Liu Z, Chen Y, Zhang Q, Muhammad S, et al.: Polymorphic CAG Repeat and Protein Expression of Androgen Receptor Gene in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther* 14: 1066-1074, 2015.
73. Chamberlain NL, Driver ED and Misfeld RL: The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 22: 3181-3186, 1994.
74. Choong CS, Kempainen JA, Zhou ZX and Wilson EM: Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol* 10: 1527-1535, 1996.
75. Ferro P, Catalano MG, Dell'Eva R, Fortunati N and Pfeffer U: The androgen receptor CAG repeat: A modifier of carcinogenesis? *Mol Cell Endocrinol* 193: 109-120, 2002.

76. Catalano MG, Pfeffer U, Raineri M, Ferro P, Curto A, Capuzzi P, Corno F, Berta L and Fortunati N: Altered expression of androgen-receptor isoforms in human colon-cancer tissues. *Int J Cancer* 86: 325-330, 2000.
77. Gu S, Papadopoulou N, Nasir O, Foller M, Alevizopoulos K, Lang F and Stournaras C: Activation of membrane androgen receptors in colon cancer inhibits the prosurvival signals Akt/bad in vitro and in vivo and blocks migration via vinculin/actin signaling. *Mol Med* 17: 48-58, 2011.
78. Gu S, Papadopoulou N, Gehring EM, Nasir O, Dimas K, Bhavsar SK, Foller M, Alevizopoulos K, Lang F and Stournaras C: Functional membrane androgen receptors in colon tumors trigger pro-apoptotic responses in vitro and reduce drastically tumor incidence in vivo. *Mol Cancer* 8: 114, 2009.
79. Chesire DR and Isnacs WB: Ligand-dependent inhibition of beta-catenin/TCF signaling by androgen receptor. *Oncogene* 21: 8453-8469, 2002.
80. Yoshioka T, Nishikawa Y, Ito R, Kawamata M, Doi Y, Yamamoto Y, Yoshida M, Omori Y, Kotanagi H, Masuko T, et al.: Significance of integrin  $\alpha\beta 5$  and erbB3 in enhanced cell migration and liver metastasis of colon carcinomas stimulated by hepatocyte-derived heregulin. *Cancer Sci* 101: 2011-2018, 2010.
81. Holgren C, Dougherty U, Edwin F, Cerasi D, Taylor I, Fichera A, Joseph L, Bissonnete M and Khare S: Sprouty-2 controls c-Met expression and metastatic potential of colon cancer cells: Sprouty/c-Met upregulation in human colonic adenocarcinomas, *Oncogene* 29: 5241-5253, 2010.
82. Huynh N, Liu KH, Baldwin GS and He H: P21-activated kinase 1 stimulates colon cancer cell growth and migration/invasion via ERK and AKT-dependent pathways. *Biochim Biophys Acta* 1803: 1106-1113, 2010.
83. Teyssier C, Ou CY, Khetchoumian K, Losson R and Stallcup MR: Transcriptional intermediary factor 1alpha mediates physical interaction and functional synergy between the coactivator-associated arginine methyltransferase 1 and glucocorticoid receptor-interacting protein 1 nuclear receptor coactivators. *Mol Endocrinol* 20: 1276-1286, 2006.
84. Chen D, Ma H, Hong H, Koh SS, Huang SM, Schurter BT, Aswad DW and Stallcup MR: Regulation of transcription by a protein methyltransferase. *Science* 284: 2174-2177, 1999.
85. Koh SS, Li H, Lee YH, Widelitz RB, Chuong CM and Stallcup MR: Synergistic coactivator function by coactivator-associated arginine methyltransferase (CARM) 1 and beta-catenin with two different classes of DNA-binding transcriptional activators. *J Biol Chem* 277: 26031-26035, 2002.
86. El Messaoudi S, Fabrizio E, Rodriguez C, Chuchana P, Fauquier L, Cheng D, Theillet C, Vandel L, Bedford MT and Sardet C: Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) is a positive regulator of the Cyclin E1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 13351-13356, 2006.
87. Kim YR, Lee BK, Park RY, Nguyen NT, Bae JA, Kwon DD and Jung C: Differential CARM1 expression in prostate and colorectal cancers. *BMC Cancer* 10: 197, 2010.
88. Ilboudo S, Fouche E, Rizzati V, Toe AM, Gamet-Payraastre L and Guissou PI: In vitro impact of five pesticides alone or in combination on human intestinal cell line Caco-2. *Toxicol Rep* 1: 474-489, 2014.



89. Carroll RE, Goodlad RA, Poole AJ, Tyner AL, Robey RB, Swanson SM and Unterman TG: Reduced susceptibility to azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation and colon cancer in growth hormone deficient rats. *Growth Horm IGF Res* 19: 447-456, 2009.
90. Chuang KH, Altuwaijri S, Li G, Lai JJ, Chu CY, Lai KP, Lin HY, Hsu JW, Keng P, Wu MC, et al.: Neutropenia with impaired host defense against microbial infection in mice lacking androgen receptor. *J Exp Med* 206: 1181-1199, 2009.
91. Marin P, Krotkiewski M and Bjorntrap P: Androgen treatment of middle-aged, obese men: Effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Med* 1: 329-336, 1992.
92. Lin JH and Giovannucci E: Sex hormones and colorectal cancer: What have we learned so far? *J Natl Cancer Inst* 102: 1746-1747, 2010.
93. Thevis M and Schanzer W: Synthetic anabolic agents: Steroids and nonsteroidal selective androgen receptor modulators. In: *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis. Handbook of Experimental Pharmacology*. Thieme D and Hemmersbach P (eds). Vol 195. Springer, Berlin, Heidelberg, pp99-126, 2010.
94. Joseph JF and Parr MK: Synthetic androgens as designer supplements. *Curr Neuropharmacol* 13: 89-100, 2015.
95. Watanabe S and Kobayashi Y: Exogenous hormones and human cancer. *Jpn J Clin Oncol* 23: 1-13, 1993.
96. Rosner F and Khan MT: Renal cell carcinoma following prolonged testosterone therapy. *Arch Intern Med* 152: 426, 429, 1992.
97. Martorana G, Concetti S, Manferrari F and Creti S: Anabolic steroid abuse and renal cell carcinoma. *J Urol* 162: 2089-2089, 1999.
98. Bryden AAG, Rothwell PJN and O'Reilly PH: Anabolic steroid abuse and renal-cell carcinoma. *Lancet* 346: 1306-1307, 1995.
99. Zahm SH and Fraumeni JF, Jr: The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 24: 504-514, 1997.
100. Nourbakhsh M, Golestani A, Zahrai M, Modarressi MH, Malekpour Z and Karami-Tehrani F: Androgens stimulate telomerase expression, activity and phosphorylation in ovarian adenocarcinoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 330: 10-16, 2010.
101. McKeown-Eyssen G: Epidemiology of colorectal cancer revisited: Are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 687-695, 1994.
102. Bronson FH and Matherne CM: Exposure to anabolic-androgenic steroids shortens life span of male mice. *Med Sci Sports Exerc* 29: 615-619, 1997.
103. Froehner M, Fischer R, Leike S, Hakenberg OW, Noack B and Wirth MP: Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with oral-turinabol: A case report. *Cancer* 86: 1571-1575, 1999.
104. Chacon A and Monga M: Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Geriatr Nephrol Urol* 9: 39-48, 1999.
105. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E and Raptis SA: Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 93(Suppl 1): S52-S59, 2011.

106. Giovannucci E and Michaud D: The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 132: 2208-2225, 2007.
107. Yang YX, Hennessy S and Lewis JD: Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 127: 1044-1050, 2004.
108. Larsson SC, Orsini N, Brismar K and Wolk A: Diabetes mellitus and risk of bladder cancer. A meta-analysis. *Diabetologia* 49: 2819-2823, 2006.
109. Flood A, Mai V, Pfeiffer R, Kahle L, Remaley AT, Lanza E and Schatzkin A: Elevated serum concentrations of insulin and glucose increase risk of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 133: 1423-1429, 2007.
110. Polednak AP: Comorbid diabetes mellitus and risk of death after diagnosis of colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Detect Prev* 30: 466-472, 2006.
111. Jullumstro E, Kollind M, Lydersen S and Edna TH: Diabetes mellitus and outcomes of colorectal cancer. *Acta Oncol* 48: 361-367, 2009.
112. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB and Rosen CJ: Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology* 129: 464-475, 2005.
113. LeRoith D, Baserga R, Helman L and Roberts CT Jr: Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med* 122: 54-59, 1995.
114. Sandhu MS, Dunger DB and Giovannucci EL: Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 972-980, 2002.
115. Siddle K: Signaling by insulin and IGF receptors: Supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol* 47: R1-R10, 2011.
116. Mosthaf L, Grako K, Dull TJ, Coussens L, Ulrich A and McClain DA: Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J* 9: 2409-2413, 1990.
117. Abbruzzese C, Diodoro MG, Sperduti I, Mileo AM, Pattaro G, De Salvo L, Cosimelli M, Perrotti N and Paggi MG: Detection of phosphorylated insulin receptor in colorectal adenoma and adenocarcinoma: Implications for prognosis and clinical outcome. *J Cell Physiol* 230: 562-567, 2015.
118. Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A and Vigneri R: Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 19: 3278-3288, 1999.
119. Kosaki A and Webster NJ: Effect of dexamethasone on their alternative splicing of the insulin receptor mRNA and insulin action in HepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 268: 21990-21996, 1993.
120. Heckl SM, Pellinghaus M, Kruger S, Bosselmann C, Wilhelm F, Behrens HM, Schreiber S and Rocken C: Epithelial insulin receptor expression-prognostic relevance in colorectal cancer. *Oncotarget* 9: 37497-37508, 2018.

121. Morcavallo A, Genua M, Palumbo A, Kletvikova E, Jiracek J, Brzozowski AM, Iozzo RV, Belfiore A and Morrione A: Insulin and insulin-like growth factor II differentially regulate endocytic sorting and stability of insulin receptor isoform A. *J Biol Chem* 287: 11422-11436, 2012.
122. Wang X, Haring MF, Rathjen T, Lockhart SM, Sorensen D, Ussar S, Rasmussen LM, Bertagnoli MM, Kahn CR and Rask-Madsen C: Insulin resistance in vascular endothelial cells promotes intestinal tumor formation. *Oncogene* 36: 4987-4996, 2017.
123. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G and Baron AD: Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 41: 1076-1083, 1992.
124. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G and Baron AD: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601-2610, 1996.
125. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, Christiansen E, Kober L, Nervil Kistorp C and Torp-Pedersen C: Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 50: 2611-2618, 2001.
126. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, Frame AA, Kluge MA, Held A, Dohadwala MM, Gokce N, et al.: Protein kinase C- $\beta$  contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. *Circulation* 127: 86-95, 2013.
127. Simpson RJ, Lim JW, Moritz RL and Mathivanan S: Exosomes: Proteomic insights and diagnostic potential. *Expert Rev Proteomics* 6: 267-283, 2009.
128. Gangoda L and Mathivanan S: Cortactin enhances exosome secretion without altering cargo. *J Cell Biol* 214: 129-131, 2016.
129. Gangoda L, Boukouris S, Liem M, Kalra H and Mathivanan S: Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: Are they protective or pathogenic? *Proteomics* 15: 260-271, 2015.
130. Silantjev AS, Falzone L, Libra M, Gurina OI, Kardashova KS, Nikolouzakakis TK, Nosyrev AE, Sutton CW, Mitsias PD and Tsatsakis A: Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells* 8: 8, 2019.
131. Taniguchi CM, Emanuelli B and Kahn CR: Critical nodes in signaling pathways: Insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7: 85-96, 2006.
132. Huang XF and Chen JZ: Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer. *Obes Rev* 10: 610-616, 2009.
133. Matsuzaki H, Daitoku H, Hatta M, Tanaka K and Fukamizu A: Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo) targets to proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11285-11290, 2003.
134. Liem M, Ang CS and Mathivanan S: Insulin Mediated Activation of PI3K/Akt Signaling Pathway Modifies the Proteomic Cargo of Extracellular Vesicles. *Proteomics* 17: 17, 2017.
135. Baserga R: The insulin-like growth factor I receptor: A key to tumor growth? *Cancer Res* 55: 249-252, 1995.

