



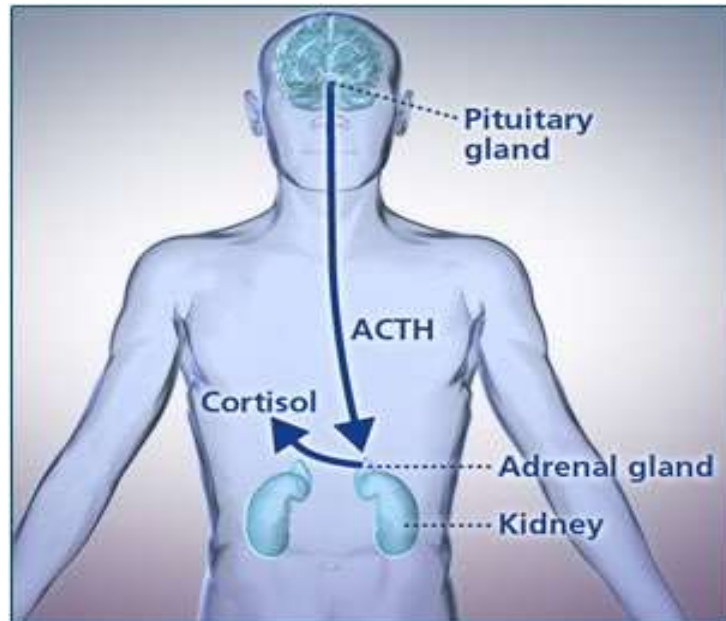
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ

ΑΝΩΤΕΡΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ –

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Διατροφική υποστήριξη ως συμβολή στην
αποκατάσταση ασθενούς με νόσο *Cushing*»**

Ζαρδέλη Αφροδίτη

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπων καθηγητής: Δρ. Γεώργιος Α. Φραγκιαδάκης

Μέλη:

©

2015

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας :

Και πρώτα απ' όλα, στον επιβλέποντα καθηγητή μου τον Δρ. Γεώργιο Α. Φραγκιαδάκη για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσε με τη διδασκαλία του όλα αυτά τα χρόνια αλλά και για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, τη συμμετοχή του κατά τη διαδικασία αναζήτησης βιβλιογραφικού υλικού καθώς και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Τον φίλο μου Στάθη Σκουφά για την πολύτιμη βοήθειά του, την επαγγελματική του συμβολή και την διαιτολογική υποστήριξη που παρείχε για την επιτυχής διεκπεραίωση του περιστατικού.

Την Π.Β. που δέχτηκε να συμμετέχει στην μελέτη μου και για την άψογη συνεργασία της.

Την αδερφή μου στην οποία αφιερώνω την παρούσα πτυχιακή εργασία και τους γονείς μου για την υπομονή τους και υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσης εργασίας, αλλά και όλα αυτά τα χρόνια.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	1
Περίληψη	4
Abstract	5
1. Εισαγωγή.....	6
1.1 Επίπτωση και Επιπολασμός	8
1.2 Παθοφυσιολογία.....	9
1.3 Κλινικά συμπτώματα	12
Σύνδρομο Cushing και υπέρταση.....	14
Σύνδρομο Cushing και σακχαρώδης διαβήτης.....	15
Σύνδρομο Cushing και απώλεια οστικής μάζας.....	16
1.4 Διάγνωση.....	17
Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου	17
Ολονύκτια και 48-ωρη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη	18
Μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης	19
Διαφορική Διάγνωση	20
1.5 Θεραπεία	21
1.6 Διατροφική προσέγγιση	23
Αλάτι	23
Χοληστερόλη	24
Σάκχαρα	24
Ασβέστιο,βιταμίνηDκαι βιταμίνη K.....	25
2. Σκοπός.....	27
3. Μεθοδολογία.....	28
3.1 Ιατρικό ιστορικό.....	28
3.2 Διατροφικό ιστορικό και 24ωρη ανάκληση.....	30
3.3 Ανθρωπομετρικά δεδομένα.....	33
3.4 Διατροφική παρέμβαση.....	35
3.5 Σχεδιασμός διαιτολογίου.....	37
4. Αποτελέσματα.....	38
5. Συζήτηση.....	44
6. Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφία.....	49

Περίληψη

Εισαγωγή: Η νόσος Cushing προκαλείται από αδενώματα της υπόφυσης, τα οποία παράγουν περισσότερη ACTH με συνέπεια την υπερβολική παραγωγή και έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η χρόνια υπερέκκριση κορτιζόλης σχετίζεται άμεσα με ανοχή στη γλυκόζη, υπέρταση και οστεοπόρωση. Στο παρελθόν δεν έχει μελετηθεί η επίδραση διατροφικής παρέμβασης σε ασθενή με νόσο Cushing.

Σκοπός: Η διατροφική υποστήριξη ως συμβολή στην αποκατάσταση ασθενούς με νόσο Cushing με στόχο την απώλεια βάρους και τη ρύθμιση βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται με μεταβολικές επιπλοκές.

Μεθοδολογία: Για τους σκοπούς της μελέτης – περιστατικού έλαβαν χώρα μια σειρά από απαραίτητες διαιτολογικές και διατροφολογικές ενέργειες: λήψη ιατρικού και διατροφικού ιστορικού, 24ωρης ανάκλησης, ανθρωπομετρικών δεδομένων (βάρος, ύψος, σωματικές περιφέρειες, δερματικές πτυχές κ.α.), σχεδιασμός διατροφικού προγράμματος στα πλαίσια της μεσογειακής διατροφής.

Αποτελέσματα: Μετά από 6 μήνες διατροφικής παρέμβασης η Π.Β. απώλεσε 9,1 % του σωματικού της βάρους, 5,5 % σωματικού λίπους, βελτίωσε το λιπιδαιμικό, γλυκαιμικό και ενζυμοηπατικό προφίλ, μείωσε την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών επισφαλών για την υγεία της όπως νάτριο, να αυξήσει την πρόσληψη ωφέλιμων θρεπτικών συστατικών όπως βιταμίνη C, βιταμίνη A, ασβέστιο.

Συμπεράσματα: Η διατροφική παρέμβαση στην ασθενή επιτέλεσε τους στόχους της αναφορικά με την απώλεια σωματικού βάρους και τη ρύθμιση βιοχημικών δεικτών. Ωστόσο, δεν φάνηκε να υπάρχει καμία μεταβολή στην ορμονολογική ισορροπία πριν και μετά την παρέμβαση. Για το χρονικό διάστημα της παρέμβασης, η Π.Β. διαφοροποίησε τις διατροφικές της συνήθειες, όχι όμως και το γενικότερο τρόπο ζωής, π.χ. αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Πιθανότατα, η συνεργασία θεράποντα ιατρού, διατροφολόγου, ψυχικού συμβούλου και γυμναστή θα αποτελούσε μια αρτιότερη παρέμβαση για την περίπτωση της ασθενούς.

Abstract

Introduction: Cushing's disease is due to pituitary adenomas, which stimulate ACTH hypersecretion. As a result, more cortisol is produced and secreted from adrenal glands. Chronic cortisol hypersecretion is related to glucose tolerance, hypertension and osteoporosis. Until now, the effect of nutritional intervention on a patient with Cushing's disease has not been studied.

Aim: The nutritional contribution to the rehabilitation of patient with Cushing's disease with the aim of weight loss and biomarkers, relevant to metabolic disorders, regulation.

Methodology: A series of dietetic interventions was applied for the purposes of this case study such as: medical and dietetic history, 24hour recall, anthropometric measured (weight, height, circumferences, skinfolds etc.), diet program under the light of mediterranean diet.

Results: After 6 months of nutritional intervention, P.V. managed to lose 9.1% of body weight, 5.5% of body fat, improved the lipidemic, glycaemic and enzyme- hepatic status, abridged the daily intake of unsound nutrients, i.e. sodium and raised the daily intake of necessary nutrients (in favor of Cushing's disease) such as vitamin C, vitamin A and calcium.

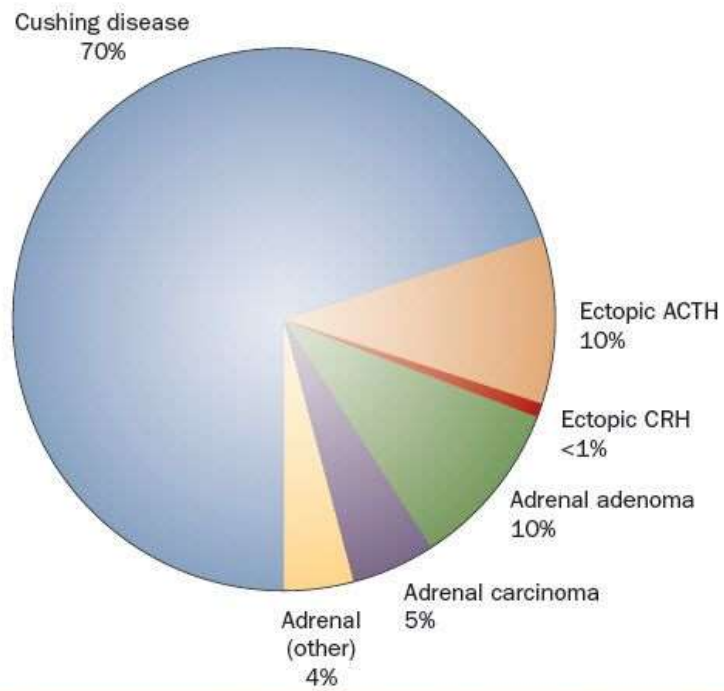
Conclusions: The nutritional intervention accomplished its goals concerning weight loss and biomarkers regulation. Nevertheless, there has been no significant alteration on hormonal balance before and after the intervention. As far as the duration of the intervention concerned, P.V. changed her dietary habits, but not the generalized way of life, i.e. increase of physical activity. Probably, a multidisciplinary approach, which would include physician, dietitian, psychologist and fitness trainer, would be much more holistic for this case study.

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια οι άνθρωποι έχουν γίνει πιο ενήμεροι για τα οφέλη της ισορροπημένης διατροφής και την πολύ στενή της σχέση με την υγεία. Η σχέση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν υπάρχει κάποια νόσος. Αυτό συμβαίνει καθώς κατά την διάρκεια πολλών παθήσεων οι διατροφικές ανάγκες του ατόμου μπορεί να διαφοροποιούνται αρκετά. Αυτές οι ιδιαίτερες διατροφικές απαιτήσεις κατά περίπτωση μπορεί να αφορούν τόσο μακροθρεπτικά (πχ ενεργειακή πρόσληψη μετά από τραυματισμούς, κατάγματα, χειρουργικές επεμβάσεις πυρετό. Περιορισμό κορεσμένων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα κλπ) όσο και μικροθρεπτικά (πχ περιορισμός νατρίου σε υπερτασικούς, αύξηση πρόσληψης σιδήρου στην αναιμία, ελάττωση πρόσληψης καλίου σε νεφροπαθείς, αύξηση πρόσληψης βιταμινών συμπλέγματος Β σε ασθενείς με αλκοολική νευροπάθεια κλπ) Ανάμεσα στις πολλές ασθένειες που η διατροφή διαδραματίζει άλλοτε προληπτικό, άλλοτε επικουρικό και άλλοτε πρωταρχικό ρόλο είναι και η σχετικά σπάνια νόσος Cushing.

Πριν αναφερθούμε στο ρόλο της διατροφής κατά τη νόσο Cushing, θα πρέπει να κατανοήσουμε την ασθένεια που ονομάζεται σύνδρομο Cushing. Το σύνδρομο Cushing το οποίο για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Harvey Cushing το 1932 (Cushing, 1969), είναι το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων που προκαλείται από την υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης στον οργανισμό. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να οφείλονται είτε σε εξωγενή χορήγηση από κάποια φαρμακευτική αγωγή σε όπως σε χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα είτε σε ενδογενή παραγωγή με την οποία θα ασχοληθούμε και περισσότερο καθώς αφορά το αντικείμενο – περιστατικό αυτής της μελέτης.

Η υπερπαραγωγή στον οργανισμό κορτιζόλης από τα επινεφρίδια οφείλεται σε διάφορα αίτια. Η νόσος Cushing είναι το πιο σύνηθες αίτιο του ενδογενούς συνδρόμου Cushing, και αφορά το 70% του συνόλου των περιπτώσεων (Tritos et al., 2011) μεταξύ άλλων όπως έκτοπη παραγωγή ACTH (10%), έκτοπη παραγωγή CRH (<1%), αδένωμα στα επινεφρίδια (10%), καρκίνωμα των επινεφριδίων (5%) και άλλα (4%) (Εικόνα 1).



Medscape Source: Nat Rev Endocrinol © 2011 Nature Publishing Group

Εικόνα 1. Τα αίτια του ενδογενούς συνδρόμου Cushing

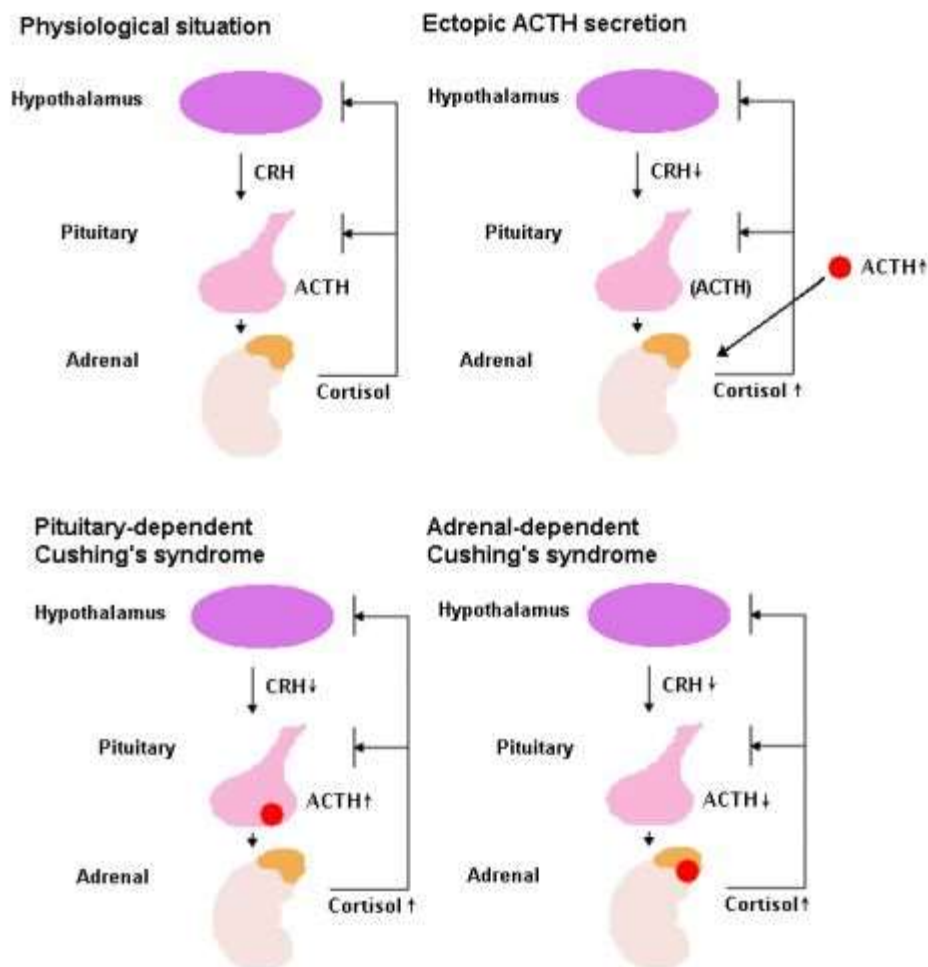
1.1 Επίπτωση και Επιπολασμός

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Cushing εκτιμάται με 1-3 περιπτώσεις/εκατομμύριο/έτος και ο επιπολασμός του είναι κοντά στις 40 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκους. Μια μελέτη που είχε γίνει σε μια περιοχή της Ισπανίας, ανέφερε ετήσια επίπτωση της νόσου Cushing 2,4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκους και επιπολασμό 39,1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκους (Etxabe and Vazquez, 1994). Σε μια άλλη μελέτη που έγινε στη Δανία, η ετήσια επίπτωση της νόσου Cushing ήταν 1,2-1,7/εκατομμύριο ετησίως χωρίς κάποια μεταβολή στα ποσοστά μεταξύ 1985-1990 και 1991-1995. Η ετήσια συχνότητα καλοηθών αδενωμάτων των επινεφριδίων και του καρκίνου των επινεφριδίων ήταν 0,6/εκατομμύριο κατοίκους και 0,2/εκατομμύριο κατοίκους αντίστοιχα. Η ετήσια επίπτωση του συνδρόμου Cushing προκαλούμενη από μη κακοήγη αίτια ήταν 2,3/εκατομμύριο (Lindholm et al., 2001). Στους 2-5% φαίνεται πως η υπερέκκριση κορτιζόλης εμφανίζεται σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη και υπέρταση. Εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες από 20 έως 50 ετών, ενώ πάνω από το 70% των ασθενών είναι γυναίκες (3:1) (Steffensen et al., 2010, Castinetti et al., 2012). Η νόσος Cushing είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται σε 0,2 περίπου περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο άτομα ετησίως. Η πιο κρίσιμη ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου είναι 25-40 ετών (Steffensen et al., 2010).

1.2 Παθοφυσιολογία

Η νόσος Cushing είναι μια σοβαρή κλινική κατάσταση η οποία προκαλείται από αδενώματα (όγκοι) της υπόφυσης που στη πλειονότητά τους είναι καλοήθεις. Οι όγκοι αυτοί είναι πολύ μικροί (συνήθως κάτω από 1 εκατοστό) και συχνά δεν μπορούν να ανιχνευθούν ούτε με τεχνικά μέσα όπως μαγνητική τομογραφία, καθιστώντας δύσκολη την εντόπισή τους (Biller et al., 1992). Η υπόφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου και συνδέεται με τον εγκέφαλο διαμέσου ενός μίσχου μέσω του οποίου μεταφέρονται σήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα που ρυθμίζουν τη λειτουργία της, εκκρίνοντας μια σειρά από ορμόνες που ουσιαστικά επηρεάζουν σχεδόν κάθε λειτουργία του σώματός μας.

Η ACTH (Adrenocorticotropic Hormone: Φλοιοεπινεφριδιοτρόπο Ορμόνη) είναι η ορμόνη που ρυθμίζει τη λειτουργία των επινεφριδίων και την παραγωγή κορτιζόλης. Η κορτιζόλη είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα επινεφρίδια και είναι ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό καθώς ρυθμίζει τον μεταβολισμό, την καρδιαγγειακή λειτουργία, το ανοσοποιητικό σύστημα και βοηθά τον οργανισμό να ανταποκρίνεται στο στρες. Στις περιπτώσεις νόσου Cushing το αδένωμα της υπόφυσης παράγει περισσότερη ACTH κάτι που κατά συνέπεια οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή και έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια (Praw and Heaney, 2009). Οι κύριες αιτίες του συνδρόμου Cushing είναι η ACTH-εξαρτώμενη νόσος, η ACTH-μη εξαρτώμενη νόσος και ιατρογενής νόσος (χορήγηση φαρμακευτικής κορτιζόνης). Η ACTH-εξαρτώμενη νόσος προκαλείται από μία ανώμαλη παραγωγή της ACTH είτε "τοπικά", από έναν όγκο της υπόφυσης (νόσος Cushing) (έως το 70% των περιπτώσεων συνδρόμου Cushing), είτε λόγω έκτοπης παραγωγής ACTH σε πολλές περιοχές από νευροενδοκρινείς όγκους. Σπάνια κατάσταση είναι όταν ACTH-εξαρτώμενη νόσος μπορεί να προκληθεί από έκτοπη παραγωγή CRH (κορτικοεκλυτίνη) από όγκους, η οποία CRH προκαλεί αύξηση της παραγωγής ACTH. Στην περίπτωση ACTH-μη εξαρτώμενης νόσου, είτε και τα δύο επινεφρίδια υπερλειτουργούν, είτε υπάρχει ένας επινεφριδιακός όγκος που υπερπαραγάγει κορτιζόλη. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης αναστέλλουν τα κορτικοτρόπο κύτταρα, με αποτέλεσμα χαμηλή παραγωγή της ACTH (Sharma and Nieman, 2011) (Εικόνα 3).



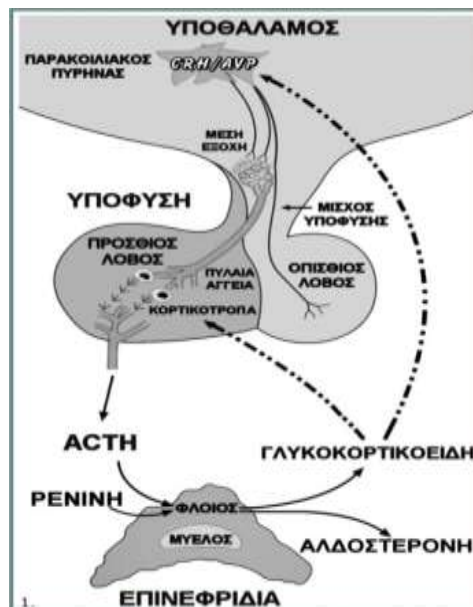
Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία της νόσου Cushing και κύριες αιτίες του συνδρόμου

(Πηγή: www.uab.cat/Imatge/988/67/cushinginglim.jpg)

Η ACTH έχει ως κύριο ιστό-στόχο το φλοιό των επινεφριδίων, όπου διεγείρει την παραγωγή της κορτιζόλης και των επινεφριδιακών ανδρογόνων από τη σπηλιδωτή ζώνη και τη δικτυωτή ζώνη αντίστοιχα (Richards, 2001). Η ACTH ασκεί έλεγχο στα επίπεδα της κορτιζόλης. Αύξηση στα επίπεδα της ACTH έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ACTH είναι η ενεργοποίηση της δραστηριότητας της αδενυλικής κυκλάσης, αύξηση κυτοσολικής κυκλικής αδενοσίνης (cAMP) και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A. Ασκεί επίσης μακροπρόθεσμα αποτελέσματα επί του φλοιού των επινεφριδίων. Η παρατεταμένη διέγερση της ACTH οδηγεί σε υπερτροφία των επινεφριδίων και η μειωμένη έκκριση της μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία των επινεφριδίων (δευτερογενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή) (Raff and Findling, 2003).

Η ACTH, νευροπεπτίδιο 39 αμινοξέων, αποτελεί μέρος ενός πρόδρομου μορίου, της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC), η οποία επίσης περιέχει β-ενδορφίνη, β-λιποτροπίνη, φλοιοτροποειδές πεπτίδιο του ενδιάμεσου λοβού (CLIP) και διάφορες μελανοτρόπους ορμόνες (ορμόνες διέγερσης των μελανοκυττάρων MSH) (Raff and Findling, 2003).