136. Parrizas M and LeRoith D: Insulin-like growth factor-I inhibition of apoptosis is associated with increased expression of the bcl-xL gene product. *Endocrinology* 138: 1355-1358, 1997.
137. Wang L, Ma W, Markovich R, Lee WL, and Wang PH: Insulin-like growth factor I modulates induction of apoptotic signaling in H9C2 cardiac muscle cells. *Endocrinology* 139: 1354-1360, 1998.
138. Remacle-Bonnet MM, Garrouste FL, Heller S, Andre F, Marvaldi JL and Pommier GJ: Insulin-like growth factor-I protects colon cancer cells from death factor-induced apoptosis by potentiating tumor necrosis factor alpha-induced mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappaB signaling pathways. *Cancer Res* 60: 2007-2017, 2000.
139. Liu B, Fang M, Lu Y, Mendelsohn J and Fan Z: Fibroblast growth factor and insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene* 20: 1913-1922, 2001.
140. Ryan PD and Goss PE: The emerging role of the insulin-like growth factor pathway as a therapeutic target in cancer. *Oncologist* 13: 16-24, 2008.
141. Pollak M: The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nat rev Cancer* 12: 159-169, 2012.
142. Islam MA, Hooiveld GJEJ, van den Berg JHJ, van der Velpen V, Mulk AJ, Rietjens IMCM and van Leeuwen FXR: Soy supplementation: Impact on gene expression in different tissues of ovariectomized rats and evaluation of the rat model to predict (post)menopausal health effect. *Toxicol Rep* 5: 1087-1097, 2018.
143. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH and Stampfer MJ: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 91: 620-625, 1999.
144. Lahm H, Suardet L, Laurent PL, Fischer JR, Ceyhan A, Givel JC and Odartchenko N: Growth regulation and co-stimulation of human colorectal cancer cell lines by insulin-like growth factor I, II and transforming growth factor alpha. *Br J Cancer* 65: 341-346, 1992.
145. Guo YS, Narayan S, Yallampali C and Singh P: Characterization of insulin-like growth factor I receptors in human colon cancer. *Gastroenterology* 102: 1101-1108, 1992.
146. Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 44: 704-708, 1999.
147. Hakam A, Yeatman TJ, Lu L, Mora L, Marcet G, Nicosia SV, Karl RC and Coppola D: Expression of insulin-like growth factor-I receptor in human colorectal cancer. *Hum Pathol* 30: 1128-1133, 1999.
148. Lee J, Jain A, Kim P, Lee T, Kuller A, Princen F, In-GuDo, Kim SH, Park JO, Park YS, et al.: Activated cMET and IGFIR-driven PI3K signaling predicts poor survival in colorectal cancers independent of KRAS mutational status. *PLoS One* 9: e103551, 2014.
149. Soubry A, Ilyasova D, Sedjo R, Wang F, Byers T, Rosen C, Yashin A, Ukraintseva S, Haffner S and D'Agostino R Jr: Increase in circulating levels of

- IGF-1 and IGF-1/IGFBP3 molar ratio over a decade is associated with colorectal adenomatous polyps. *Int J Cancer* 131: 512-517, 2012.
150. Ollberding NJ, Cheng I, Wilkens LR, Henderson BE, Pollak MN, Kolonel LN and Le Marchand L: Genetic variants, pre-diagnostic circulating levels of insulin-like growth factors, insulin, and glucose and the risk of colorectal cancer. The Multiethnic Cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 810-820, 2012.
  151. Giovannucci E: Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: A review of the evidence. *J Nutr* 131 (Suppl): 3109S-3120S, 2001.
  152. Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, Kinugasa T, Romeo K, Yoshida T, Ryu Y, Gotanda Y, Kage M and Shirouzu K: Expression of IGF-I and IGF-IR and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer. *Anticancer Res* 31: 2541-2545, 2011.
  153. Peters G, Gongoll S, Langner C, Mengel M, Piso P, Klemptner J, Ruschoff J, Kreipe H and von Wasielewski R: IGF-IR, IGF-I and IGF-2 expression as potential prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Virchows Arch* 443: 139-145, 2003.
  154. Furlaneto RW, Harwell SE and Frick KK: Insulin-like growth factor-I induces cyclin-D1 expression in MG63 human osteosarcoma cells in vitro. *Mol Endocrinol* 8: 510-517, 1994.
  155. Sahin AA, Ro JY, Brown RW, Ordonez NG, Cleary KR, el-Naggar AK, Wilson P and Ayala AG: Assessment of Ki-67-derived tumor proliferative activity in colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 7: 17-22, 1994.
  156. Kubota Y, Petras RE, Easley KA, Bauer TW, Tubbs RR and Fazio VW: Ki-67-determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. A multivariate analysis. *Cancer* 70: 2602-2609, 1992.
  157. Cascinu D, Del Ferro E, Grianti C, Ligi M, Ghiselli R, Foglietti G, Saba V, Lungarotti F and Catalano G: Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin growth factor I levels by ocreotide in colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 113: 767-772, 1997.
  158. Bowers LW, Rossi EL, O' Flanagan CH, de Graffenried LA and Hursting SD: The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6: 77, 2015.
  159. Firth SM and Baxter RC: Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 23: 824-854, 2002.
  160. Liou JM, Shun CT, Liang JT, Chiu HM, Chen MJ, Chen CC, Wang HP, Wu MS and Lin JT: Plasma insulin-like growth factor-binding protein-2 levels as diagnostic and prognostic biomarker of colorectal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1717-1725, 2010.
  161. Jones JL and Clemmons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 16: 3-34, 1995.
  162. Heron-Milhavet L and LeRoith D: Insulin-like growth factor I induces MDM2-dependent degradation of p53 via the p38 MAPK pathway in response to DNA damage. *J Biol Chem* 277: 15600-15606, 2002.

163. Peretz S, Jensen E, Baserga R and Glazer PM: ATM-dependent expression of the insulin-like growth factor-I receptor in a pathway regulating radiation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 1676-1681, 2001.
164. Huang F, Xu LA and Khambata-Ford S: Correlation between gene expression of IGF-IR pathway markers and cetuximab benefit in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 18: 1156-1166, 2012.
165. Jones HE, Goddard L, Gee JM, Hiscox S, Rubini M, Barrow D, Knowlden JM, Williams S, Wakeling AE and Nicholson RI: Insulin-like growth factor-I receptor signaling and acquired resistance to gefitinib (ZD1839: Iressa) in human breast and prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 11: 793-814, 2004.
166. Albanell J and Baselga J: Unraveling resistance to trastuzumab (Herceptin): Insulin-like growth factor-I receptor, a new suspect. *J Natl Cancer Inst* 93: 1830-1832, 2001.
167. Shen K, Cui D, Sun L, Lu Y, Han M and Liu J: Inhibition of IGF-IR increases chemosensitivity in human colorectal cancer cells through MRP-2 promoter suppression. *J Cell Biochem* 113: 2086-2097, 2012.
168. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N and Donner DB: Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor I in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 271: 29483-29488, 1996.
169. Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K and Ellis LM: Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 58: 4008-4014, 1998.
170. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ and Coppola D: Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res* 63: 7708-7716, 2003.
171. Zhang QY, Wang L, Song ZY and Qu XJ: Knockdown of type I insulin-like growth factor receptor inhibits human colorectal cancer cell growth and downstream PI3K/Akt, WNT/ $\beta$ -catenin signal pathways. *Biomed Pharmacother* 73: 12-18, 2015.
172. Nahor I, Abramovich S, Engeland K and Werner H: The p53-family members p63 and p73 inhibit insulin-like growth factor-I receptor gene expression in colon cancer cells. *Growth Horm IGF Res* 15: 388-396, 2005.
173. Ramocki NM, Wilkins HR, Magness ST, Simmons JG, Scull BP, Lee GH, McNaughton KK and Lund PK: Insulin receptor substrate-1 deficiency promotes apoptosis in the putative intestinal crypt stem cell region, limits *Apc<sup>min</sup>* tumors, and regulates Sox9. *Endocrinology* 149: 261-267, 2008.
174. Chan BT and Lee AV: Insulin receptor substrates (IRSs) and breast tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 13: 415-422, 2008.
175. Esposito DL, Aru F, Lattanzio R, Morgano A, Abbondanza M, Malekzadeh R, Bishehsari F, Valanzano R, Russo A, Piantelli M, et al.: The insulin receptor substrate 1 (IRS1) in intestinal epithelial differentiation and in colorectal cancer. *PLoS One* 7: e36190, 2012.
176. Day E, Poulgiannis G, McCaughan F, Mulholland S, Arends MJ, Ibrahim AE and Dear PH: IRS2 is a candidate driver oncogene on 13q34 in colorectal cancer. *Int J Exp Pathol* 94: 203-211, 2013.

177. Slattery ML, Samowitz W, Curtin K, Ma KN, Hoffman M, Caan B and Neuhausen S: Associations among IRS1, IRS2, IGF1, and IGF1R genetic polymorphisms and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1206-1214, 2004.
178. Sanchez-Lopez E, Flashner-Abramson E, Shalapour S, Zhong Z, Taniguchi K, Levitzki A and Karin M: Targeting colorectal cancer via its microenvironment by inhibiting IGF-I receptor-insulin receptor substrate and STAT3 signaling. *Oncogene* 35: 2634-2644, 2016.
179. Krajewski W, Dziegala M, Kolodziej A, Dembowski J and Zdrojowy R: Vitamin D and urological cancers. *Cent European J Urol* 69: 139-147, 2016.
180. Lefkowitz ES and Garland CF: Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 23: 1133-1136, 1994.
181. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA and Van Leeuwen JP: Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 338: 143-156, 2004.
182. Boscoe FP and Schymura MJ: Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer* 6: 264, 2006.
183. Bishop JE, Collins ED, Okamura WH and Norman AW: Profile of ligand specificity of the vitamin D binding protein for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analog. *J Bone Miner Res* 9: 1277-1288, 1994.
184. Bikle D: Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In: *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (eds). MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA, 2000.
185. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW and Giovannucci EL: Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1502-1508, 2004.
186. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW and Comstock GW: Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. *Am J Epidemiol* 142: 608-611, 1995.
187. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M and Holick MF: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 179-194, 2005.
188. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH and Paul O: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet* 1: 307-309, 1985.
189. Garland CF and Garland FC: Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 9: 227-231, 1980.
190. Belleli A, Shany S, Levy J, Guberman R and Lamprecht SA: A protective role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in chemically induced rat colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 13: 2293-2298, 1992.
191. Comer PF, Clark TD and Glauert HP: Effect of dietary vitamin D3 (cholecalciferol) on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in male Fischer 344 rats. *Nutr Cancer* 19: 113-124, 1993.
192. Thomas MG, Tebbutt S and Williamson RC: Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. *Gut* 33: 1660-1663, 1992.