Ο υποθάλαμος είναι το πρώτο επίπεδο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ), καθώς εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), η οποία στη συνέχεια ρυθμίζει την έκκριση της ACTH από την αδενουπόφυση. Η CRH συντίθεται κυρίως από τους μικροκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN) του υποθαλάμου και στη συνέχεια εκκρίνεται στον υποθάλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα, μέσω του οποίου καταλήγει στα κορτικοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ)

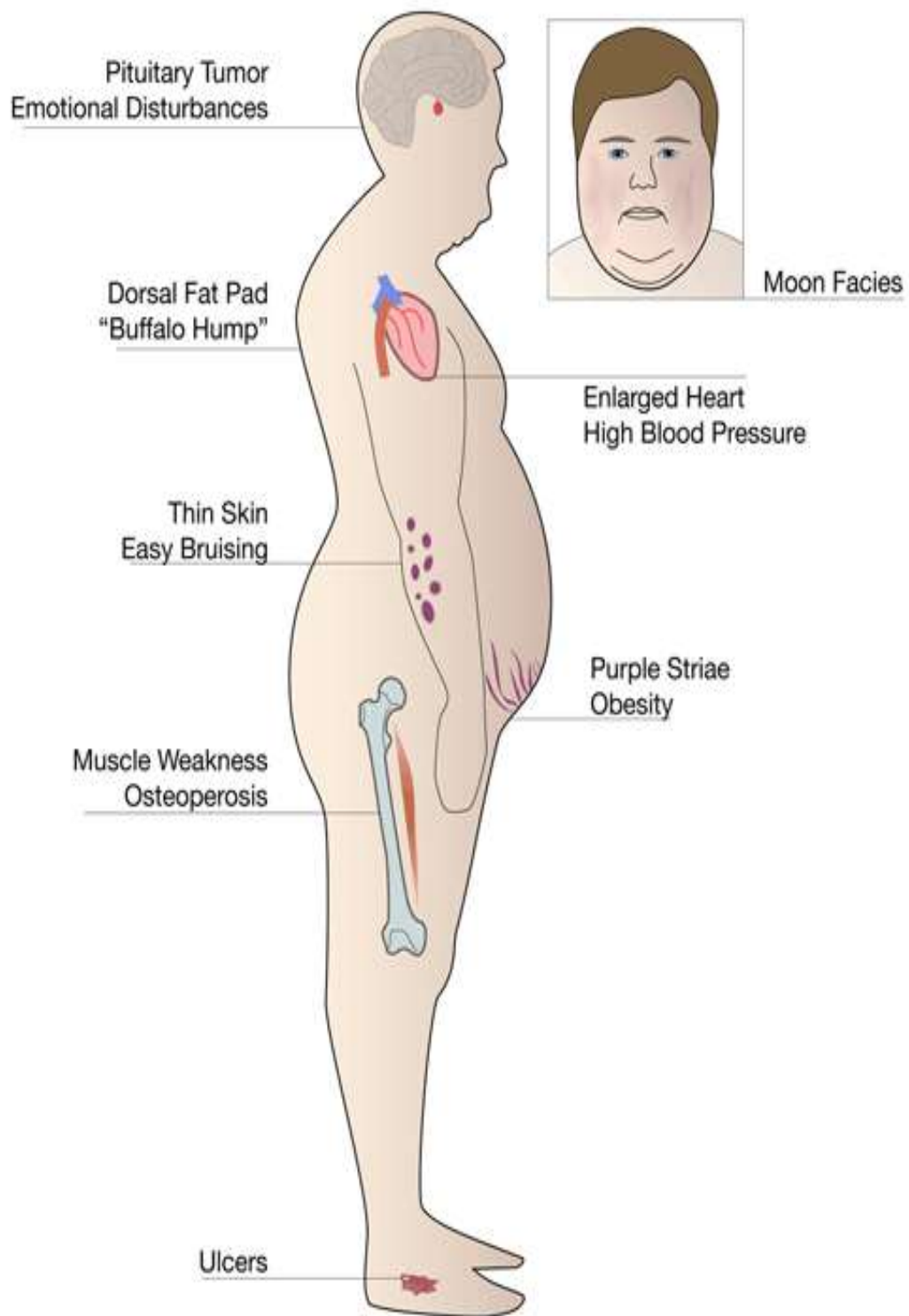
(Πηγή: www.hygeia.gr/articlefiles/719-2039-2011_07_22_gr.jpg)

Η αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP) είναι ο δεύτερος ισχυρότερος διεγέρτης της έκκρισης της ACTH, αν και η επίδρασή της δεν θεωρείται αυτόνομη, αλλά κυρίως συνεργιστική στη δράση της CRH (Aguilera and Rabadan-Diehl, 2000). Μόλις απελευθερωθούν οι CRH και AVP εντός των τριχοειδών, εκβάλλουν στην πρόσθια υπόφυση και αυξάνουν την απελευθέρωση της ACTH. Τέλος, στη καταστολή της

έκκρισης της ACTH καθοριστική είναι η παλίνδρομη κατασταλτική επίδραση που ασκούν τα γλυκοκορτικοειδή των επινεφριδίων και η ίδια η ACTH στα κορτικοτρόπα κύτταρα (Jacobson and Sapolsky, 1991).

1.3 Κλινικά συμπτώματα

Η υπερβολική παραγωγή κορτιζόλης έχει πολλές σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Οι περισσότεροι ασθενείς με σύνδρομο Cushing λόγω της ταχείας αύξησης βάρους (Muller et al., 2006), το οποίο είναι από τα βασικότερα χαρακτηριστικά, εμφανίζουν κεντρική παχυσαρκία, η αποστρογγύλωση του προσώπου (το λεγόμενο "πανσεληνοειδές προσωπείο") και το αυχενορραχιαίο λιπώδες σώμα ("ύβος βουβάλου"). Δερματολογικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cushing περιλαμβάνουν ιώδεις ραβδώσεις (πορφυρές ή βαθυέρυθρες) και έχουν πλάτος τουλάχιστον 1 cm, εύκολες εκχυμώσεις, λιπαρό δέρμα και εμφάνιση ακμής. Ιώδεις ραβδώσεις προκαλούνται από ελλιπή σύνθεση κολλαγόνου, με αποτέλεσμα λέπτυνση του δέρματος (Urbanic and George, 1981). Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν εύκολες εκχυμώσεις, οι οποίες προκαλούνται από την αδυναμία των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων και του περιβάλλοντα συνδετικού ιστού. Σε περιπτώσεις υπερβολικής παραγωγής της ACTH (νόσος Cushing, έκτοπη παραγωγή της ACTH), προκαλείται μελάγχρωση. Η διάρκεια και ο βαθμός υπερέκκρισης της ACTH επηρεάζουν την σοβαρότητα της μελάγχρωσης. Οι ασθενείς έχουν κίνδυνο εκδήλωσης δερματικών μολύνσεων από τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών. Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών μπορεί να καταστείλει την σύνθεση των μυϊκών πρωτεϊνών, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί ατροφία των μυών (Zada, 2013). Μακροχρόνιο σύνδρομο Cushing μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση, κατάγματα συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (Zada, 2013). Ωστόσο, στις γυναίκες, οι ανωμαλίες του καταμήνιου κύκλου πολλές φορές προηγούνται των άλλων συμπτωμάτων, ενώ οι άνδρες αναφέρουν συχνά ελάττωση της libido και ανικανότητα (Newell-Price et al., 2006). Μπορεί να υπάρξουν έντονες συναισθηματικές αλλαγές στο σύνδρομο Cushing. Αλλαγές στη διάθεση περιλαμβάνουν οξυθυμία, άγχος, κατάθλιψη και κάποιες φορές μπορεί να προκαλέσει ψύχωση και σύγχυση (Shibli-Rahhal et al., 2006). Τα εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν το σύνδρομο Cushing είναι : ανοχή στη γλυκόζη, υπέρταση, οστεοπόρωση και διαβήτης. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά από μόνα τους δεν βοηθάνε στη διάγνωση του συνδρόμου (Zada, 2013).



Εικόνα 5. Κλινικά συμπτώματα συνδρόμου Cushing.

(Πηγή: http://adrenalcenter.org/cushings_syndrome.html, University of Columbia)

Σύνδρομο Cushing και υπέρταση

Η αυξημένη θνησιμότητα του συνδρόμου Cushing οφείλεται κατά ένα μέρος στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος είναι 5 φορές μεγαλύτερος από το μέσο όρο του πληθυσμού (Torpy et al., 2002). Η υπέρταση, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η σπλαγγική παχυσαρκία αποτελούν συνήθεις καρδιομεταβολικούς κινδύνους σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing.

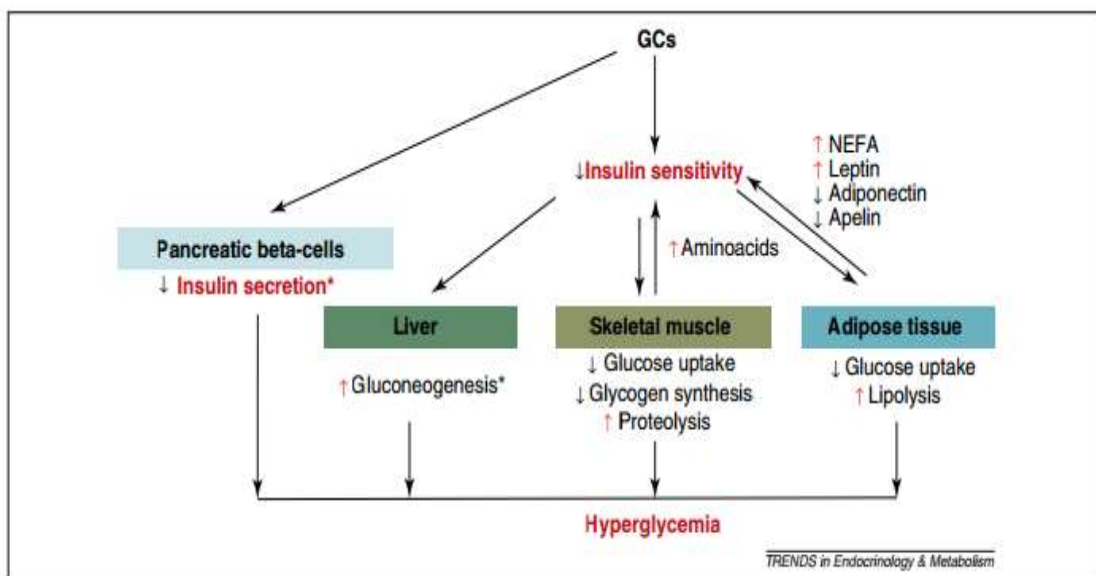
Η υπέρταση είναι ένα συχνό χαρακτηριστικό του ενδογενούς συνδρόμου με επιπολασμό που αγγίζει το 80% σε ενήλικο πληθυσμό. Στο έκτοπο σύνδρομο, είναι ακόμα πιο σύνηθες για τους ενήλικες (95%), ενώ για τα παιδιά και τους εφήβους ο επιπολασμός είναι στο 47% (Stewart et al., 1995, Magiakou et al., 1997).

Παρόμοια, η εμφάνιση της υπέρτασης σε ασθενείς με νόσο Cushing προσεγγίζει το 85% (Faggiano et al., 2003, Mancini et al., 2004b). Συνήθως η υπέρταση εμφανίζεται στο 24 – 56% των ασθενών που ακολούθησαν επιτυχή επέμβαση (Mancini et al., 2004b), πιθανότατα είτε εξαιτίας μικροαγγειακής αναδιαμόρφωσης είτε εξαιτίας υποβόσκουσας ιδιοπαθούς υπέρτασης (Fallo et al., 1996). Επιπλέον, η διάρκεια της νόσου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε υπερτασικούς απ' ό τι νορμοτασικούς ασθενείς (Gomez RM, 2007).

Στους υγιείς ενήλικες η αρτηριακή πίεση ακολουθεί μια ημερήσια διακύμανση, που μειώνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας, και ομοιάζει με τη διακύμανση της κορτιζόλης. Η απουσία της νυκτερινής μείωσης της πίεσης εντοπίζεται σε μια πληθώρα καταστάσεων που περιλαμβάνουν την επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή αρτηριακή υπέρταση (Spieker et al., 1993). Είναι εμφανές ότι τα γλυκοκορτικοειδή έχουν καίριο ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που εξηγούν πως η υπερέκκριση κορτιζόλης καταλήγει σε υπέρταση σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Οι σπουδαιότεροι αφορούν στην αλατοκορτικοειδή επίδραση της κορτιζόλης, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης και τη δράση της κορτιζόλης στην περιφερική και συστηματική αγγείωση (Magiakou et al., 2006).

Σύνδρομο Cushing και σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια συχνή επιπλοκή του συνδρόμου. Οφείλεται σε χρόνια έκθεση στην αυξημένη έκκριση γλυκοκορτικοειδών, τόσο ενδογενή όσο και εξωγενή, και χαρακτηρίζεται από μια σειρά κλινικών συμπτωμάτων όπως κεντρική παχυσαρκία, μωβ ραβδώσεις, μυϊκή αδυναμία, ακμή, υπερτρίχωση και νευροψυχολογικές διαταραχές. Ο διαβήτης εμφανίζεται σα συνέπεια της ινσουλινοαντίστασης σε συνδυασμό με διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης, οι οποίες προκαλούνται από την υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών. Από μελέτες έχει φανεί ότι έστω και μικρή αύξηση της κορτιζόλης σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση στο μεταβολικό σύνδρομο (Andrew et al., 2002). Μάλιστα, η μεταβολή στην ινσουλινοευαισθησία φαίνεται να είναι συνέπεια της υπερκορτιζολαιμίας, καθώς σε ασθενείς με τη νόσο έχουν παρατηρηθεί υψηλές τιμές του δείκτη HOMA (Homeostatic Model Assessment) και χαμηλές τιμές του δείκτη ISI (Insulin Sensitivity Index) ανεξάρτητα από το βάρος των πασχόντων (Terzolo et al., 2002). Εν γένει, η ινσουλινοαντίσταση επικρατεί, αφού ακόμα και όταν ο ασθενής βρίσκεται σε ύφεση, ο δείκτης Homa είναι υψηλότερος σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Barahona et al., 2009a). Στο διάγραμμα 1 περιγράφονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, μέσω των οποίων η υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη (Mazziotti et al., 2011).



Σύνδρομο Cushing και απώλεια οστικής μάζας

Το 30 – 50% των ασθενών με Cushing αντιμετωπίζουν κατάγματα, ιδιαίτερα στη σπονδυλική στήλη (Valassi et al., 2011). Παράλληλα, ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε αυτούς τους ασθενείς αγγίζει το 50% (Mancini et al., 2004a). Τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν στο μεταβολισμό των οστών και του ασβεστίου. Συγκεκριμένα, σε υπερέκκριση αναστέλλουν την αντιγραφή και κυτταρική διαφοροποίηση των οστεοβλαστών με συνέπεια να μειώνεται η σύνθεση και να αυξάνεται η αποδόμηση του κολλαγόνου των οστών (Canalis and Giustina, 2001).

Μάλιστα, έχει φανεί ότι τα ελλείμματα της οστικής μάζας είναι αναστρέψιμα όταν ακολουθείται θεραπεία διόρθωσης της υπερέκκρισης κορτιζόλης. Συγκεκριμένα, ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η οστική πυκνότητα αλάτων στη σπονδυλική στήλη αλλά και στο «λαιμό» του ισχίου βελτιώνεται μετά από επιτυχημένη θεραπεία (Kristo et al., 2006). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν είχαν τα ίδια αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αποκατάσταση της οστικής πυκνότητας και ποιότητας του οστού είναι ελλιπής (Hermus et al., 1995). Πάρα το γεγονός ότι οι οστικοί δείκτες βελτιώνονται σε ασθενείς με ύφεση, συγκριτικά με τους ενεργούς ασθενείς, είναι διαταραγμένοι σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Barahona et al., 2009b).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ανάκτηση της οστικής πυκνότητας είναι μερική σε θεραπευμένους ασθενείς. Παράλληλα, φαίνεται ότι η υπερέκκριση κορτιζόλης επηρεάζει περισσότερο τις νεαρές ηλικίες, όπου η ανάπτυξη του σκελετού δεν έχει ολοκληρωθεί. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για να αξιολογήσει την επίδραση της υπερέκκρισης κορτιζόλης στον κίνδυνο καταγμάτων.

1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου Cushing είναι δύσκολη. Αν το ιστορικό και τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση είναι ενδεικτικά υπερκορτιζολισμού οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του συνδρόμου Cushing είναι : 1) Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου, 2) Ολονύκτια και 48-ωρη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, 3) Μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης (Nieman et al., 2008).

Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου

Η κορτιζόλη εμφανίζεται στα ούρα τόσο ως συζευγμένος μεταβολίτης που παράγεται στα ούρα, τόσο και στην ελεύθερη μορφή της που διηθείται στο νεφρικό σπείραμα. Η μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα (urinary free cortisol UFC) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την διάγνωση της συνδρόμου Cushing. Περίπου 8-10% η κορτιζόλη του πλάσματος βρίσκεται στην ελεύθερη μορφή. Η αδέσμευτη κορτιζόλη του πλάσματος διηθείται και απεκκρίνεται από το νεφρό και η μεγαλύτερη ποσότητά της απορροφάται από σωληνάρια και η υπόλοιπη ποσότητα αποβάλλεται αμετάβλητη. Η 24-ωρη συλλογή ούρων αποτελεί μια ολοκληρωμένη μέθοδο μέτρησης της ελεύθερης κορτιζόλης ορού. Η εξέταση αυτή είναι εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης του συνδρόμου Cushing, διότι στο 90% των περιπτώσεων η αρχική συγκέντρωση UFC είναι μεγαλύτερη από 90mg/24ωρο (Newell-Price et al., 2006). Απαιτείται να γίνεται τουλάχιστον τρεις φορές η συλλογή των ούρων όταν υπάρχει υποψία για σύνδρομο Cushing. Για να εξαλείψουμε την πιθανότητα ύπαρξης για σύνδρομο Cushing θα πρέπει και τις τρεις φορές η συγκέντρωση της κορτιζόλης να βγει φυσιολογική (Newell-Price et al., 2006).

Κανονικά, η έκκριση της κορτιζόλης στη διάρκεια της ημέρας ακολουθεί κίρκαδιανό ρυθμό. Η υψηλότερη συγκέντρωσή της στο πλάσμα παρατηρείται νωρίς το πρωί και η μικρότερη περί το μεσονύκτιο. Η φυσιολογική κορτιζόλη του πλάσματος στις 8 π.μ. κυμαίνεται μεταξύ 5-25 μg/dl και μετά ελαττώνεται στη διάρκεια της ημέρας, έτσι ώστε κατά της 11 μ.μ. να είναι συνήθως χαμηλότερη από 5 μg/dl. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνδρόμου Cushing αυτή η ημερήσια διακύμανση απουσιάζει. Έτσι, ενώ οι πρωινές συγκεντρώσεις της κορτιζόλης ενδέχεται να είναι φυσιολογικές, οι απογευματινές

ή βραδινές είναι σημαντικά μεγαλύτερες. Οι εσπερινές ή νυκτερινές συγκεντρώσεις κορτιζόλης που υπερβαίνουν τις πρωινές κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 50% είναι συμβατές με σύνδρομο Cushing. Η μέτρηση της κορτιζόλης σε τυχαία πρωινά δείγματα δεν βοηθά ιδιαίτερα στη διάγνωση (Newell-Price et al., 1995).

Άλλη κατάσταση που μπορεί να παρατηρηθεί είναι το σύνδρομο ψεύδο-Cushing. Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζει κάποια παρόμοια κλινικά σημεία του υπερκορτιζολισμού. Μπορεί να προκληθεί από χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, κατάθλιψη και παχυσαρκία (Nieman et al., 2008).

Ολονύκτια και 48-ωρη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη

Ως δοκιμασίες αποκλεισμού σε περιπτώσεις ύποπτες για υπερκορτιζολαιμία μπορεί να χρησιμοποιηθούν ολονύκτια και 48-ωρη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη. Στην ολονύκτια δοκιμασία με δεξαμεθαζόνη συνίσταται σε χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μ.μ. και μέτρηση κορτιζόλης του πλάσματος το επόμενο πρωί στις 8 π.μ. Στην 48-ωρη δοκιμασία με δεξαμεθαζόνη χορηγείται δόση των 0,5 mg κάθε 6 ώρες για 2 ημέρες στις 9 π.μ., 15.00 μ.μ., στις 21.00 μ.μ. και 3 π.μ., όπου η μέτρηση της κορτιζόλης του πλάσματος πραγματοποιείται στις 9 π.μ. στην αρχή και στο τέλος της δοκιμασίας. Η μεγαλύτερη από 5 μg/dl πρωινή συγκέντρωση κορτιζόλης είναι ενδεικτική υπερκορτιζολισμού (Arnaldi et al., 2003). Αν και η 48-ωρη δοκιμασία με δεξαμεθαζόνη είναι πιο περίπλοκη, με σωστές οδηγίες μπορεί να εκτελεσθεί στο εξωτερικό ιατρείο. Όμως και στις δυο δοκιμασίες πρέπει να προσέχουν την πιθανή δυσαπορρόφηση της δεξαμεθαζόνης. Φάρμακα όπως η φαινυλδαντοΐνη, η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτόλη κ.λπ., που δρουν στην επαγωγή ηπατικών ενζύμων, έχουν σαν αποτέλεσμα την ταχύτερη αποδόμηση της χορηγούμενης δεξαμεθαζόνης, με αποτέλεσμα μικρότερη κατασταλτική δράση και εμφάνιση ψευδώς θετικού αποτελέσματος (Putignano et al., 1998).

Μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης

Ο κερκαδιανός ρυθμός της έκκρισης κορτιζόλης σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing χάνεται. Όταν η μεσονύχτια συγκέντρωση κορτιζόλης πλάσματος είναι χαμηλότερη από 5 μg/dl, τότε αποκλείει την ύπαρξη του συνδρόμου Cushing και η δοκιμασία αυτή μπορεί να είναι χρήσιμη για τους ασθενείς στους οποίους η δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη ήταν ανεπιτυχής. Για την μέτρηση μεσονύχτιας συγκέντρωσης κορτιζόλης του πλάσματος απαιτείται νοσηλεία, εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό και επώδυνη φλεβοπαρακέντηση. Για αυτούς τους λόγους υπάρχει και ευκολότερη δοκιμασία για τον έλεγχο κερκαδιανού ρυθμού κορτιζόλης και είναι η μεσονύχτια μέτρηση κορτιζόλης σιέλου (Yaneva et al., 2004). Μέτρηση της κορτιζόλης στη σιέλο είναι ένας έγκυρος δείκτης συγκέντρωσης ελεύθερης κορτιζόλης (Viardot et al., 2005). Η κορτιζόλη του πλάσματος σχηματίζει σύμπλοκα με πρωτεΐνες. Οι κυριότερες πρωτεΐνες σύνδεσης είναι η κορτικοστεροειδές δεσμευτική γλοβουλίνη (CBG ή τρανσκορτίνη), η οποία δεσμεύει περίπου το 90% της κορτιζόλης, και η αλβουμίνη, η οποία δεσμεύει περίπου 7% κορτιζόλης. Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι το σάλιο δεν περιέχει δεσμευτικές πρωτεΐνες και η μετρούμενη κορτιζόλη αντανακλά τα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης ενώ παράλληλα δεν επηρεάζεται από καταστάσεις που μεταβάλλουν τα επίπεδα της CBG (π.χ. εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών) (Yaneva et al., 2004). Επίσης η μέθοδος μπορεί να γίνει εκτός νοσοκομείου. Συνήθως απαιτούνται δυο δείγματα. Η συλλογή του δείγματος είναι μη-επεμβατική, ανώδυνη, δεν απαιτεί νοσηλεία και γίνεται με ειδικά απορροφητικά υλικά που μασάει ο ασθενής για κάποια λεπτά. Τα δείγματα είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου δεν επηρεάζονται από τη ροή της σιέλου (Viardot et al., 2005).

Διαφορική Διάγνωση

Μόλις γίνει η διάγνωση του συνδρόμου Cushing, το επόμενο βήμα είναι να διευκρινιστούν τα αίτια του συνδρόμου (Raff and Findling, 2003). Η ύπαρξη αδενώματος που υπερεκκρίνει ACTH πρέπει να διαγνωσθεί από τα υπόλοιπα αίτια που ευθύνονται για την πρόκληση του συνδρόμου Cushing. Το ενδογενές σύνδρομο Cushing διακρίνεται σε δυο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα από το αν οφείλεται σε υπερέκκριση ACTH (ACTH εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing) ή σε αυτόνομη υπερέκκριση κορτιζόλης (μη ACTH εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing). Το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση συνίσταται στη διάκριση μεταξύ ACTH εξαρτώμενης ή μη υπερκορτιζολαιμίας. Η τελική διάγνωση τίθεται από σειρά βιοχημικών και ακτινολογικών μέσων που περιλαμβάνουν : 1) Μέτρηση των επιπέδων της ACTH, 2) Μεγάλη καταστολή με δεξαμεθαζόνη, 3) Δοκιμασία CRH, 4) Δοκιμασία μετυραπόνης, 5) Δοκιμασία δεσμοπρεσσίνης ή συνδυασμένη δοκιμασία CRH-δεσμοπρεσσίνης, 6) Αξονική ή μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης, πνευμόνων, κοιλίας, 7) Αμφοτερόπλευρο καθετηριασμό των λιθοειδών κόλπων (Lindholm, 2014).