193. Brehier A and Thomasset M: Human colon cell line HT-29: Characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor and induction of differentiation by the hormone. *J Steroid Biochem* 29: 265-270, 1988.
194. Cross HS, Farsoudi KH and Peterlik M: Growth inhibition of human colon adenocarcinoma-derived Caco-2 cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and two synthetic analogs: Relation to in vitro hypercalcemic potential. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 347: 105-110, 1993.
195. Vandewalle B, Adenis A, Hornez L, Revillon F and Lefebvre J: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in normal and malignant human colorectal tissues. *Cancer Lett* 86: 67-73, 1994.
196. Zhao X and Feldman D: Regulation of vitamin D receptor abundance and responsiveness during differentiation of HT-29 human colon cancer cells. *Endocrinology* 132: 1808-1814, 1993.
197. Carlberg C and Dunlop TW: An integrated biological approach to nuclear receptor signaling in physiological control and disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 16: 1-22, 2006.
198. Padi SK, Zhang Q, Rustum YM, Morrison C and Guo B: MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology* 145: 437-446, 2013.
199. Fernandez-Garcia NI, Palmer HG, Garcia M, Gonzalez-Martin A, del Rio M, Baretino D, Volpert O, Munoz A and Jimenez B: 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the expression of Id1 and Id2 genes and the angiogenic phenotype of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 24: 6533-6544, 2005.
200. Pendas-Franco N, Aguilera O, Pereira F, Gonzalez-Sancho JM and Munoz A: Vitamin D and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in colon cancer: Role and regulation of DICKKOPF genes. *Anticancer Res* 28 (5A): 2613-2623, 2008.
201. Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Matrikainen P, Miettinen S, Pennanen P, Purmonen S, Syvala H, Vienonen A and Tuohimaa P: Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 64: 357-406, 2002.
202. Taghizadeh F, Tang MJ and Tai IT: Synergism between vitamin D and secreted protein acidic and rich in cysteine-induced apoptosis and growth inhibition results in increased susceptibility of therapy-resistant colorectal cancer cells to chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 6: 309-317, 2007.
203. Palmer HG, Sanchez-Carbayo M, Ordonez-Moran P, Larriba MJ, Cordon-Cardo C and Munoz A: Genetic signatures of differentiation induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human colon cancer cells. *Cancer Res* 63: 7799-7806, 2003.
204. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, Binderup L and Bartek J: Inhibitory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase- controlling machinery. *Mol Endocrinol* 15: 1370-1380, 2001.
205. Scaglione-Sewell BA, Bissonnette M, Skarosi S, Abraham C and Brasitus TA: A vitamin D<sub>3</sub> analog induces a G1-phase arrest in CaCo-2 cells by inhibiting cdk2 and cdk6: Roles of cyclin E, p21Waf1, and p27Kip1. *Endocrinology* 141: 3931-3939, 2000.



206. Liu W, Chen Y, Golan MA, Annuziata ML, Du J, Dougherty U, Kong J, Musch M, Huang Y, Pekow J, et al.: Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 123: 3983-3996, 2013.
207. Murillo G, Nagpal V, Tiwari N, Benya RV and Mehta RG: Actions of vitamin D are mediated by the TLR4 pathway in inflammation-induced colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121: 403-407, 2010.
208. Kim KE and Brasitus TA: The role of vitamin D in normal and pathologic processes in the colon. *Curr Opin Gastroenterol* 17: 72-77, 2001.
209. Revelli A, Massobrio M and Tesarik J: Nongenomic effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Trends Endocrinol Metab* 9: 419-427, 1998.
210. Norman AW, Song X, Zanello L, Bula C and Okamura WH: Rapid and genomic biological responses are mediated by different shapes of the agonist steroid hormone. 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ . *Steroids* 64: 120-128, 1999.
211. Sitrin MD, Bissonnette M, Bolt MJ, Wali R, Khare S, Scaglione-Sewell B, Skarosi S and Brasitus TA: Rapid effects of 1,25(OH) $_2$  vitamin D $_3$  on signal transduction systems in colonic cells. *Steroids* 64: 137-142, 1999.
212. Nelson WJ and Nusse R: Convergence of Wnt, beta-catenin and cadherin pathways. *Science* 303: 1483-1487, 2004.
213. Jeanes A, Gottardi CJ and Yap AS: Cadherins and cancer: How does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene* 27: 6920-6929, 2008.
214. Rozen F, Yang XF, Huynh H and Pollak M: Antiproliferative action of vitamin D-related compounds and insulin-like growth factor-binding protein 5 accumulation. *J Natl Cancer Inst* 89: 652-656, 1997.
215. Kaler P, Augenlicht L and Klampfer L: Macrophage-derived IL-1 $\beta$  stimulates Wnt signaling and growth of colon cancer cells: A crosstalk interrupted by vitamin D $_3$ . *Oncogene* 28: 3892-3902, 2009.
216. Kaler P, Galea V, Augenlicht L and Klampfer L: Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1 $\beta$ -dependent stabilization of Snail in tumor cells. *PLoS One* 5: e11700, 2010.
217. Chen A, Davis BH, Sitrin MD, Brasitus TA and Bissonnette M: Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283: G864-G874, 2002.
218. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y, Suzawa M, Watanabe M, Kashiwagi K, Toriyabe T, Kawabata M, Miyazono K and Kato S: Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 283: 1317-1321, 1999.
219. Deeb KK, Trump DL and Johanson CS: Vitamin D signaling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7: 684-700, 2007.
220. Tong WM, Hofer H, Ellinger A, Peterlik M and Cross HS: Mechanism of antimetastatic action of vitamin D in human colon carcinoma cells: Relevance for suppression of epidermal growth factor-stimulated cell growth. *Oncol Res* 11: 77-84, 1999.

221. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y and Mabeesh NJ: 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther* 6: 1433-1439, 2007.
222. Harris DM and Go VL: Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr* 134 (Suppl): 3463S-3471S, 2004.
223. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR and Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85: 1586-1591, 2007.
224. Binder G, Wittekindt N and Ranke MB: Noonan Syndrome: Genetics and Responsiveness to Growth Hormone Therapy. *Horm Res Paediatr* 67: 45-49, 2007.
225. Campbell GS: Growth-hormone signal transduction. *J Pediatr* 131: S42-S44, 1997.
226. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, Chatelain PG, Preece MA and Rosenfeld RG: Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1465-1471, 1993.
227. Gunawardane K, Hansen TK, Muller N, Christiansen JS and Jorgensen JOL: Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B and Boyce A (eds). MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA, 2000.
228. Slater MD and Murphy CR: Co-expression of interleukin-6 and human growth hormone in apparently normal prostate biopsies that ultimately progress to prostate cancer using low pH, high temperature antigen retrieval. *J Mol Histol* 37: 37-41, 2006.
229. Waters MJ and Conway-Campbell BL: The oncogenic potential of autocrine human growth hormone in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14992-14993, 2004.
230. Brooks AJ and Waters MJ: The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 6: 515-525, 2010.
231. Brown-Borg HM and Bartke A: GH and IGF1: Roles in energy metabolism of long-living GH mutant mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67: 652-660, 2012.
232. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Recouvreux MV, Ben-Shlomo A, Araki T, Barrett R, Workman M, Wawrowsky K, Ljubimov VA, et al.: Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: E3250-E3259, 2016.
233. Morin PJ, Sparks AB, Korinck V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B and Kinzler KW: Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 275: 1787-1790, 1997.
234. Clevers H and Nusse R: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell* 149: 1192-1205, 2012.
235. Koliarakis I, Messaritakis I, Nikolouzakis TK, Hamilios G, Souglakos J and Tsiaoussis J: Oral bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 20: 4146, 2019.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Πατάμε στο Google Chrome “Anabolic effectiveness in soft tissues” και μετά κάνουμε «κλικ» στα εξής άρθρα.

1. **“Anabolic Steroids and Tendons: A Review of Their Mechanical, Structural, and Biologic Effects”.**
2. **“Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the Emperor’s new clothes?”.**
3. **“DRUG TREATMENT OF SOFT TISSUE INJURIES EFFICACY AND TISSUE EFFECTS”.**
4. **“Tissue Selectivity of the Anabolic Steroid, 19-Nor-4-Androstenediol-3β, 17β-Diol in Male Sprague Dawley Rats: Selective Stimulation of Muscle Mass and Bone Mineral Density Relative to Prostate Mass”.**
5. **“Role of anabolic agents in colorectal carcinogenesis: Myths and realities (Review).**



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΕΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΔΠΜΣ «Εφαρμοσμένη Μηχανική»

Διπλωματική εργασία του Δημητρίου Μήταλα

Τίτλος: Επίδραση των αναβολικών στεροειδών στους ιστούς μέρος  
τρίτο(Κύριο άρθρο και υπολογισμοί.



Με ευχαριστίες προς τον κ. Δημήτριο Ευταξινόπουλο για την προθυμία του να συνεργαστεί μαζί μου για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.





With regards to Mr. Dimitrios Eftaxiopoulos for his will to cooperate together with me for the doing of the present diplomatic project.



Σκοπός του παρόντος τεύχους της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η  
χρησιμοποίηση μαθηματικού μοντέλου για την επίδραση των αναβολικών  
στεροειδών στους ιστούς.



The purpose of the present issue of the present diplomatic project is the using of one mathematical model according to the anabolic steroids effectiveness in tissues.



## Περιεχόμενα

«Περιεχόμενα» σελίδα 6.

«Η διαφορική μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων στη μελέτη της απορρόφησης φαρμάκου με διάφορους υπολογισμούς διαμέσου συστήματος διαδερμικής πρόσληψης φαρμάκου.» σελίδες 7-19.

«ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ» σελίδες 20-33.

«Μέρος 1<sup>ο</sup>: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου χρονοανεξάρτητα.» σελίδες 20-25

«Παράγραφος 1.1: Υπολογισμός συγκέντρωσης με τη χρήση πολυωνύμου 3<sup>ου</sup> βαθμού σύμφωνα με το κύριο άρθρο.» σελίδες 20-21.

«Παράγραφος 1.2: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου μέσω γραμμικών υπο-συναρτήσεων που αλλάζουν στα σημεία αλλαγής της στρώσης δέρματος.» σελίδες 22-24.

«Παράγραφος 1.3: Απόδειξη της ασυνέχειας της ροής στα σημεία που αλλάζουν οι στρώσεις.» σελίδα 25.

«Μέρος 2<sup>ο</sup>: Κωδικοί Octave που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία.» σελίδα 26.

«Μέρος 3<sup>ο</sup>: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου χρονοεξαρτώμενα.» σελίδες 27-33.

«Παράγραφος 3.1: Υπολογισμός των  $C_1$  και  $C_2$  και σύγκριση με τις τιμές που βρήκαμε στη μόνιμη κατάσταση για άπειρους χρόνους.» σελίδες 27-29.

«Παράγραφος 3.2: Υπολογισμός των  $C_1$  και  $C_2$ , ώστε να υπακούουν στα γραφήματα, και σχολιασμός αναφορικά με τη βέλτιστη λύση.» σελίδες 30-32.

«Παράγραφος 3.3: Απόδειξη της ασυνέχειας της ροής.» σελίδα 33.





μεταβολικά

## Η, ~~μεταβολικά~~ μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων στη μελέτη της απορρόφησης φαρμάκου με διάφορους υπολογισμούς διαμέσου συστήματος διαδερμικής πρόσληψης φαρμάκου.

**Δομή Υπόβαθρο:** Η διανομή φαρμάκου διαμέσου στρώσεων δέρματος γνωστή ως διαδερμική διανομή φαρμάκου είναι μια από τις σημαντικότερες συνεισφορές στην ιατρική πρακτική. Αναπαρουσιάζει μια εναλλακτική στη συμβατική διανομή φαρμάκου και τοποθετείται προκειμένου να προβάλλει μια εναλλακτική στις υποδερμικές ενέσεις επίσης. Η διάχυση φαρμάκου από την πηγή στο στόχο-πλευρά είναι επιπλέον ένα τεύχος για δημοσίευση.

**Στόχος:** Αυτό το τεύχος είναι μια προσπάθεια να δημοσιεύσουμε ένα μαθηματικό μοντέλο για τη διάχυση των φαρμάκων διαμέσου του συστήματος διαδερμικής διανομής. Το μοντέλο ταυτοποιεί το πρότυπο της διάχυσης φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα και οι επιδραστικές διαδρομές απορρόφησης σε διάφορα τμήματα του δέρματος και υποδόριους ιστούς.

**Μέθοδος:** Η μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων έχει χρησιμοποιηθεί να προσδιορίσει την επίλυση της εξίσωσης διάχυσης μάζας με κατάλληλες συνοριακές συνθήκες. Η διαδρομή απορρόφησης του φαρμάκου από τους ιστούς έχει εκληφθεί ως φθίνουσα συνάρτηση της συγκέντρωσης φαρμάκου από την επιφάνεια του δέρματος προς την πλευρά-στόχο. Η συγκέντρωση σε μεμονωμένα σημεία έχει υπολογιστεί, η οποία στη στροφή καθορίζει την απορρόφηση φαρμάκου σε διάφορες στρώσεις.

**Κλείσιμο:** Η συγκέντρωση φαρμάκου στα μεμονωμένα σημεία διαφορετικών δερματικών στρώσεων έχει υπολογιστεί και τα γραφήματα σχεδιάστηκαν μεταξύ της συγκέντρωσης φαρμάκου και του πάχους των στρώσεων δέρματος χρησιμοποιώντας το λογισμικό του MATLAB. Έχει συνειδητοποιηθεί ότι λόγω της πυκνής εργασίας δικτύου συνδεδεμένων ιστών σε δερματικά και υπο-δερματικά μέρη, η απορρόφηση φαρμάκου είναι μέγιστη όπως συγκρίνονται στους δόριους ιστούς.

### 1. Εισαγωγή

Στις ιατρικές επιστήμες, διάφορες προσπάθειες έχουν γίνει να εφευρεθούν νέα φάρμακα και να βρούμε τους εμπλεκόμενους τρόπους της πρόσληψης φαρμάκου στο σώμα. Ο μηχανισμός της πρόσληψης από το στόμα, για παράδειγμα των χαπιών, έχει αναλογιστεί ως μια από τις καταλληλότερες μεθόδους της διαχείρισης φαρμάκου για δεκαετίες παγκοσμίως. Ωστόσο, οι υποδερμικές ενέσεις έχουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως η παρουσία πόνου, η εμφάνιση μολύνσεων και η απαίτηση για ιατρική εξειδίκευση, προκρινόμενου να ολοκληρωθεί η διαδικασία.<sup>1</sup> Για τη διαχείριση του φαρμάκου και την απορρόφησης του με στόχο το επιθυμητό διαμέρισμα του βιολογικού ιστού, είναι ένα από τα προβλήματα-προκλήσεις, με σκοπό τον έλεγχο των δυσμενών επιπτώσεων της πρόσληψης φαρμάκου μέσω ιστών in-vivo. Έτσι, είναι



επιθυμητό να διευθύνουμε αυτό το τεύχος χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη μέθοδο της διαχείρισης φαρμάκου μέσω δερματικών περιοχών του ανθρώπινου σώματος με ελάχιστες παράπλευρες επιπτώσεις. Η διαδερμική πρόσληψη φαρμάκου (TDD) είναι μια εναλλακτική διαδρομή της διαχείρισης φαρμάκου στα χάπια και τις ενέσεις. Αυτή η μέθοδος λειτουργεί ως πρόσληψη φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα μέσω δερματικών και υποδόριων ενέσεων. Το σύστημα της διαδερμικής πρόσληψης φαρμάκου (TDD system) έχει την ικανότητα να υπερβαίνει τα προβλήματα που προκύπτουν από τον παραδοσιακό τρόπο πρόσληψης φαρμάκου.

Το σύστημα της διαδερμικής πρόσληψης φαρμάκου έχει υπάρξει εδώ και 38 χρόνια. Διαδερμικά θεραπευτικά συστήματα έχουν καθοριστεί ως αυτό-καθοριζόμενα, σχηματισμοί συνεχούς δοσολογίας, τα οποία όταν εφαρμόστηκαν στην πρόσληψη φαρμάκου διαμέσου του δέρματος σε μια ελεγχόμενη διαδρομή στο συστημικό κύκλο. Η TDD είναι μια εφικτή διαδρομή διαχείρισης για ισχυρές και χαμηλού μοριακού βάρους θεραπευτικές μεθόδους. Η επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου είναι καθορισμένη από έναν αριθμό παραγόντων που περιλαμβάνει τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου και τις αλληλεπιδράσεις του με τη μεμβράνη. Αυτό συμβαίνει λόγω του συναρτησιακού εμποδίου του δέρματος αναπαρουσιασμένο από τις εξώτερες στρώσεις της κεράτινης στοιβάδας, που ακολουθεί γνήσια τη διάχυση μόνο μικρού μοριακού βάρους διαλυμένων ουσιών. Για να υπερβούμε τον περιορισμό διάχυσης στην κεράτινη στοιβάδα, που περιλαμβάνει χημικούς προσδιοριστές ή τεχνική φυσικού προσδιορισμού, για παράδειγμα ιοντοφόρησης<sup>+</sup> και υπέρηχου.

Η μεταφορά φαρμάκου διαμέσου της συσκευής και του δέρματος ακολουθεί τη διαδικασία διάχυσης κατά Fickian με την έννοια της απλής ομογενούς μεμβράνης. Οι Katia και Guy<sup>2</sup> έχουν δημοσιεύσει τα μαθηματικά μοντέλα μεταφοράς που περιγράφουν την απελευθέρωση φαρμάκου από διάφορα συστήματα διανομής και σχηματισμούς βασισμένη στην επίλυση της εξίσωσης του 2<sup>ου</sup> Νόμου του Fick. Σε εκείνα τα μοντέλα, το δέρμα απλά θεωρήθηκε ως συνοριακή συνθήκη και η κύρια προσοχή εστίασε στη μεταφορά φαρμάκου, επίσης αναλυτικές εκφράσεις εφευρέθηκαν για τον προσδιορισμό της ποσότητας του απελευθερωμένου φαρμάκου από τη συσκευή. Ο Qalial<sup>3</sup> ανέπτυξαν ένα μαθηματικό μοντέλο και συνέλεξαν αριθμητικές προσομοιώσεις με σκοπό να περιγράψουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διείσδυσης φαρμάκου στο δέρμα μέσω μικροβελονών. Ο Missel<sup>4</sup> χρησιμοποίησε τη FEM(μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων) για τον προσδιορισμό της διάχυσης



και του επιμερισμού σε βιολογικά συστήματα. Μονοδιάστατα μαθηματικά μοντέλα αναπτύχθηκαν από τον Lee και άλλους<sup>5,6</sup> που προσδιορίζουν την ενός στοιχείου διείδυση φαρμάκου μέσω διακυτταρικών και δικυτταρικών μονοπατιών του δέρματος. Το δέρμα διαιρέθηκε στην κεράτινη στοιβάδα και στις ορατές επιδερμικές στρώσεις και η διάχυση του φαρμάκου από το πορώδες στρώμα στο πολύπλοκο μοντέλο μονοπατιού του δέρματος υπολογίστηκε μέσω προσεγγίσεων πεπερασμένων διαφορών. Οι Saxena, Pardasani και οι συνεργάτες τους<sup>7-9</sup> είχαν συλλέξει μια αξιοσημείωτη έρευνα για τη μελέτη της κατανομής θερμότητας σε βιολογικούς ιστούς. Η Khanday<sup>10</sup> μελέτησε την κατανομή θερμότητας σε πολύ-στρωματικό ανθρώπινο δέρμα και υποδόρια υποθέτοντας τη θερμική αγωγιμότητα ως μια συνάρτηση της θερμοκρασίας. Η Khanday και άλλοι<sup>11-14</sup> μελέτησαν τη διάχυση της θερμότητας και της μάζας σε βιολογικούς ιστούς τοπικά σε δερματικές περιοχές και ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι Sharma και Saxena<sup>15</sup> χρησιμοποίησαν την FEM(μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων) προκειμένου να μελετήσουν την κατανομή του φαρμάκου σε συστήματα TDD στην περίπτωση της σταθερής κατάστασης χρησιμοποιώντας τετραγωνικές συναρτήσεις σχήματος. Πολλά από τα μοντέλα έχουν παρθεί μόνο για τον αναλογισμό της μεταφοράς φαρμάκου σε συσκευές και δε συζητήθηκε η ροή του φαρμάκου στο δέρμα και στους υποδόριους ιστούς. Σε αυτό το τεύχος, μια ποσοτική προσέγγιση των πεπερασμένων στοιχείων με γραμμική συνάρτηση σχήματος χρησιμοποιείται προκειμένου να προσδιοριστεί η επίλυση της εξίσωσης διάχυσης λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο της σταθεράς διάχυσης και των σταθερών διαδρομής. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την ικανότητά της αναφορικά με τις ανώμαλες γεωμετρίες. Αφού το ανθρώπινο δέρμα έχει ανώμαλη γεωμετρία, επομένως αυτή η μέθοδος εγγυάται ένα λογικό αποτέλεσμα συγκρινόμενη με άλλες αριθμητικές μεθόδους.

## 2. Σχηματισμός του μοντέλου

Η μεταφορά φαρμάκων μέσω διδερμικού συστήματος προσδιορίζεται από τη ~~μεταβολική~~ εξίσωση, η οποία δίνεται από τον Crank<sup>16</sup>:

$$\frac{\partial(D*\frac{\partial C}{\partial x})}{\partial x} - A(C) - B = \frac{\partial C}{\partial t} \quad (1)$$



όπου  $C$ ,  $D$  και  $t$  δηλώνουν τη συγκέντρωση φαρμάκου, διαχυσιμότητα μάζας και χρόνο. Επίσης η  $A(C)$  είναι η διαδρομή απορρόφησης φαρμάκου από τους ιστούς, όπου είναι μια συνάρτηση της συγκέντρωσης και  $B$  είναι η διαδρομή εισαγωγής του φαρμάκου από το αίμα.

Αναλογιζόμενοι τον τομέα που αποτελείται από τρεις στρώσεις, δηλαδή επιδερμίδα, δέρμα και υποδόρια περιοχή με εξωτερικό και εσωτερικό όρια τα  $a_0$  και  $a_3$ . Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην εξωτερική επιφάνεια δέρματος (επιδερμίδα) είναι γνωστή ως  $C_0$  και έχει αμελητέα συγκέντρωση γύρω από τον υποδόριο ιστό όσο το φάρμακο απορροφάται διαμέσου του υποδόριου ιστού με σκοπό να φτάσει στον τελικό στόχο. Ως εκ τούτου, στο ενδότερο όριο η συγκέντρωση είναι  $C_3=0$ .

Από το Νόμο Της Δράσης Μάζας, η διαδρομή απορρόφησης φαρμάκου από τον ιστό μειώνεται καθώς αλλάζει ο χρόνος, έτσι μπορούμε να πούμε ότι η διαδρομή απορρόφησης είναι φθίνουσα συνάρτηση της συγκέντρωσης φαρμάκου. Ως εκ τούτου, υποθέτουμε

$$A_i(C^{(i)}) = \exp(-k_i \cdot C^{(i)}) \quad (i=1,2,3) \quad (2)$$

όπου  $k_i (<< 1)$  αναπαρουσιάζει τις σταθερές διαδρομής. Η διαχείριση του φαρμάκου είναι ένα ήπιο εμπόδιο στις διεπαφές λόγω του μη-ομογενούς χαρακτήρα των ιστών σε ποικίλες στρώσεις δερματικών περιοχών. Έτσι,

$$C^{(i)} = \rho_i \cdot C^{(i+1)} \Big|_{x=a_i} \quad (i=1,2). \quad (3)$$

Εδώ τα  $x$  και  $\rho_i$  ( $i=1,2$ ) αναπαρουσιάζουν το βάθος μεταξύ της επιφάνειας του δέρματος και των συντελεστών κατανομής του δέρματος για το φάρμακο στις σχετικές διεπαφές αντίστοιχα, με  $\rho_i \approx 1$  για πολλά από τα φάρμακα<sup>17</sup>.