1.5 Θεραπεία

Ο στόχος της θεραπείας της νόσου Cushing είναι η ομαλοποίηση της περίσσειας κορτιζόλης, μακροπρόθεσμος έλεγχος της ασθένειας, αποφυγή της υποτροπής και αντιστροφή των κλινικών εκδηλώσεων (Biller et al., 2008). Ανάλογα με την παθολογική αιτία μπορεί να έχουμε διαφορετικές προσεγγίσεις. Η πρώτη προσέγγιση μπορεί να είναι χειρουργική και αφορά επέμβαση αφαίρεσης όγκου με διασφηνοειδική προσπέλαση (TS). Μετά το χειρουργείο τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών δεν διαφέρουν από αυτά του γενικού πληθυσμού (Swearingen et al., 1999). Ωστόσο, υπάρχουν και εναλλακτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζουν, όπως η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή, η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η ακτινοβολία της υπόφυσης.

Σε περίπτωση αποτυχίας της αρχικής επέμβασης ή υποτροπής της νόσου Cushing μπορεί να εφαρμοσθεί ακτινοβολία υπόφυσης (Rizk et al., 2012). Το μεγαλύτερο μειονέκτημα παρέμβασης με ακτινοβολία είναι η καθυστέρηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο μέσος χρόνος υποχώρησης είναι 3 χρόνια μετά την θεραπεία και παράλληλα πρέπει να ακολουθείται κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή μέχρι το αποτέλεσμα να είναι εμφανές (Petit et al., 2008). Η ακτινοβολία έχει περισσότερες επιπλοκές από τη διασφηνοειδική επέμβαση. Σε όλες σχεδόν, αυτές τις περιπτώσεις, τελικά αναπτύσσεται γενική υπολειτουργία της υπόφυσης (Minniti et al., 2007).

Οι ασθενείς με νόσο του Cushing οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν υπερκορτιζολαιμία μετά την επέμβαση και την ακτινοβολία ή όσοι δεν δέχονται να υποβληθούν σε ακτινοβολία, πρέπει να υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Ωστόσο, η συγκεκριμένη θεραπεία απαιτεί προσεκτική εξατομικευμένη αξιολόγηση και ενδείκνυται μόνο σε: 1) ασθενείς με συνεχή υπερκορτιζολαιμία και μετά την θεραπεία, 2) ασθενείς με δυσανεξία στη ιατρική θεραπεία, 3) ως εναλλακτική λύση για μακροχρόνια ιατρική αγωγή αφού πρώτα έχει αποτύχει η ακτινοβολία, 4) νέες γυναίκες οι οποίες επιθυμούν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους (Mancini et al., 2010).

Κατά την προετοιμασία για επέμβαση, κατά την ακτινοβολία της υπόφυσης ή την αναμονή των αποτελεσμάτων της, στο ελαφρό σύνδρομο Cushing ή σε περιπτώσεις στις οποίες η επέμβαση δεν είναι εφικτή ή δεν επιλέγεται από τον ασθενή, είναι δυνατόν να χρειασθεί φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερκορτιζολαιμίας. Τα φάρμακα που

χρησιμοποιούνται συχνότερα μπορούν να χορηγηθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, είναι η κετοκοναζόλη, η μιτοτάνη, η μετυραπώνη και η τεμοζολομίδη (Rizk et al., 2012).

Η κετοκοναζόλη είναι αντιμυκητιασικό φάρμακο το οποίο αναστέλλει στεροειδογένεση. Φαίνεται να ομαλοποιεί τα επίπεδα κορτιζόλης στη νόσο του Cushing σε περίπου 50% των περιπτώσεων. Οι παρενέργειες μετά την χορήγηση του φαρμάκου περιλαμβάνουν ηπατικές βλάβες και γαστρεντερικές διαταραχές.

Η μετυραπώνη μπλοκάρει την σύνθεση κορτιζόλης, αναστέλλοντας την παραγωγή της 11β-υδροξυλάσης. Αυτό διεγείρει την έκκριση ACTH, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα της 11-δεοξυκορτιζόλης στο πλάσμα.

Η μιτοτάνη είναι μια δραστική ουσία με κυτταροτοξική δράση στα επινεφρίδια. Η μιτοτάνη μεταβάλλει τον περιφερικό μεταβολισμό των στεροειδών και καταστέλλει απευθείας τον φλοιό των επινεφριδίων. Χορηγείται σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του φλοιού των επινεφριδίων (Eckstein et al., 2014).

Η τεμοζολαμίδη δρα κυτταροτοξικά όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες. Χορηγείται παράλληλα με ακτινοθεραπεία και μπορεί να προκαλέσει ναυτία, εμετό, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, κεφαλαλγία, πυρετός, διαταραχές γεύσης κ.α. (Eckstein et al., 2014).

1.6 Διατροφική προσέγγιση

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το σύνδρομο του Cushing είναι το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων που προκαλείται από την υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης στον οργανισμό. Κορτιζόλη είναι η ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τα επινεφρίδια. Σε επίπεδο μεταβολικής δράσης βοηθά στην ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και βοηθά τον οργανισμό να ανταποκρίνεται στο στρες. Στα περισσότερα άτομα με σύνδρομο Cushing παρατηρείται απότομη αύξηση βάρους. Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing συχνά δεν είναι σε θέση να αποτρέψουν την αύξηση του σωματικού τους βάρους. Ωστόσο αν καταβάλλουν προσπάθειες να προσαρμόσουν τη διατροφή τους στην πάθησή τους εγκαίρως, μπορεί να ελαχιστοποιήσουν τη συμπτωματολογία της νόσου και την αύξηση βάρους. Παρακάτω θα αναφερθούν τα κυριότερα θρεπτικά συστατικά που πρέπει να προσεχτούν στην νόσο του Cushing.

Αλάτι

Από τα πρώτα πράγματα που πρέπει να προσέξουν οι ασθενείς με νόσο Cushing είναι να μειώσουν το αλάτι στη διατροφή τους. Η υπερβολική ποσότητα νατρίου στην καθημερινή διατροφή σχετίζεται με ορισμένα προβλήματα υγείας, όπως υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ επηρεάζει και την ικανότητα του σώματος αναφορικά με την υδατική ισορροπία. Υπερκατανάλωση νατρίου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση υγρών και επομένως αύξηση του βάρους. Εκτός από τα προηγούμενα φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην διατροφική προσέγγιση αυτών των ασθενών καθώς έχει προταθεί πως η πρόσληψη νατρίου επηρεάζει τον μεταβολισμό της κορτιζόλης με τροποποίηση της δραστηριότητας της 11-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάσης (11HSD), ένα ένζυμο που καταλύει την μετατροπή μεταξύ κορτιζόλης και ανενεργού μεταβολίτη της κορτιζόνης (Kerstens et al., 2003). Το πρόσθετο αλάτι θα πρέπει να αποφεύγεται. Εκτός όμως από το επιτραπέζιο αλάτι, πολλές από τις τροφές που καθημερινά καταναλώνονται έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε νάτριο. Τυριά, ελιές, αλατισμένοι ξηροί καρποί, παστά, κονσερβοποιημένα ή τυποποιημένα τρόφιμα, όπως κέικ και μπισκότα, αλμυρά σνακ, όπως πατατάκια και γαριδάκια, αλλά ακόμα και το ψωμί και φρυγανιές αποτελούν κρυφές ή φανερές πηγές νατρίου.

Χοληστερόλη

Ένα άλλο πολύ σημαντικό σημείο είναι η μείωση της χοληστερόλης από την διατροφή, το οποίο μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης και διατήρησης του βάρους (Taskinen et al., 1983). Λόγω του συνδρόμου είναι πολύ δύσκολη η επίτευξη φυσιολογικών τιμών χοληστερόλης. Είναι σημαντικό να υπάρχει έλεγχος της πρόσληψης λιπαρών οξέων στη διατροφή αυξάνοντας την κατανάλωση ψαριών (τόνος, σολομός, σαρδέλες κλπ) τα οποία περιέχουν ω-3 λιπαρά οξέα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα καρύδια, αμύγδαλα και πλιγούρι βρώμης φαίνεται να επιδρούν θετικά στη ρύθμιση και διατήρηση φυσιολογικών τιμών χοληστερόλης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως θα πρέπει να μειωθεί η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος σε περίπου 1 φορά/βδομάδα.

Σάκχαρα

Στο σύνδρομο Cushing ένα άλλο πολύ συχνό σύμπτωμα είναι η υπεργλυκαιμία καθώς τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα διαμέσου της αύξησης της νεογλυκογένεσης (Marieb and Hoehn, 2010). Για αυτόν τον λόγο μπορεί να χρειαστεί να φαρμακευτή αγωγή με ινσουλίνη ή με χάπια σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθήσει τις αρχές της διατροφής του σακχαρώδους διαβήτη, ήτοι αποφυγή απλών σακχάρων, προτίμηση τροφών χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, αποφυγή κορεσμένων λιπαρών κλπ. Η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων αλλά και δημητριακών ολικής άλεσης πρέπει να αποτελεί βάση της καθημερινότητας των ατόμων αυτών ώστε να προσλαμβάνουν την απαιτούμενη ποσότητα φυτικών ινών για να επιτευχθούν ιδανικές τιμές σακχάρου στο αίμα.

Ασβέστιο, βιταμίνη D και βιταμίνη K

Ένα άλλο επακόλουθο του συνδρόμου Cushing είναι η μείωση οστικής πυκνότητας με τελικό αποτέλεσμα την οστεοπόρωση. Η ισορροπημένη διατροφή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Τα σημαντικότερα μικροθρεπτικά συστατικά που εμπλέκονται στη καλή ποιότητα οστικής πυκνότητας είναι το ασβέστιο, βιταμίνηD και βιταμίνηK. (Nieves, 2003). Το ασβέστιο είναι μέταλλο το οποίο χρειάζεται ο οργανισμός μας για καλή υγεία. Σχεδόν 99% του ασβεστίου είναι αποθηκευμένο στα οστά και στα δόντια. Είναι πολύ δύσκολο να αναπληρώσει κανείς όλη την οστική πυκνότητα που έχει χαθεί, όμως είναι εφικτή η διατήρηση ακόμα και μικρή αύξηση με πολύ προσεγμένη διατροφή (Kanellakis et al., 2012, Moschonis et al., 2010). Τα άτομα πιο μικρής ηλικίας μπορούν να αναπληρώσουν έως και 25% της απώλειας της οστικής πυκνότητας. Γαλακτοκομικά προϊόντα όπως τυριά, γιαούρτι και γάλα είναι πλούσιες πηγές ασβεστίου. Τα άτομα που δεν καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα, μπορούν να καταναλώσουν πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως το σπανάκι, το μπρόκολο και το λάχανο, που είναι επίσης καλές πηγές ασβεστίου. Τα ψάρια και ιδιαίτερα ο σολομός, οι σαρδέλες, ο τόνος, είναι και αυτά σημαντικές πηγές ασβεστίου. Οι ξηροί καρποί (καρύδια, αμύγδαλα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν και αυτά εναλλακτικά. Επίσης η βιταμίνηD παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση εξωκυτταρικών επιπέδων ιόντων ασβεστίου στο σώμα μας. Το ασβέστιο, εκτός από την διασφάλιση της καλής υγείας των οστών είναι απαραίτητο για την λειτουργία πολλών μεταβολικών διαδικασιών και νευρομυϊκών δραστηριοτήτων.

Η βιταμίνη Dεπηρεάζει τα επίπεδα ασβεστίου κυρίως αυξάνοντας την απορρόφηση του από το έντερο και την επαναρρόφηση του από τα νεφρά ενώ επιδρά και στα οστά αυξάνοντας τον οστικό αναβολισμό. Ως λογικό επακόλουθο η έλλειψη βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μεταλλοποίησης των οστών. Την βιταμίνηD μπορούμε να τη συνθέσουμε από την έκθεση στον ήλιο και από την διατροφή (Mithal et al., 2009). Για την βέλτιστη υγεία των οστών είναι απαραίτητη η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου αλλά και βιταμίνης D (Nieves, 2005). Οι κυριότερες πηγές βιταμίνηςD είναι τα λιπαρά ψάρια, ο κρόκος αυγού, και το τυρί.