Η λύση  $C(x)$  του προβλήματος μπορεί να προσεγγιστεί από πολυωνυμικές συναρτήσεις με  $x$  μεγαλύτερων βαθμών. Αφού η απόσταση μεταξύ των στρώσεων δέρματος είναι διάρκειας λεπτού, οι υψηλής Σειράς συναρτήσεις σχήματος ίσως δε συνεισφέρουν μια σημαντική αλλαγή στη διάχυση φαρμάκου, επομένως η συγκέντρωση φαρμάκου σε κάθε περιοχή καθορίζεται από ένα γραμμικό πολυώνυμο όπως  $C^{(i)} = \Phi_i + \varphi_i \cdot x$  ( $i=1,2,3$ ) (4).

### 3. Μαθηματική μέθοδος





Η επίλυση τέτοιου τύπου προβλήματος έχει εξαχθεί από διάφορους ερευνητές. Η αριθμητική επίλυση του προβλήματος συνοριακής συνθήκης είναι σημαντική για διάφορες καταστάσεις λόγω του μη συμβατού της αναλυτικής και της ακριβούς επίλυσης. Αλλά, η μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων θεωρείται ότι είναι μια από τις πιο αξιόπιστες μεθόδους στα αριθμητικά συστήματα. Η μέθοδος έχει πλεονέκτημα έναντι άλλων μεθόδων λόγω της εξαρτημένης θέσης της από την ιδιοκτησία των παραμέτρων και της ευελιξίας τους. Επιπλέον, η μέθοδος είναι εφαρμόσιμη να κατανοήσουμε την εφικτή διάχυση σε ανώμαλες γεωμετρίες. Το ολοκλήρωμα συνέλιξης

$$I = \int F(C, C', x) dx \quad (5)$$

σε προφανή σχηματισμό είναι συμβατό με τη διαφορική εξίσωση Euler-Lagrange δοσμένη από τον Myer<sup>18</sup>

$$\frac{\partial F}{\partial C} - \frac{d}{dx} \left( \frac{\partial F}{\partial C'} \right) = 0 \quad , \text{ όπου } C' = \partial C / \partial x \quad (6).$$

Συγκρίνοντας την εξίσωση (1) με την εξίσωση Euler-Lagrange (6) εξάγουμε το ολοκλήρωμα συνέλιξης

$$I = \int_0^{\alpha^3} \left[ \left( \frac{D}{2} \right) * \left( \frac{\partial C}{\partial x} \right)^2 + (1 + B) * C - \left( \frac{k}{2} \right) * C^2 + \left( \frac{1}{2} \right) * \left( \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} \right) \right] dx \quad (7).$$

Το ολοκλήρωμα για καθεμιά από τις υπο-περιοχές δίνεται ως

$$I_1 = \left( \frac{1}{2} \right) * \left[ D_1 * \frac{(C_1 - C_0)^2}{\alpha_1} + (1 + B_1) * (C_1 + C_0) * \alpha_1 - \left( \frac{1}{3} \right) * k_1 * \alpha_1 * (C_0^2 + C_1^2 + C_0 * C_1) + \left( \frac{1}{3} \right) * \alpha_1 * (2 * C_0 * C_0 + 2 * C_1 * C_1 + C_1 * C_0 + C_0 * C_1) \right] \quad (8)$$



$$\begin{aligned}
I_i = & \left(\frac{1}{2}\right) * \left\{ \left[ \frac{D_i}{\alpha_i - \alpha_{i-1}} \right] * \left[ C_i - \left( \frac{C_{i-1}}{\rho_{i-1}} \right) \right] + (1 + B_i) * \left[ \left( \frac{C_{i-1}}{\rho_{i-1}} \right) + C_i \right] \right. \\
& * (\alpha_i - \alpha_{i-1}) - \left( \frac{1}{3} \right) * k_i * (\alpha_i - \alpha_{i-1}) \\
& * \left[ \frac{C_{i-1} * C_i}{\rho_{i-1}} + C_i^2 + \left( \frac{C_{i-1}}{\rho_{i-1}} \right)^2 \right] + \left( \frac{1}{3} \right) * (\alpha_i - \alpha_{i-1}) \\
& * \left[ C_{i-1} * \frac{C_i}{\rho_{i-1}} + C_i * \frac{C_{i-1}}{\rho_{i-1}} + 2 * C_i * C_i + \left( \frac{1}{\rho_{i-1}} \right) * C_{i-1} \right. \\
& \left. * C_{i-1} \right] \left. \right\}
\end{aligned}$$

$$(i = 2,3) \quad (9)$$

Τώρα, αυτά τα ολοκληρώματα προκρίνεται να ικανοποιούν τη σχέση  $I = \sum_{i=1}^3 I_i$  και το  $I$  είναι υπολογισμένο με αναφορά στις ιδιαίτερες τιμές  $C_i$  ( $i=1,2$ ) και λαμβάνουμε το εξής σύστημα εξισώσεων

$$\alpha_1 * C_1 + \alpha_2 * C_2 + \beta_1 * dC_1/dt + \beta_2 * dC_2/dt = \gamma_1 \quad (10)$$

$$\alpha_2 * C_1 + \alpha_3 * C_2 + \beta_2 * dC_1/dt + \beta_3 * dC_2/dt = \gamma_2 \quad (11)$$

, όπου οι συντελεστές δίνονται στον Πίνακα.

Οι εξισώσεις (10) και (11) στο σχηματισμό πίνακα μπορούν να γραφούν ως  $A * C + B * dC/dt = Y$ , όπου

$$A = \begin{pmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 \\ \alpha_2 & \alpha_3 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} \beta_1 & \beta_2 \\ \beta_2 & \beta_3 \end{pmatrix} \quad (12)$$

$$\text{και } Y = [\gamma_1 \quad \gamma_2]', \quad C = [C_1 \quad C_2]'$$

### Περίπτωση Ι (Στάσιμη Κατάσταση)

Επιλύοντας την εξίσωση  $AC=Y$ , παίρνουμε τις τιμές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στα σημεία  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  ως  $C_1(\alpha_1,0)$  και  $C_2(\alpha_2,0)$ , οι οποίες με αντικατάσταση στην εξίσωση (4) χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τις τιμές  $C^{(i)}$  ( $i=1,2,3$ ).



## Περίπτωση II(Μη-στάσιμη κατάσταση)

Εφαρμόζοντας την εξίσωση Laplace στην εξίσωση (12), έχουμε

$$L(A * C + B * \dot{C}) = L(Y)$$

$$\text{ή} \quad A * L(C) + B * [L(C) - C(x, 0)] = L(Y)$$

$$\text{ή αλλιώς} \quad (A + B) * L(C) = L(Y) + B * C(x, 0),$$

$$\text{η οποία δίνει} \quad (\alpha_1 + \beta_1 * s) \widetilde{C1} + (\alpha_2 + \beta_2 * s) \widetilde{C2} = \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_1 + \beta_1 * C_1(\alpha_1, 0) + \beta_2 * C_2(\alpha_2, 0) \quad (13)$$

$$\text{και} \quad (\alpha_2 + \beta_2 * s) \widetilde{C1} + (\alpha_3 + \beta_3 * s) \widetilde{C2} = \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_1 + \beta_2 * C_1(\alpha_1, 0) + \beta_3 * C_2(\alpha_2, 0) \quad (14)$$

όπου το  $\wedge$  αναπαριστά τη μεταφορά κατά Laplace.

Επιλύοντας τις εξισώσεις (13) και (14), έχουμε

$$\widetilde{C1} = \left[ (\alpha_3 + s * \beta_3) * \left( m_1 + \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_1 \right) - (\alpha_2 + s * \beta_2) * \left( m_2 + \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_2 \right) \right] / [(s - \alpha) * (s - \beta)] \quad (15)$$

$$\text{και} \quad \widetilde{C2} = \left[ (\alpha_1 + s * \beta_1) * \left( m_2 + \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_2 \right) - (\alpha_2 + s * \beta_2) * \left( m_1 + \left(\frac{1}{s}\right) * \gamma_1 \right) \right] / [(s - \alpha) * (s - \beta)] \quad (16)$$

Εφαρμόζοντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό Laplace και κάνοντας χρήση του Θεωρήματος Επέκτασης του Heavyside,\* παίρνουμε την τιμή της  $C_i(i=1,2)$ , η οποία με αντικατάσταση στην εξίσωση (4) χρησιμοποιείται για να καθορίσει την αξία της  $C^{(i)}(i=1,2,3)$  σε κάθε χρονική στιγμή. Η ολική συγκέντρωση φαρμάκου μπορεί να προσδιοριστεί από τη σύζευξη των γραμμικών διαφορών κάθε περιοχής. Αυτό υποδεικνύει πολυγωνικές διαφορές της συγκέντρωσης με ασυνέχειες της ροής στις διεπαφές. Στην προσπάθεια να προσδιορίσουμε τις καλύτερες προσεγγίσεις, η μέθοδος της παρεμβολής του Lagrange έχει χρησιμοποιηθεί. Η μέθοδος καθορίζει τη συγκέντρωση φαρμάκου με συνεχή ροή μεταξύ των διεπαφών και εντός της περιοχής.

$$C(x) = H_0 * x^3 - H_1 * x^2 + H_2 * x - H_3 \quad (17)$$



#### 4. Αριθμητικοί υπολογισμοί

Για την επίλυση της εξίσωσης (12), κάνουμε χρήση των τιμών που δίνονται από τις Sharma και Saxena<sup>15</sup> των σταθερών που δίνονται στον Πίνακα 1.

Μπορούμε να αναθέσουμε διαφορετικές τιμές στις σταθερές  $a_i (i=0,1,2,3)$  και  $D_i (i=1,2,3)$  εξαρτώμενες από το δείγμα του δέρματος υπό μελέτη. Το σετ τιμών θεωρείται εδώ ότι είναι  $a_0=0\mu\text{m}$ ,  $a_1=0.3\mu\text{m}$ ,  $a_2=0.6\mu\text{m}$ ,  $a_3=1\mu\text{m}$ ,  $D_1=0.00068\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ ,  $D_2=0.0205\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ ,  $D_3=0.002\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ .

Οι αριθμητικοί υπολογισμοί έχουν εξαχθεί για 5 γραμμάρια φαρμάκου. Οι καμπύλες έχουν «πλοταρισθεί» για διάφορα πάχη αναφορικά με τα  $C^{(i)} (i=1,2,3)$  στις στρώσεις δέρματος σε χρόνους 0,5 και 10 δευτερολέπτων. Τα προφίλ της συγκέντρωσης φαρμάκου σε δύο διαφορετικά σετ τιμών δείχνονται στα Figures 1 και 2.