Εκτός από τη βιταμίνη Dφαίνεται πως και η βιταμίνη K διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία της οστεοπόρωσης. Ανήκει στο σύμπλεγμα λιποδιαλυτών βιταμινών και υπάρχει σε πολλές διαιτητικές μορφές. Κυρίως διακρίνεται σε δυο μορφές την K1 και

K2. Η K1 είναι γνωστή και ως φυλλοκινόνη και είναι η κύρια διαιτητική μορφή. Υπάρχει στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και στα φυτικά έλαια. Η K2 συντίθεται κυρίως από βακτήρια και βρίσκεται σε πολύ μικρότερες ποσότητες στα τρόφιμα όπως κρέας, γαλακτοκομικά και στα τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση. Φαίνεται πως χρόνια ελλιπής πρόσληψή της μπορεί να προκαλεί ελλιπή καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης με αποτέλεσμα ελαττωμένη σύνθεση υδροξυαπατίτη άρα και αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα και οστεοπόρωση (Vermeer and Theuwissen, 2011). Αναφορικά με τη βιταμίνη K θα μπορούσε να θεωρηθεί ιδιαίτερα ωφέλιμη δεδομένου ότι η υπερκορτιζολαιμία φαίνεται να προκαλεί αυξημένο οστικό καταβολισμό στο σπογγώδες μέρος των οστών και ιδιαίτερα στην σπονδυλική στήλη (Λυρίτης, 2007) σημείο στο οποίο η βιταμίνη K φαίνεται να έχει ιδιαίτερη τοπική ωφέλιμη δράση (Kanellakis et al., 2012, Moschonis et al., 2011).

Από την έως τώρα ανασκόπηση αναφορικά με το σύνδρομο και τη νόσο Cushing παρατηρούμε ότι η αντιμετώπισή του είναι κυρίως χειρουργική και φαρμακευτική. Ωστόσο είναι μια χρόνια νόσος με πολλές μεταβολικές επιπλοκές όπως υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, αυξημένο οστικό καταβολισμό και υπέρταση. Αυτές οι επιπλοκές – αποτελέσματα της νόσου χρήζουν διατροφικής παρέμβασης - υποστήριξης για την πρόληψη των νόσων για τις οποίες αποτελούν παράγοντα κινδύνου (πχ σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα και οστεοπόρωση). Εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου δεν υπάρχουν πολλές κλινικές δοκιμές για αυτό και κρίνεται χρήσιμη η μελέτη μεμονωμένων περιστατικών.

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διατροφική υποστήριξη ως συμβολή στην αποκατάσταση ασθενούς με νόσο Cushing με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους και ρύθμιση βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται με μεταβολικές επιπλοκές.

3. Μεθοδολογία

Για τους σκοπούς της μελέτης – περιστατικού έλαβαν χώρα μια σειρά από απαραίτητες διαιτολογικές και διατροφολογικές ενέργειες που θα ενίσχυαν μια άρτια διατροφική προσέγγιση έναντι στα προβλήματα της ασθενούς. Συγκεκριμένα για τις ανάγκες του σχεδιασμού του διατροφικού προγράμματος ελήφθησαν ιατρικό και διατροφικό ιστορικό, 24ωρη ανάκληση και κατόπιν ορίστηκε το μοτίβο της διατροφικής παρέμβασης βάσει της βιβλιογραφίας, η συχνότητα παρακολούθησης και η συχνότητα βασικών ανθρωπομετρήσεων.

3.1 Ιατρικό ιστορικό

Η ασθενής Π.Β. είναι 32 ετών και είχε διαγνωσθεί με τη νόσο Cushing από το 2004 σε ηλικία 22 ετών. Η διάγνωση της νόσου έγινε με απεικονιστικό έλεγχο MRI υπόφυσης, ο οποίος ανέδειξε «παρουσία χωροκατακτητικής εξεργασίας στο δεξιό τμήμα της υπόφυσης διαστάσεων 11 x 12 mm με στοιχεία υψηλού σήματος στην T1 και έλξη του μίσχου σύστοιχα». Από το 2004 έως και το 2010 η Π.Β. είχε εισαχθεί αρκετές φορές σε νοσοκομεία τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό και συνολικά υποβλήθηκε σε τρεις χειρουργικές επεμβάσεις.

Το **Μάρτιο του 2005** η ασθενής χειρουργήθηκε για πρώτη φορά με διασφηνοειδική προσπέλαση της υπόφυσης, όπου η ιστολογική εξέταση ανέφερε «ήπιο βασίφιλο κορτικοτρόπο αδένωμα υπόφυσης με παραγωγή ACTH». Μετεγχειρητικά έλαβε υδροκορτιζόνη για 3 μήνες και παρουσίασε μείωση του σωματικού της βάρους, βελτίωση της αρτηριακής υπέρτασης, μείωση των εκδηλώσεων άγχους και των επεισοδίων κεφαλαλγίας. Ωστόσο, ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI ανέδειξε «υπολειμματικό αδένωμα στο δεξιό ημιμόριο της υπόφυσης το οποίο δεν εμφανίζει αξιοσημείωτη διαφοροποίηση συγκριτικά με την προεγχειρητική κατάσταση». Το **Φεβρουάριο του 2006** η Π.Β. νοσηλεύθηκε καθώς είχε παρατηρηθεί αρτηριακή υπέρταση, κεφαλαλγία, αραιομηνόρροια. Από εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκαν αύξηση της κορτιζόλης, κατάργηση του νυχθήμερου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (**SGPT: 74 U/L, γ-GT: 161 U/L, ALP: 70 U/L**) πιθανώς στα πλαίσια λιπώδους διήθησης του ήπατος. Τον **Απρίλιο του 2006** μετά από εργαστηριακό και

απεικονιστικό έλεγχο τα ευρήματα ήταν συμβατά με την εμμονή της νόσου και συνεστήθη εκ νέου χειρουργική επέμβαση. Η δεύτερη κατά σειρά διασφηνοειδική προσπέλαση της υπόφυσης έλαβε χώρα στη Γερμανία το **Σεπτέμβριο του 2006**. Από τον άμεσα μετεγχειρητικό έλεγχο η βασική τιμή της κορτιζόλης ήταν **19.8 µg/dl**. Δύο μήνες μετά την επέμβαση και σε εργαστηριακό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε σε ελληνική κλινική δεν είχε διαφοροποιηθεί αισθητά **19.05 µg/dl**. Εξαιτίας εμμονής της νόσου, οι θεράποντες ιατροί έθεσαν την ασθενή σε αγωγή με κετοκοναζόλη 600 mg/dl. Δυο εβδομάδες αργότερα η βασική τιμή της κορτιζόλης είχε μειωθεί **18.1 µg/dl**, ωστόσο αποφασίστηκε η αύξηση της δοσολογίας κετοκοναζόλης στα 900 mg/dl. Το **Φεβρουάριο του 2007** κατάτηνοσηλεία της Π.Β. διενεργήθηκε εργαστηριακός έλεγχος όπου διαπιστώθηκε σαφής μείωση της βασικής τιμής κορτιζόλης **11.9 µg/dl**. Παράλληλα παρατηρήθηκαν και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, **γ-GT: 102 U/L, SGPT: 109 U/L, SGOT: 58 U/L και ALP: 351 U/L**. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα διεκόπη η χορήγηση κετοκοναζόλης. Από τον Μάρτιο του 2007 έως και το Φεβρουάριο του 2008 η Π.Β. δεν έλαβε καμία αγωγή για την υπερκορτιζολαιμία και δεν προσήλθε για επανέλεγχο. Το **Φεβρουάριο του 2008** νοσηλεύθηκε και διαπιστώθηκε αύξηση του σωματικού βάρους, ήπια δύσπνοια προσπάθειας, περιστασιακά επεισόδια κεφαλαλγίας αλλά και καλή ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή με ατενολόλη. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν εκ νέου κατάργηση του νυχθήμερου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης με υψηλές τιμές ACTH, υψηλές τιμές κορτιζόλης ούρων και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων. Το **Νοέμβριο του 2008** εισήχθη στο ερευνητικό πρωτόκολλο του φαρμάκου Som – 230 (pasireotide) αλλά λόγω μη επαρκούς ανταπόκρισης διεκόπη η χορήγησή του. Στις **αρχές Μαρτίου του 2009** και κατόπιν εργαστηριακού ελέγχου όπου παρατηρήθηκαν βασική τιμή κορτιζόλης **21.1 µg/dl** και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (**γ-GT: 109 U/L, ALP: 155 U/L, SGPT: 110 U/L, SGOT: 44 U/L**) η Π.Β. άρχισε να λαμβάνει εκ νέου κετοκοναζόλη 600 mg και μετυραπόνη 1500 mg. Στο **τέλος Μαρτίου** η βασική τιμή κορτιζόλης ήταν ικανοποιητική **12.9 µg/dl** και βελτίωση των ηπατικών ενζύμων, **γ-GT: 50 U/L, ALP: 140 U/L, SGPT: 37 U/L, SGOT: 24 U/L**. Επιπλέον, από εξέταση της οστικής μάζας διεγνώσθη οστεοπόρωση οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (**Tscore: - 2.8 SD**) και οστεοπενία αριστερού ισχίου (**Tscore: - 1.6 SD**). Από εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποίησε τον Ιούνιο και τον Αύγουστο του 2009 δεν διαπιστώθηκε περαιτέρω βελτίωση κι ενώ συνέχιζε κανονικά την αγωγή με κετοκοναζόλη 600 mg και μετυραπόνη 1500 mg. Το **Νοέμβριο του 2009** η Π.Β. μετέβη στη Γερμανία όπου και υποβλήθηκε σε νέα διασφηνοειδική επέμβαση. Μετεγχειρητικά η Π.Β. παρουσίασε έντονη κεφαλαλγία

και ρινική εκροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού και υποβλήθηκε σε διορθωτική επέμβαση λόγω συριγγίου. Λόγω εμμονής της νόσου συνεστήθη αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή τον ίδιο μήνα. Τόσο οι τιμές της πρωινής κορτιζόλης όσο και οι τιμές των θυρεοειδικών και γοναδοτροφών ορμονών έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις. Το **Δεκέμβριο του 2009** η ασθενής υπεβλήθη σε ακτινοβολία τουρκικού εφίππιου με γ-Knife. Η απεικονιστική μέθοδος MRI δεν ανέδειξε αδένωμα ενώ δεν υπήρχαν και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Από τον **Ιούνιο του 2010** η ασθενής λαμβάνει δυο τύπους υδροκορτιζόνης και θυρεοειδική αγωγή. Μετά την αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή η αρτηριακή της πίεση ρυθμίζεται καλά και έχει διακόψει την αντιϋπερτασική αγωγή. Η τελευταία εξέταση MRI υπόφυσης (**Ιούνιος 2010**) έδειξε μετεγχειρητικού τύπου αλλοιώσεις στο σφηνοειδή κόλπο και στο τουρκικό εφίππιο. Ο υποθάλαμος και ο μίσχος της υπόφυσης δεν παρουσίαζαν αξιόλογα ευρήματα. Επιπλέον, η αξονική τομογραφία επινεφριδίων τον **Ιούλιο του 2010** δεν ανέδειξε παθολογικού μεγέθους επιχώριους λεμφαδένες. Η τελική διάγνωση του θεράποντα ιατρού ανέφερε νόσο Cushing και φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια / ανεπάρκεια γοναδοτρόπων και σωματοτρόπων κυττάρων. Έκτοτε και μέχρι το **Δεκέμβριο του 2013**, όπου κι επισκέφθηκε το διαιτολογικό γραφείο, η Π.Β. είχε τακτική παρακολούθηση από το θεράποντα ιατρό της χωρίς όμως να υπάρχουν περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις. Σύμφωνα με τα λεγόμενα της, η νόσος βρίσκεται σε ένα καθεστώς συντήρησης χωρίς επιπλοκές.

3.2 Διατροφικό ιστορικό και 24ωρη ανάκληση

Το **Δεκέμβριο του 2013** η ασθενής Π.Β. επισκέφτηκε το διαιτολογικό γραφείο του Σκουφά Στάθη με σκοπό την απώλεια περιττού βάρους. Όπως προέκυψε από το ιατρικό ιστορικό η Π.Β. έπασχε από τη νόσο Cushing. Καθώς δεν υπήρχαν πρόσφατες εξετάσεις της ζητήθηκε να προσκομίσει αιματολογικές, βιοχημικές κι ορμονολογικές εξετάσεις κατά την επόμενη επίσκεψή της (πίνακας 1).

Από τη συνέντευξη ιστορικού αλιεύθηκαν δεδομένα αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες της Π.Β. όπως η ανεπαρκής κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων, η περιστασιακή κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών, η συχνή κατανάλωση ζυμαρικών και

αρτοσκευασμάτων και λευκού κρέατος, η εβδομαδιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος, η τροφική δυσανεξία στη λακτόζη και η συχνή κατανάλωση μαύρης σοκολάτας.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις κατά την έναρξη των συνεδριών

Όνομα: Π.Β.		Ημερομηνία: 12/2013	
Γενική Αίματος			
Δείκτης	Τιμές	Φυσιολογικές Τιμές	
WBC	9.19K/μl	4.5 – 10.2 K/μl	
RBC	5.15 M/μl	4.2 – 5.6 M/μl	
HCT	39 %	37 – 47 %	
MCV	75.6 fl	80 – 97 fl	
MCH	27.1 pg	26 – 32 pg	
PLT	338 K/μl	140 – 450 K/μl	
Βιοχημικός Έλεγχος			
Δείκτης	Τιμές	Φυσιολογικές Τιμές	
Σάκχαρο	91 mg/dl	60 – 110 mg/dl	
Ουρία	51 mg/dl	20 – 50 mg/dl	
Κρεατινίνη	0.9 mg/dl	0.3 – 1.4 mg/dl	
Νάτριο	146 mEq/l	135 – 145 mEq/l	
Κάλιο	4.9 mEq/l	3.5 – 5.1 mEq/l	
Ασβέστιο	9.9 mg/dl	8.5 – 10.5 mg/dl	
Τριγλυκερίδια	208 mg/dl	50 – 160 mg/dl	
Ολική Χοληστερόλη	234 mg/dl	110 – 200 mg/dl	
LDL χοληστερόλη	141 mg/dl	50 – 150 mg/dl	
HDL χοληστερόλη	39 mg/dl	40 – 75 mg/dl	
SGOT	38 U/L	5 – 35 U/L	
SGPT	45 U/L	5 – 35 U/L	
Ορμονολογικός Έλεγχος			
Δείκτης	Τιμές	Φυσιολογικές Τιμές	
TSH	< 0.05 μU/ml	0.35 – 5.0 μU/ml	
FSH	0,5 U/L	3.9 – 12 U/L	
LH	0.17 pg/ml	1.5 – 8 U/L	
E ₂ – οιστραδιόλη	5 pg/ml	18 – 147 pg/ml	
Τεστοστερόνη	0.1 ng/ml	0.1 – 0.9 ng/ml	
DHEA – S	< 0.1 μg/dl	0.7 – 4 μg/dl	
Κορτιζόλη ορού (πρωινή)	0.20 μg/dl	9 – 23 μg/dl	

Επιπλέον, από την πρώτη συνάντηση και κατά τη διάρκεια της συνέντευξης αλιεύθηκαν πληροφορίες αναφορικά με τον τρόπο ζωής και τη στάση της Π.Β. απέναντι

στο φαγητό. Η Π.Β. εργάζεται ως δασκάλα μουσικής, παραδίδοντας μαθήματα σε μικρά παιδιά στο σπίτι της. Αυτό είχε σα συνέπεια να βρίσκεται πολλές ώρες στο σπίτι και η κοινωνική της ζωή περιοριζόταν σε μεγάλο βαθμό. Συγκεκριμένα, η Π.Β. παραδέχθηκε ότι δεν ασχολούνταν η ίδια με προετοιμασία και την παρασκευή των γευμάτων. Παρά το γεγονός ότι έμενε μόνη της συνήθιζε είτε να παραγγέλνει φαγητό κατ' οίκον είτε να ετοιμάζει προπαρασκευασμένα γεύματα από το supermarket ενώ πολύ σπάνια επισκεπτόταν τους δικούς της, όπου υπήρχε η δυνατότητα για σπιτικό φαγητό. Ως εκ τούτου, κατέληγε να καταναλώνει πολύ συχνά μέσα στην εβδομάδα τηγανιτά και ψητά γεύματα. Αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ, «κατέθεσε» ότι δεν ξεπερνούσε τα 3 – 4 ποτήρια αλκοόλ την εβδομάδα ενώ δήλωσε ότι κατανάλωνε περίπου δυο ποτήρια καφέ την ημέρα. Επιπλέον, παρατήρησε ότι δεν κατανάλωνε αναψυκτικά. Τέλος, παρά το γεγονός ότι δήλωσε φανατική αντικαπνίστρια, δεν είχε ασχοληθεί ποτέ με κάποια μορφή άσκησης και οποιαδήποτε τύπου φυσική δραστηριότητα.

Για την ορθότερη κατανόηση των διατροφικών συνηθειών που ακολουθούσε η Π.Β. της ζητήθηκε να μας περιγράψει μια τυπική μέρα διατροφής (πίνακας 2), η οποία κατόπιν αναλύθηκε στα επιμέρους θρεπτικά συστατικά μέσω του προγράμματος diet analysis (πίνακας 3).

Πίνακας 2. 24ωρη ανάκληση Π.Β. πριν την παρέμβαση

Είδος	Ποσότητα	Ωρα	Τόπος
Ψωμί λευκό	2 φέτες	09:30	Σπίτι
Κίτρινο τυρί υψηλά λιπαρό	1 φέτα	09:30	Σπίτι
Ζαμπόν	1 φέτα	09:30	Σπίτι
Καφές φραπέ	2 κγ	09:30	Σπίτι
Ζάχαρη	4 κγ	09:30	Σπίτι
Μακαρόνια	2 ½ φλιτζ	13:30	Σπίτι
Κιμάς χοιρινός	3 κουτ σούπας	13:30	Σπίτι
Παρμεζάνα	1 κουτ σούπας	13:30	Σπίτι
Πράσινο μήλο	½ τεμάχιο	17:00	Σπίτι
Σοκολάτα γάλακτος	85 γρ	18:00	Σπίτι
Καλαμάκια χοιρινά	2 τεμάχια	21:00	Σπίτι
Πίτα εμπορίου	1 τεμάχιο	21:00	Σπίτι
Πατάτες τηγανιτές	2 φλιτζ	21:00	Σπίτι

Πίνακας 3. Ανάλυση 24ωρης ανάκλησης σε επιμέρους θρεπτικά συστατικά

Θρεπτικό Συστατικό	Προσλαμβανόμενη Ποσότητα	Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη ¹
Prot (g)	124.71	73.9
Carb (g)	377.46	130
Fiber (g)	36.6	25
Fat (g)	79.11	-----
A rae (mcg)	93.37	500
B1 (mg)	3.51	0.9
B2 (mg)	2.06	0.9
B3 (mg)	34.71	11
B6 (mg)	2.13	1.1
B12 (mcg)	3.93	2
Vit c (mg)	21.47	60
Vit D (mcg)	1.87	5
E toco (mg)	5.13	12
Fola (mg)	425.15	320
Calcium (mg)	877.57	1000
Iron (mg)	20.50	8.1
Magnesium (mg)	606.03	265
Phosphorus (mg)	1994.45	580
Potassium (mg)	2617.89	4.7
Sodium (mg)	2133.46	1.5
Zinc (mg)	18.75	6.8
Kcal	2640.31	-----

3.3 Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Κατά την πρώτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις βάρους, ύψους, δερματικών πτυχών και σωματικών περιφερειών και μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας. Επισημάναμε στην Π.Β. ότι η μέτρηση του βάρους θα γίνεται σε εβδομαδιαία βάση ενώ οι υπόλοιπες μετρήσεις θα πραγματοποιούνταν μια φορά το μήνα. Τα δεδομένα που λάβαμε από την πρώτη επίσκεψη περιγράφονται στον πίνακα 4.

¹ Τιμές αναφοράς διαιτητικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών των ΗΠΑ και Καναδά. Πηγή: Μανιός Ι. «Διατροφική Αξιολόγηση», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2006

Το σωματικό βάρος της Π.Β. εκτιμήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca 861, Seca Ltd., Vogel & Halke, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 g. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε με ελαφρά ενδυμασία, χωρίς υποδήματα. Αντίστοιχα, το σωματικό ύψος μετρήθηκε σε όρθια στάση με τη χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (Seca Leicester Height Measure, Seca Ltd., Vogel & Hake, Hamburg, Germany) και με ακρίβεια ± 0.5 cm. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από την εξίσωση $\Delta M \Sigma = \text{Βάρος (kg)} / \text{Υψος}^2 (m)$. Η μέτρηση των σωματικών περιφερειών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μη ελαστικής ταινίας με ακρίβεια ± 0.1 cm. Η μέτρηση των δερματικών πτυχών έγινε με δερματοπτυχόμετρο Lange skinfold caliper (Cambridge Instrument, Cambridge, MA) στη δεξιά πλευρά του σώματος κι επαναλήφθηκαν 2 φορές. Μετρήθηκαν οι δερματικές πτυχές δικέφαλου βραχιόνιου, τρικέφαλου βραχιόνιου, υπερλαγόνιου, κοιλιάς, γαστροκνημίου και υποωμολατιαίου.

- Πτυχή δικέφαλου βραχιόνιου: Αρχικά μετρήθηκε το μέσο του μήκους του βραχίονα, δηλ. το μέσο μεταξύ ακρώμιου και προωλένιας αύλακας. Σε αυτό το μήκος μετρήθηκε κάθετα η πτυχή στο δικέφαλο βραχιόνιο μυ.
- Πτυχή τρικέφαλου βραχιόνιου: Στο μέσο μεταξύ ακρώμιου και προωλένιας αύλακας μετρήθηκε κάθετα η πτυχή στον τρικέφαλο βραχιόνιο μυ.
- Πτυχή υπερλαγόνιου: Η πτυχή μετρήθηκε διαγώνια στη φυσική διάσπαση του δέρματος μεταξύ μασχαλιαίας γραμμής και λαγόνιας ακρολοφίας.
- Πτυχή κοιλιάς: Μετρήθηκε οριζόντια η πτυχή 2 cm δεξιά του ομφαλού.
- Πτυχή μηρού: Στο μέσο του μηρού μετρήθηκε οριζόντια η πτυχή στο τετρακέφαλο μυ.

Πίνακας 4. Ανθρωπομετρικά δεδομένα κατά την 1^η επίσκεψη

Ηλικία	32 ετών
Βάρος	112 kg
Ύψος	1.65 m
BMI	41.1 kg/m ²
Περιφέρεια Μέσης	124 cm
Περιφέρεια Ισχίων	130.4 cm
Λόγος μέσης/ισχία	0.95
Δερματικές πτυχές	
Τρικέφαλος	43.5 mm

Δικέφαλος	37.2 mm
Υπερλαγόνιος	42.6mm
Κουιλιάς	39.4 mm
Μηρού	56.8 mm
% Σωματικό Λίπος ² (Lean et al., 1996)	59.8 %
Μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας ³ (Mifflin et al., 1990)	1831,6 kcal
Ημερήσια ενεργειακή δαπάνη ⁴	2564,4 kcal

3.4 Διατροφική παρέμβαση

Κατόπιν επεξεργασίας των πληροφοριών που ελήφθησαν από το ιατρικό και διατροφικό ιστορικό και από την ανάλυση της ανάκλησης 24ωρου καταλήξαμε στο διατροφικό μοτίβο που θα εφαρμόζαμε για την επίτευξη των στόχων. Πρωτεύοντες στόχοι της Π.Β. ήταν η απώλεια βάρους και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών.