\*Θεωρώντας  $F(s)$  και  $G(s)$  να είναι δύο πολυώνυμα στο  $s$ , όπου ο βαθμός του  $F(s)$  είναι μικρότερος από αυτόν του  $G(s)$  και αν το  $G(s)$  έχει  $n$  διαφορετικές ρίζες  $a_i (i=1,2,\dots,n)$ , τότε

$$L^{-1} \left[ \frac{F(s)}{G(s)}; t \right] = \sum_{i=1}^n \frac{F(a_i)}{G'(a_i)} * e^{-a_i t}$$

#### 5. Συζήτηση και κλείσιμο

Η παρούσα εργασία είναι μια προσπάθεια να προσδιορίσουμε τη συγκέντρωση φαρμάκου στις ανθρώπινες στρώσεις δέρματος. Τελικά, έχουμε υπολογίσει τη συγκέντρωση φαρμάκου στα μεμονωμένα σημεία των διαφορετικών στρώσεων δέρματος και τα γραφήματα έχουν σχεδιαστεί μέσω υπολογιστή με χρήση του λογισμικού του MATLAB μεταξύ της συγκέντρωσης και του πάχους των στρώσεων δέρματος. Από τα γραφήματα που δίνονται στα Figures 1 και 2, η συγκέντρωση φαρμάκου προβάλλει σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα έχει προσδιοριστεί. Έχει γίνει κατανοητό ότι η καμπύλες της  $C^{(i)} (i=1,2,3)$  πέφτουν πιο γρήγορα στο Set-II και φτάνουν στην κατάσταση ισορροπίας νωρίτερα από ό, τι στο Set-I. Αναλύοντας τα προφίλ των συγκεντρώσεων, φαίνεται ότι η συγκέντρωση μειώνεται με αύξηση του συντελεστή





κατανομής, του συντελεστή απορρόφησης και των σταθερών διαδρομής. Οι καμπύλες που δίνονται στα figures αναπαριστούν την ποσότητα της απορρόφησης φαρμάκου στην περιοχή του θηλοειδούς και δικτυωτού στρώσεων λόγω της πύκνωσης δικτύου στο τριχοειδές αγγείο.

Η φόρμουλα της συνέλιξης κατά Laplace έχει χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή των καμπυλών συνεχούς κατανομής φαρμάκου εντός των δερματικών στρώσεων έχει εξαχθεί και δίνεται στα Figures 3 και 4. Τα εξαγόμενα αποτελέσματα σε αυτό το χαρτί εμφανίζονται να είναι ρεαλιστικά και είναι ισχυρότερα από τα αποτελέσματα κατά Sharma και Saxena<sup>15</sup>. Είχαν λάβει τη διαδρομή της απορρόφησης φαρμάκου από τους ιστούς και τη διαδρομή εισαγωγής του φαρμάκου από το αίμα ως σταθερές, ενώ όπως στο μοντέλο μας, διατηρώντας τις φυσιολογικές λειτουργίες των στρώσεων δέρματος υπόψη, τη διαδρομή απορρόφησης όπως μια εκθετικά φθίνουσα συνάρτηση της συγκέντρωσης. Επίσης, έχουν μελετήσει την κατανομή φαρμάκου στα TDD συστήματα για την περίπτωση της στάσιμης κατάστασης, ενώ η παρούσα εργασία είναι ένα χρονοεξαρτώμενο πρόβλημα και επιπλέον το μοντέλο τους είναι μια ειδική περίπτωση του μοντέλου μας. Η εργασία μας δείχνει μια στενή ομοιότητα και δίνει με μοντελοποιημένα αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτή από Sharma και Saxena<sup>15</sup> για την περίπτωση της στάσιμης κατάστασης. Επιπλέον, το μοντέλο μας είναι χρονοεξαρτώμενο και ο χρόνος παίζει ένα ρόλο κλειδί στη διάχυση φαρμάκου.

Το μοντέλο που αναπτύχθηκε μας βοηθάει στην πρόβλεψη της ποσότητας της συγκέντρωσης φαρμάκου σε διαφορετικούς ιστούς σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Επίσης, αυτό το μοντέλο ίσως είναι βοηθητικό στην ανάλυση του ρόλου των σταθερών διάχυσης και των συντελεστών απορρόφησης στα συστήματα διανομής φαρμάκου. Η μελέτη ίσως είναι βοηθητική στις ιατρικές επιστήμες σε διάφορες καταστάσεις.



## Μαθηματικό Παράρτημα Α.

$$\begin{aligned} h_i &= \alpha_{i+1} - \alpha_i, (i=0,1,2), g_i = D_i/h_i, r_i = k_i \cdot h_i, (i=1,2,3), q_j = g_j/\rho_{j-1}^2, n_j = r_j/\rho_{j-1}^2, p_j = h_j/\rho_{j-1}^2, \alpha_1 = \\ &2 \cdot (g_1+g_2) - (2/3) \cdot (r_1+n_2), \alpha_2 = -(1/\rho_1) \cdot [2 \cdot g_2 + (1/3) \cdot r_2], \alpha_3 = 2 \cdot (g_2+g_3) - (2/3) \cdot (r_2+n_3), \beta_1 = \\ &(2/3) \cdot (h_1+p_2), \beta_2 = (\rho_1 \cdot p_2)/(3 \cdot \rho_1), \beta_3 = 2 \cdot [\rho_1 \cdot \beta_2 + (1/3) \cdot p_3], \gamma_1 = 2 \cdot g_1 + (1/3) \cdot r_1 = 2 \cdot g_1 + (1/3) \cdot p_3, \gamma_2 = \\ &[(1/3) \cdot n_3 + 2 \cdot q_3] \cdot \rho_2 \cdot C_3 - (1+B_2) \cdot h_2 - (1+B_3) \cdot p_3 \cdot \rho_2, m_i = \beta_i \cdot C_1(\alpha_i, 0) + \beta_{i+1} \cdot C_2(\alpha_{i+1}, 0), (i=1,2), H_{02} = \\ &\alpha_1 \cdot \alpha_2 + \alpha_1 \cdot \alpha_3 + \alpha_2 \cdot \alpha_3, H_{12} = \alpha_0 \cdot \alpha_2 + \alpha_0 \cdot \alpha_3 + \alpha_2 \cdot \alpha_3, H_{22} = \alpha_0 \cdot \alpha_1 + \alpha_0 \cdot \alpha_3 + \alpha_1 \cdot \alpha_3, H_{32} = \alpha_0 \cdot \alpha_1 + \\ &\alpha_0 \cdot \alpha_2 + \alpha_2 \cdot \alpha_3, H_0 = \frac{\sum_{i=0}^3 C_i}{\Delta_i}, \Delta_i = \prod_{j=0, j \neq i}^3 (\alpha_i - \alpha_j) (i = 0,1,2,3), H_1 = \sum_{i=0}^3 H_{i1} \cdot \frac{C_i}{\Delta_i}, \\ &H_{i1} = \sum_{j=0, j \neq i}^3 \alpha_j, (i = 0,1,2,3), H_2 = \sum_{i=0}^3 H_{i2} \cdot \frac{C_i}{\Delta_i}, H_{i3} = \sum_{j=0, j \neq i}^3 \alpha_j, (i = 0,1,2,3). \end{aligned}$$



Πίνακας 1 Αριθμητικές τιμές.

	$\rho_1$	$\rho_2$	$B_2(\mu\text{m}^{-3})$	$B_3$	$k_1(\text{sec}^{-1})$	$k_2$	$k_3$
Set-I	0.8	0.9	0.002	0.02	0.4	0.5	0.55
Set-II	0.98	1	0.1	0.2	0.5	0.7	0.8



## Παραπομπές

1. Park JH, Allen MG, Prausnitz MR, Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J Controlled Release* 2005; **104**:51-66.
2. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug service. *Adv Drug Delivery Rev* 2001; **48**:159-72.
3. Qaliaf BA, Das DB, Mori D, Cui Z. Modeling transdermal delivery of high molecular weight drugs from microneedle systems. *Philos Trans R Soc A* 2007; **365**:2951-67.
4. Missel PJ. Finite element modeling of diffusion and partitioning in biological systems: the infinite composite medium problem. *Ann Biomed Eng* 2008; **28**:1307-17.
5. Lee AJ, King JR, Rogers TG. A multiple pathway model for the diffusion of drug in skin. *IMA J Math Appl Med Biol* 1996; **13**:127-50.
6. Lee AJ, King JR, Hibberd S. Mathematical modeling of the release of drug from porous, non-swelling transdermal delivery devices. *IMA J Math Appl Med Biol* 1998; **15**:135-63.
7. Khanday MA, Saxena VP. Mathematical study of diffusive fluid transport and distribution in human dermal regions. *Anal Theory Appl* 2010; **26**(4):350-8.
8. Agarwal M, Adlakha N, Pardasani KR. Thermal disturbances in dermal regions of human limbs involving metastasis of tumors. *Int Math Forum* 2010; **5**(39):1903-14.
9. Kumari B, Adlakha N. One dimensional model to study the effect of physical exercise on temperature distribution in peripheral regions of human limbs. *Appl Math Sci* 2013(27);1335-51.
10. Khanday MA. Numerical study of partial differential equations to estimate thermoregulation in human dermal regions for temperature dependent thermal conductivity. *J Egypt Math Soc Elsevier* 2013; **22**(1):152-5
11. Khanday MA, Mir Aijaz, Aasma Rafiq. Mathematical analysis on the treatment of cancer tumors using therapy based on local hyperthermia. *J Energy Heat Mass Trans* 2013; **35**:295-305.
12. Khanday MA, Aasma Rafiq, Mir Aijaz. Mathematical study of transient heat distribution in human eye using laplace transform. *Int J Mod Math Sci* 2014; **9**(2):118-27.
13. Khanday MA, Aasma Rafiq, Mir Aijaz. Variational finite element approach to estimate the heat distribution in human eye.
14. Khanday MA, Mir Aijaz, Aasma Rafiq. Numerical estimation of the fluid distribution pattern in human dermal regions with heterogeneous metabolic fluid generation. *J Mech Med Biol* 2014; **15**(1);1550001-12.
15. Sharma A, Saxena VP. Finite element modeling of drug distribution in transdermal drug delivery system. *Ind J Bio-mech* 2011;26-30.
16. Crank J. *The mathematics of diffusion*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press; 1975.
17. Gupta V, Pagey SS, Saxena VP. Numerical analysis of drug diffusion in human dermal region with linear shape function. *ISOR J Math* 2012; **4**(2):31-6.





18. Myer GE. *Analytic methods in conduction heat transfer*. Mc Graw Hill Company; 1971, pp. 320-428.



## ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

### Μέρος 1<sup>ο</sup>: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου χρονοανεξάρτητα.

**Παράγραφος 1.1: Υπολογισμός συγκέντρωσης με τη χρήση  
πολυωνύμου 3<sup>ου</sup> βαθμού σύμφωνα με το κύριο άρθρο.**

Έχουμε: 1.  $C(x) = H_3 \cdot x^3 + H_2 \cdot x^2 + H_1 \cdot x + H_0$ .

2.  $C(0) = 5$ , επομένως  $H_0 = 5$ .

3.  $C(1) = 0$ , επομένως  $H_1 + H_2 + H_3 = -5$  (1).

4.  $\partial C / \partial x | (x = 1) = 0$ , επομένως  $H_1 + 2 \cdot H_2 + 3 \cdot H_3 = 0$  (2).

Αφαιρώντας την (1) από τη (2) έχουμε:  $H_2 + 2 \cdot H_3 = 5$  (3).

Για το Set-I με  $C(0.3) = 4.76$  moles, έχουμε:

$0.027 \cdot H_3 + 0.09 \cdot H_2 + 0.3 \cdot H_1 = -0.24$  (4).

(1)(X0.3)  $0.3 \cdot H_1 + 0.3 \cdot H_2 + 0.3 \cdot H_3 = -1.5$  (5).

Αφαιρώντας την (4) από την (5) έχουμε  $0.21 \cdot H_2 + 0.273 \cdot H_3 = -1.26$  (6).

(3)(X0.21)  $0.21 \cdot H_2 + 0.42 \cdot H_3 = 1.05$  (7)

Αφαιρώντας την (6) από την (7) έχουμε:  $0.127 \cdot H_3 = 2.31$ , άρα  $H_3 = 18.19$ , και με αξιοποίηση των (1) και (2) έχουμε επιπλέον:  $H_2 = -31.38$  και  $H_1 = 8.19$ .

Τελικά:  $C(x) = 18.19 \cdot x^3 - 31.38 \cdot x^2 + 8.19 \cdot x + 5$ .

[  $C(0.1) = 5.52$  moles,  $C(0.2) = 5.53$  moles,  $C(0.4) = 4.42$  moles,  $C(0.5) = 3.52$  moles,  $C(0.6) = 2.55$  moles,  $C(0.8) = 0.79$  moles,  $C(0.82) = 0.65$  moles,  $C(0.83) = 0.58$  moles,  $C(0.85) = 0.46$  moles,  $C(0.9) = 0.21$  moles].

Για το Set-II με  $C(0.3) = 5.31$  moles έχουμε:

$0.027 \cdot H_3 + 0.09 \cdot H_2 + 0.3 \cdot H_1 = 0.31$  (8).

(1)(X0.3)  $0.3 \cdot H_1 + 0.3 \cdot H_2 + 0.3 \cdot H_3 = -1.5$  (9).

Αφαιρώντας την (8) από την (9) έχουμε  $0.21 \cdot H_2 + 0.273 \cdot H_3 = -1.81$  (10).

(3)(X0.21)  $0.21 \cdot H_2 + 0.42 \cdot H_3 = 1.05$  (7).

Αφαιρώντας τη (10) από την (7) έχουμε:  $0.127 \cdot H_3 = 2.86$ , άρα  $H_3 = 22.52$ , και με αξιοποίηση των (1) και (2) έχουμε επιπλέον:  $H_2 = -40.04$  και  $H_1 = 12.52$ .

Τελικά:  $C(x) = 22.52 \cdot x^3 - 40.04 \cdot x^2 + 12.52 \cdot x + 5$ .



[  $C(0.1) = 5.87$  moles,  $C(0.2) = 6.08$  moles,  $C(0.4) = 5.04$  moles,  $C(0.5) = 5.32$  moles,  $C(0.6) = 2.55$  moles,  $C(0.8) = 0.79$  moles,  $C(0.82) = 0.65$  moles,  $C(0.83) = 0.58$  moles,  $C(0.85) = 0.46$  moles,  $C(0.9) = 0.21$  moles].



Παράγραφος 1.2: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου μέσω γραμμικών υπο-συναρτήσεων που αλλάζουν στα σημεία αλλαγής της στρώσης δέρματος.

Έχουμε:  $C^{(i)} = \Phi_i + \varphi_i \cdot x$  ( $i = 1, 2, 3$ ).

Για το Set-I έχουμε:

$C^{(1)}(0) = 5$  moles, άρα  $\Phi_1 = 5$ .  $C^{(1)}(0.3) = 4.76$  moles, άρα  $0.3 \cdot \varphi_1 = -0.24$ , άρα  $\varphi_1 = -0.8$ .

Τελικά  $C^{(1)}(x) = 5 - 0.8 \cdot x$

$C^{(2)}(0.3) = 4.76$  moles, άρα  $0.3 \cdot \varphi_2 + \Phi_2 = 4.76$  (1).

$C^{(2)}(0.6) = 2.55$  moles, άρα  $0.6 \cdot \varphi_2 + \Phi_2 = 2.55$  (2).

Αφαιρώντας τη (2) από την (1) έχουμε  $-0.3 \cdot \varphi_2 = 2.21$ , άρα  $0.3 \cdot \varphi_2 = -2.21$ , άρα  $\varphi_2 = -7.37$ ,  $\Phi_2 = 4.76 + 2.21 = 6.97$ , άρα  $C^{(2)}(x) = 6.97 - 7.37 \cdot x$

$C^{(3)}(0.6) = 2.55$  moles, άρα  $0.6 \cdot \varphi_3 + \Phi_3 = 2.55$  (3)

$C^{(3)}(1) = 0$ , άρα  $\varphi_3 = -\Phi_3$  (4)

Αντικαθιστώντας την (4) στην (3), άρα  $-0.4 \cdot \varphi_3 = 2.55$ , άρα  $\varphi_3 = -6.375 = -\Phi_3$ , άρα  $\Phi_3 = 6.375$

Άρα  $C^{(3)}(x) = 6.375 \cdot (1-x)$





Για το Set-II έχουμε:

$C^{(1)}(0) = 5$  moles, άρα  $\Phi_1 = 5$ .  $C^{(1)}(0.3) = 5.31$  moles, άρα  $0.3\phi_1 = 0.31$ , άρα  $\phi_1 = 1.033$ .

Τελικά  $C^{(1)}(x) = 5 + 1.033x$

$C^{(2)}(0.3) = 5.31$  moles, άρα  $0.3\phi_2 + \Phi_2 = 5.31$  (1).

$C^{(2)}(0.6) = 2.96$  moles, άρα  $0.6\phi_2 + \Phi_2 = 2.96$  (2).

Αφαιρώντας τη (2) από την (1) έχουμε  $-0.3\phi_2 = 2.35$ , άρα  $0.3\phi_2 = -2.35$ , άρα  $\phi_2 = -7.833$ ,  $\Phi_2 = 5.31 + 2.35 = 7.66$ , άρα  $C^{(2)}(x) = 7.66 - 7.833x$

$C^{(3)}(0.6) = 2.96$  moles, άρα  $0.6\phi_3 + \Phi_3 = 2.96$  (3)

$C^{(3)}(1) = 0$ , άρα  $\phi_3 = -\Phi_3$  (4)

Αντικαθιστώντας την (4) στην (3), άρα  $0.4\Phi_3 = 2.96$ , άρα  $\Phi_3 = 7.4$ , άρα  $\phi_3 = -7.4$

Άρα  $C^{(3)}(x) = 7.4(1-x)$ .



## Συμπεράσματα

1. Και τα 2 figures (3 και 4) αποκλίνουν για μικρές τιμές του  $x$  και για την τιμή  $x = 0.4$ .
2. Και τα 2 γραφήματα συγκλίνουν για τιμές του  $x$  από 0.6 έως 0.8.
3. Το figure 4 αρχίζει να αποκλίνει από το  $x = 0.8$ , ενώ το figure 3 αρχίζει να αποκλίνει για το  $x = 0.9$ .
4. Στο 2<sup>ο</sup> σετ παρατηρούμε απόκλιση και από τα 2 γραφήματα για  $x$  από 0.1 έως 0.5.
5. Το πρώτο σετ αποκλίνει μόνο για τα «2.» και «3.».
6. Επομένως, μεγαλύτερη αντιπροσωπευτικότητα έχουμε στο 1<sup>ο</sup> σετ και στο figure 3.



**Παράγραφος 1.3: Απόδειξη της ασυνέχειας της ροής στα σημεία που αλλάζουν οι στρώσεις.**

Θα αποδείξουμε (και για τα 2 σετ) ότι: 1.  $\partial C^{(1)}/\partial x \neq \partial C/\partial x|(x = 0.3)$  και  $\partial C^{(2)}/\partial x \neq \partial C/\partial x|(x = 0.3)$   
2.  $\partial C^{(2)}/\partial x \neq \partial C/\partial x|(x = 0.6)$  και  $\partial C^{(3)}/\partial x \neq \partial C/\partial x|(x = 0.6)$ .

1. Για το Set-I έχουμε:  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.3) = 54.57 * x^2 - 62.76 * x + 8.19|(x = 0.3) = -5.73 \neq -0.8 = \frac{\partial C^{(1)}}{\partial x}$  και  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.3) = 54.57 * x^2 - 62.76 * x + 8.19|(x = 0.3) = -5.73 \neq -7.37 = \frac{\partial C^{(2)}}{\partial x}$ .

Για το Set-II έχουμε:  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.3) = 67.56 * x^2 - 80.08 * x + 12.52|(x = 0.3) = -5.42 \neq 1.033 = \frac{\partial C^{(1)}}{\partial x}$  και  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.3) = 67.56 * x^2 - 80.08 * x + 12.52|(x = 0.3) = -5.42 \neq -7.833 = \frac{\partial C^{(2)}}{\partial x}$ .

2. Για το Set-I έχουμε:  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.6) = 54.57 * x^2 - 62.76 * x + 8.19|(x = 0.6) = -9.82 \neq -7.37 = \frac{\partial C^{(1)}}{\partial x}$  και  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.6) = 54.57 * x^2 - 62.76 * x + 8.19|(x = 0.6) = -9.82 \neq -6.375 = \frac{\partial C^{(2)}}{\partial x}$ .

Για το Set-II έχουμε:  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.6) = 67.56 * x^2 - 80.08 * x + 12.52|(x = 0.6) = -11.21 \neq -7.833 = \frac{\partial C^{(2)}}{\partial x}$  και  $\frac{\partial C}{\partial x}|(x = 0.6) = 67.56 * x^2 - 80.08 * x + 12.52|(x = 0.3) = -11.21 \neq -7.4 = \frac{\partial C^{(3)}}{\partial x}$ .

Και η απόδειξη έχει ολοκληρωθεί.



Μέρος 2ο: Κώδικες Octave που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία.

```
>>x=0:0.05:1;
>>C=18.19.*x.^3-31.38.*x.^2+8.19.*x+5;
>>plot(x,C)
>>C=22.52.*x.^3-40.04.*x.^2+12.52.*x+5;
>>plot(x,C)
>>x=0:0.03:0.3;
>>C1=5-0.8.*x;
>>plot(x,C1)
>>x=0.3:0.03:0.6;
>>C2=6.97-7.37.*x;
>>plot(x,C2)
>>x=0.6:0.04:1;
>>C3=6.375-6.375.*x;
>>plot(x,C3)
>>x=0:0.03:0.3;
>>C1=5+1.033.*x;
>>plot(x,C1)
>>x=0.3:0.03:0.6;
>>C2=7.66-7.833.*x;
>>plot(x,C2)
>>x=0.6:0.04:1;
>>C3=7.4-7.4.*x;
>>plot(x,C3)
```





Μέρος 3ο: Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαρμάκου χρονοεξαρτώμενα.

Παράγραφος 3.1: Υπολογισμός των  $C_1$  και  $C_2$  και σύγκριση με τις τιμές που βρήκαμε στη μόνιμη κατάσταση για άπειρους χρόνους.

$$\text{Από τις σχέσεις } \begin{pmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} * \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \end{bmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \beta_2 & \beta_3 \end{pmatrix} * \begin{bmatrix} \dot{C}_1 \\ \dot{C}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \end{bmatrix}$$

$$\text{και } \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \alpha_2 & \alpha_3 \end{pmatrix} * \begin{bmatrix} C_2 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \beta_2 & \beta_3 \end{pmatrix} * \begin{bmatrix} \dot{C}_2 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \gamma_2 \end{bmatrix}$$

και δεδομένου ότι  $\alpha_1 = 0.3\mu\text{m}$ ,  $\alpha_2 = 0.6\mu\text{m}$  και  $\alpha_3 = 1\mu\text{m}$ , έχουμε:

για το Set-I: χρησιμοποιώντας τους τύπους υπολογισμού του

**Μαθηματικού Παραρτήματος Α.** για τα  $\beta_2, \beta_3, \gamma_1$  και  $\gamma_2$  έχουμε  $\beta_1 =$

$0.617$ ,  $\beta_2 = 0.625$ ,  $\gamma_1 = 0.045$ ,  $\gamma_2 = 0.4$ . Από τις πρώτες σχέσεις

εξάγονται τελικά οι σχέσεις:  $-0.3 * C_1 + 0.6 * C_2 - 0.617 * \dot{C}_1 +$

$$0.625 * \dot{C}_2 = 0.045$$

, άρα εφαρμόζοντας μετασχηματισμό Laplace σε αυτήν έχουμε:

$$-0.3 * \bar{C}_1 + 0.6 * \bar{C}_2 - 0.617 * (s * \bar{C}_1 - 5) + 0.625 *$$

$$(s * \bar{C}_2 - 0.2) = \frac{0.045}{s}. \quad (1)$$

$$\text{και } 0.6 * C_2 + 0.625 * \dot{C}_2 = 0.4$$

άρα εφαρμόζοντας μετασχηματισμό Laplace σε αυτήν έχουμε:

$$0.6 * \bar{C}_2 + 0.625 * (s * \bar{C}_2 - 0.2) = \frac{0.4}{s}, \rightarrow (0.625 * s + 0.6) *$$

$$\bar{C}_2 = \frac{0.4 + 0.125 * s}{s}, \rightarrow \bar{C}_2(s) = \frac{0.4 + 0.125 * s}{[s * (0.625 * s + 0.6)]} \quad (2)$$

Και με αντικατάσταση της (2) στην (1) έχουμε:

$$(0.3 + 0.617 * s) * \bar{C}_1 = (0.6 + 0.625 * s) * \bar{C}_2 +$$

$$\frac{2.96 * s - 0.045}{s} = \frac{0.125 * s + 0.4 + 2.96 * s - 0.045}{s} = \frac{3.085 + 0.355}{s}, \rightarrow \bar{C}_1(s) =$$

$$\frac{3.085 * s + 0.355}{[s * (0.3 + 0.617 * s)]} \quad (3)$$

Μορφή  $L[C_j(t)] = F_j(s)/G_j(s)$   $j = 1, 2$  με τα  $F_j$  και  $G_j$  να ικανοποιούν τις προϋποθέσεις που εκτίθενται στο κύριο άρθρο της εργασίας μας.

Άρα αντιστρέφοντας το μετασχηματισμό Laplace για τις (2) και (3)

έχουμε τελικά:  $C_1(t) - 3.5 = F_1(0)/G_1(0) + [F_1(0.3)/G_1(0.3)] * e^{-0.3t} +$

$F_1(0.6)/G_1(0.6)] * e^{-0.6t} + [F_1(1)/G_1(1)] * e^{-t} = 1.18 + 1.91 * e^{-0.3t} + 2.13 * e^{-0.6t}$

$+ 2.22 * e^{-t}$ , άρα  $C_1(t) = 4.68 + 1.91 * e^{-0.3t} + 2.13 * e^{-0.6t} + 2.22 * e^{-t}$ . Για  $t \rightarrow$

$\infty$ ,  $\rightarrow C_1 \rightarrow 4.68 \text{ moles}$ .



$$C_2(t) = F_2(0)/G_2(0) + [F_2(0.3)/G_2(0.3)]*e^{-0.3t} + [F_2(0.6)/G_2(0.6)]*e^{-0.6t} + [F_2(1)/G_2(1)]*e^{-t} = 0.67 + 0.45 * e^{-0.3t} + 0.35 * e^{-0.6t} + 0.28 * e^{-t}. \text{ Για } t \rightarrow \infty, \rightarrow C_2 \rightarrow 0.67 \text{ moles.}$$

Για το Set-II έχουμε: Από τις σχέσεις που εκτίθενται στο κύριο άρθρο για τον υπολογισμό των  $\beta_1, \beta_2, \gamma_1$  και  $\gamma_2$  έχουμε:  
 $(\beta_1 = 0.407, \beta_2 = 0.104, \gamma_1 = 0.055, \gamma_2 = 0.44)$

$$: -0.3 * C_1 + 0.6 * C_2 - 0.617 * \dot{C}_1 + 0.625 * \dot{C}_2 = 0.045$$

, άρα εφαρμόζοντας μετασχηματισμό Laplace σε αυτήν έχουμε:

$$-0.3 * \bar{C}_1 + 0.6 * \bar{C}_2 - 0.407 * (s * \bar{C}_1 - 4) + 0.104 * (s * \bar{C}_2 - 0.2) = \frac{0.055}{s}. \quad (1)$$

$$\text{και } 0.6 * C_2 + 0.104 * \dot{C}_2 = 0.44$$

άρα εφαρμόζοντας μετασχηματισμό Laplace σε αυτήν έχουμε:

$$0.6 * \bar{C}_2 + 0.104 * (s * \bar{C}_2 - 0.2) = \frac{0.44}{s}, \rightarrow (0.104 * s + 0.6) * \bar{C}_2 = \frac{0.44 + 0.208 * s}{s}, \rightarrow \bar{C}_2(s) = \frac{0.44 + 0.208 * s}{[s * (0.104 * s + 0.6)]} \quad (2)$$

Και με αντικατάσταση της (2) στην (1) έχουμε:

$$(0.3 + 0.407 * s) * \bar{C}_1 = (0.6 + 0.104 * s) * \bar{C}_2 + \frac{1.63 * s - 0.055}{s}, \rightarrow \bar{C}_1(s) = \frac{0.385 + 1.84 * s}{[s * (0.3 + 0.407 * s)]} \quad (3)$$

Μορφή  $L[C_j(t)] = F_j(s)/G_j(s)$   $j = 1, 2$  με τα  $F_j$  και  $G_j$  να ικανοποιούν τις προϋποθέσεις που εκτίθενται στο κύριο άρθρο της εργασίας μας.

Άρα αντιστρέφοντας το μετασχηματισμό Laplace για τις (2) και (3) έχουμε τελικά:  $C_1(t) - 4 = F_1(0)/G_1(0) + [F_1(0.3)/G_1(0.3)]*e^{-0.3t} + [F_1(0.6)/G_1(0.6)]*e^{-0.6t} + [F_1(1)/G_1(1)]*e^{-t} = 1.28 + 1.73 * e^{-0.3t} + 1.89 * e^{-0.6t} + 2 * e^{-t}$ , άρα  $C_1(t) = 5.28 + 1.73 * e^{-0.3t} + 1.89 * e^{-0.6t} + 2 * e^{-t}$ . Για  $t \rightarrow \infty, \rightarrow C_1 \rightarrow 5.28 \text{ moles.}$



$$C_2(t) = C_2(0) + F_2(0)/G_2(0) + [F_2(0.3)/G_2(0.3)]*e^{-0.3t} + [F_2(0.6)/G_2(0.6)]*e^{-0.6t} + [F_2(1)/G_2(1)]*e^{-t} = 0.71 + 0.62* e^{-0.3t} + 0.89*e^{-0.6t} + 0.74* e^{-t}. \text{ Για } t \rightarrow \infty, \rightarrow C_2 \rightarrow 0.71 \text{ moles.}$$

Οι τελευταίες τιμές είναι «πολύ κοντά» στις αντίστοιχες που βρήκαμε στη μόνιμη κατάσταση.



Παράγραφος 3.2: Υπολογισμός των  $C_1$  και  $C_2$ , ώστε να υπακούουν στα γραφήματα, και σχολιασμός αναφορικά με τη βέλτιστη λύση.

Set-I: Θέτουμε  $C_1(t) = 1.18 + 1.91 \cdot e^{-0.3t} + 2.13 \cdot e^{-0.6t} + 2.22 \cdot e^{-t} + C_1^*$   
και  $C_2(t) = 0.67 + 0.45 \cdot e^{-0.3t} + 0.35 \cdot e^{-0.6t} + 0.28 \cdot e^{-t} + C_2^*$ .

Προσδιορισμός  $C_1^*$ :

**Figure 1**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -4$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = +3$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = +4$ .

**Figure 2**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -3.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = +2$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = +2.1$ .

Προσδιορισμός  $C_2^*$ :

**Figure 1**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -0.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = 0$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = -0.5$ .

**Figure 2**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -1.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = -0.6$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = -0.6$ .





Set-II: Θέτουμε  $C_1(t) = 1.28 + 1.73 \cdot e^{-0.3t} + 1.89 \cdot e^{-0.6t} + 0.74 \cdot e^{-t} + C_1^*$   
και  $C_2(t) = 0.5 + 0.62 \cdot e^{-0.3t} + 0.89 \cdot e^{-0.6t} + 0.74 \cdot e^{-t} + C_2^*$ .

Προσδιορισμός  $C_1^*$ :

**Figure 1**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -3.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = +3$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = +3.8$ .

**Figure 2**

Για μικρούς χρόνους:  $C_1^* = -3$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_1^* = +2$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_1^* = +2.3$ .

Προσδιορισμός  $C_2^*$ :

**Figure 1**

Για μικρούς χρόνους:  $C_2^* = -1.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_2^* = 0.15$

Για μεγάλους χρόνους:  $C_2^* = -0.3$ .

**Figure 2**

Για μικρούς χρόνους:  $C_2^* = -2.5$ .

Για μεσαίους χρόνους:  $C_2^* = -0.5$ .

Για μεγάλους χρόνους:  $C_2^* = -0.5$ .



## Συμπεράσματα

1. Με τις παραπάνω μετατροπές είναι δυνατό τα  $C_1(t)$  και  $C_2(t)$  να επιβεβαιώνουν τα Figures 1 και 2.
2. Οι μετατροπές αυτές ισχύουν, διότι χρησιμοποιούμε τους μετασχηματισμούς Lagrange, επομένως αν  $C_1(s) - C_1(0) = G(s)$  και  $C_2(s) - C_2(0) = H(s)$ , τότε για την  $C_1^*(t) = C_1(t) + C_1^*$  και  $C_2^*(t) = C_2(t) + C_2^*$ , τότε  $C_1^*(s) - C_1^*(0) = C_1(s) + C_1^* - C_1(0) - C_1^* = C_1(s) - C_1(0) = G(s)$  και  $C_2^*(s) - C_2^*(0) = C_2(s) + C_2^* - C_2(0) - C_2^* = C_2(s) - C_2(0) = H(s)$ , δηλαδή διατηρείται το αναλλοίωτο του μετασχηματισμού Lagrange.
3. Το Figure 2 είναι πιο αντιπροσωπευτικό για να εργαστούμε με την παραπάνω μέθοδο.
4. Για μικρούς χρόνους υπάρχει απόκλιση ως προς τις  $C_i^*$ ,  $i = 1,2$ .
5. Για μεσαίους και μεγάλους χρόνους έχουμε «πολύ κοντά» τις  $C_i^*$  μεταξύ τους,  $i = 1,2$ .
6. Τα αποτελέσματα για τον Figure 2 αποδίδονται καλύτερα εργαζόμενοι με το Set-II, διότι για μικρούς χρόνους τα  $C_i^*$ ,  $i=1,2$  βρίσκονται «πολύ κοντά» μεταξύ τους, ενώ για μεσαίους και μεγάλους χρόνους στο κάθε  $C_i^*$ ,  $i=1,2$  προσθέτουμε ή αφαιρούμε ουσιαστικά τον ίδιο αριθμό.



### Παράγραφος 3.3: Απόδειξη της ασυνέχειας της ροής.

Αρκεί να δείξουμε ότι:  $\frac{\partial C_1}{\partial t} \neq \frac{\partial C_2}{\partial t}$ ,  $\leftrightarrow [Set - I] - 0.573 * e^{-0.3*t} - 1.278 * e^{-0.6*t} - 2.22 * e^{-t} \neq -0.228 * e^{-0.3*t} - 0.468 * e^{-0.6*t} - 0.8 * e^{-t}$ ,

που ισχύει για κάθε t.

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_1}{\partial t} \neq \frac{\partial C_2}{\partial t}, &\leftrightarrow [Set - II] - 0.519 * e^{-0.3*t} - 1.134 * e^{-0.6*t} \\ &- 2 * e^{-t} \\ &\neq -0.186 * e^{-0.3*t} - 0.534 * e^{-0.6*t} - 0.74 \\ &* e^{-t}, \end{aligned}$$

που ισχύει για κάθε t.

Και η απόδειξη έχει ολοκληρωθεί.