Από την ανάλυση της ανάκλησης 24ωρου φάνηκε ότι η προτίμηση της Π.Β. προς τις ζωικές τροφές συνετέλεσε στις αυξημένες συγκεντρώσεις βιταμινών και ιχνοστοιχείων που σχετίζονται με τα ζωικά προϊόντα όπως βιταμίνες B1, B2, B12, σίδηρος και νάτριο. Επιπλέον, η μειωμένη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων σχετίζονταν άρρηκτα με τις χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου, βιταμίνης C και βιταμίνης E. Τέλος, η συγκέντρωση του ασβεστίου είναι απόλυτη ένδειξη της χαμηλής κατανάλωσης γαλακτοκομικών, τα οποία αποφεύγει εξαιτίας της δυσανεξίας στη λακτόζη.

Συνεκτιμώντας τις ανάγκες που προκύπτουν από τη νόσο Cushing, δηλαδή αποφυγή υπέρμετρης κατανάλωσης νατρίου, επαρκή κατανάλωση πρωτεΐνης, επαρκή κατανάλωση ασβεστίου, επαρκή κατανάλωση βιταμίνης D, μείωση υπερχοληστεριναιμίας και ελεγχόμενη κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων, με τις ιδιαίτερες διατροφικές προτιμήσεις της Π.Β. αλλά και το γενικότερο τρόπο ζωής, της προτάθηκε να ακολουθήσει ένα μεσογειακό διατροφικό πρότυπο.

² Όπως προκύπτει από την εξίσωση των Lean et al 1996: %BF = 0.232 * WC + 0.657 * TSF + 0.215 * A - 5.5, όπου WC= περιφέρεια ισχίων (cm), TSF= δερματική πτυχή τρικέφαλου(mm), A =ηλικία (έτη)

³ Όπως προκύπτει από το μοντέλο πρόβλεψης των Mifflin et al, 1990: REE = 9.99 * βάρος(kg) + 6.25 * ύψος(cm) - 4.92 * ηλικία - 161

⁴ Με δείκτη φυσικής δραστηριότητας 1.4 (pal = 1.4)

Νεότερα δεδομένα από προοπτικές μελέτες και κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του μεσογειακού πρότυπο διατροφής αναφορικά με καταστάσεις που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη οστική πυκνότητα και κοιλιακή παχυσαρκία (Esposito et al., 2013, Rivas et al., 2013). Επιπροσθέτως, έχει αναπτυχθεί η θεωρία που υποστηρίζει ότι το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο δύναται να βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου Cushing και να παρέχει ένα καρδιοπροστατευτικό ανάχωμα για την υγεία των ασθενών (Esposito, 2013).

Στα πλαίσια διατροφικής αγωγής δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση (Keil et al., 2012):

- στην αύξηση κατανάλωσης φρούτων, 2 – 4 μερίδες ημερησίως
- την αύξηση κατανάλωσης λαχανικών, 3 – 5 μερίδες ημερησίως
- την κατανάλωση υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη
- την κατανάλωση κόκκινου κρέατος μία φορά την εβδομάδα, έως 150 – 180 γρ ανά γεύμα
- την κατανάλωση ψαριών, τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα
- όσο αφορά στην κατανάλωση γαλακτοκομικών, εξαιτίας της δυσανεξίας στη λακτόζη που εμφανίζει η Π.Β., δόθηκε έμφαση στην κατανάλωση εναλλακτικών πηγών ασβεστίου όπως πράσινα λαχανικά, κίτρινο τυρί, ψάρια και ξηρούς καρπούς, σολομό
- τη μείωση των προπαρασκευασμένων τροφών και snacks και την ενασχόληση της ίδιας με την παρασκευή των γευμάτων αποφυγή κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας επιπρόσθετου μαγειρικού άλατος στο πιάτο του γεύματος. Η χρήση χυμού λεμονιού, ξυδιού, φύλλων δάφνης, σκόρδου, ξερής μουστάρδα, κρεμμυδιού, πάπρικας, φασκόμηλου αποτελούν ενισχυτικά γεύσης
- την επιλογή ελαιολάδου έναντι μαργαρίνης, ζωικού βουτύρου και άλλων ελαίων για τη μαγειρική
- την κατανάλωση μέχρι 1 γλυκού την εβδομάδα ενώ κατά τη διάρκεια της εβδομάδας επιλογή γλυκισμάτων όπως 6 αμύγδαλα με 1 κγ μέλι και ½ φρούτο, 20 g σοκολάτα υγείας, μπάρα δημητριακών με σοκολάτα.

Τέλος, δόθηκε ιδιαίτερη βάση στη σύσταση για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με απλές μεθόδους όπως:

- χρησιμοποίηση της σκάλας αντί για ανελκυστήρα
- καθημερινό περπάτημα 30 λεπτών σε χαμηλούς ρυθμούς
- χρήση μέσων μαζικής μεταφοράς για μείωση της χρήσης του αυτοκινήτου κι αύξηση του καθημερινού περιπάτου
- ελαφριές ασκήσεις στο σπίτι όπως ασκήσεις αντιστάσεων χαμηλού βάρους, ασκήσεις με μπάλες
- κολύμβηση 2 – 3 ώρες την εβδομάδα

3.5 Σχεδιασμός διαιτολογίου

Ο σχεδιασμός διαιτολογίου έγινε βάσει των μετρήσεων που λάβαμε κατά την πρώτη επίσκεψη. Συγκεκριμένα, οι ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες καθορίστηκαν στις 1900 kcal με στόχο μέγιστης απώλειας τα τρία κιλά σωματικού βάρους ανά μήνα. Το ιδανικό βάρος όπως προέκυψε από τον τύπο του BMI ισούταν με 60.9 kg. Ωστόσο, καθώς θα έπρεπε να υπάρχει ένας πιο ρεαλιστικός στόχος αναφέραμε στην Π.Β., ότι σαν τελικό βάρος θα έπρεπε να στοχεύει στα 70 κιλά. Οι πρωτεϊνικές ανάγκες, αντίστοιχα, καθορίστηκαν στην ελάχιστη πρόσληψη 89.6 g ανά ημέρα. Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται ενδεικτικό διατροφικό πρόγραμμα.

Πίνακας 5. 1^ο Διατροφικό Πρόγραμμα Π.Β.

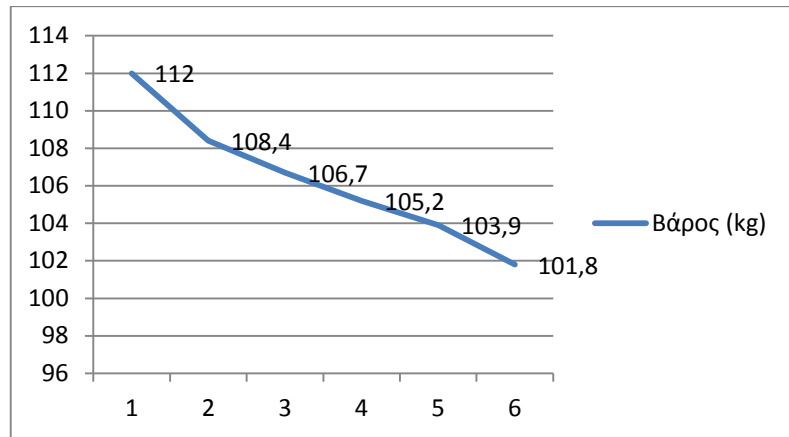
1 ^ο Διατροφικό πρόγραμμα Π.Β. Βάρος: 112 kg	
Πρωινό	2/3 του φλ. γιούρτι 2% λιπαρά με 1 κ.γ. μέλι, 1 κ.σ. πίτουρο βρώμης 1 μπανάνα
Δεκατιανό	2 φέτες ψωμί του τοστ ολικής με 60 γρ. τυρί χαμηλό σε λιπαρά 1 μήλο και 2 μανταρίνια
Μεσημβρινό	2 φλ. φακές, σαλάτα (2 φλ. βρασμένα λαχανικά) με 1 κουτ. σούπας ελαιόλαδο, 1 φέτα ψωμί ολικής.
Απογευματινό	1 ροδάκινο 1 μήλο 6 αμύγδαλα
Βραδινό	2 φλ. σούπα λαχανικών με 1 κουτ. σούπας ελαιόλαδο 1 φέτα ψωμί ολικής αλέσεως

4. Αποτελέσματα

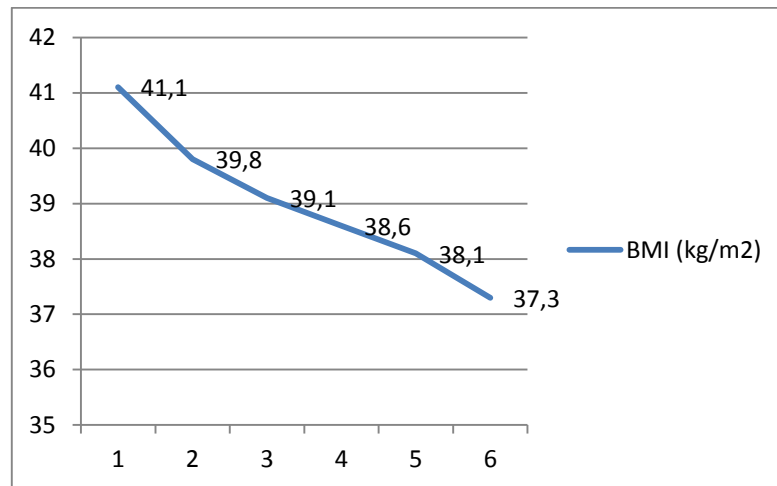
Η διατροφική παρέμβαση που εφαρμόστηκε στην Π.Β. διήρκεσε 6 μήνες. Συγκεκριμένα, ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2013 και τερματίστηκε το Ιούνιο του 2014. Στον πίνακα 6 περιγράφονται τα μηνιαία ανθρωπομετρικά δεδομένα της Π.Β. Στον πίνακα 7 περιγράφονται οι αναλύσεις από ενδεικτικά διατροφικά προγράμματα για τους πέντε πρώτους μήνες της συνεργασίας μας. Κατά τον 6^ο μήνα η Π.Β. συμμετείχε σε μελέτη του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου όπου πραγματοποίησε έλεγχο της οστικής πυκνότητας καθώς του ολικού σωματικού λίπους. Τα αποτελέσματα από αυτή την εξέταση (DXA= απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας ακτίνων Χ) σαφέστατα, δεν είναι συγκρίσιμα ούτε με την προ ετών εξέταση της οστικής πυκνότητας ούτε με το ποσοστό σωματικού λίπους που χρησιμοποιούσαμε για τον υπολογισμό από την εξίσωση των Lean et al. Τα αποτελέσματα περιγράφονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 6. Ανθρωπομετρική πρόοδος της Π.Β.

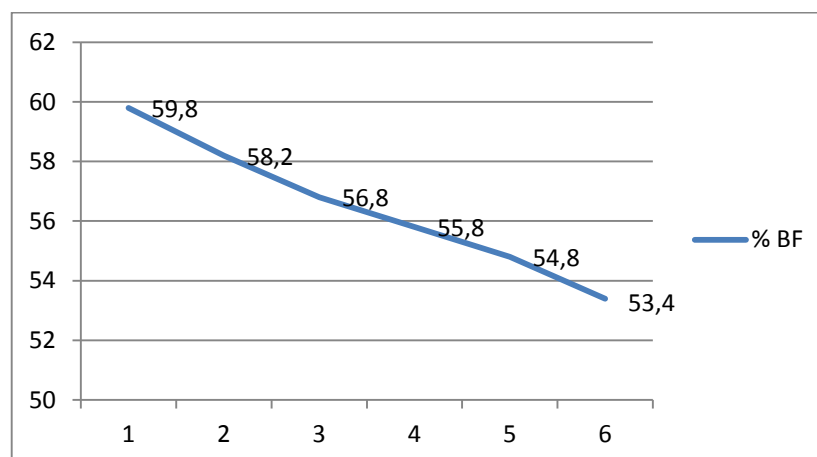
	Δεκ. 2013	Ιαν. 2013	Φεβ. 2013	Μαρ. 2013	Απρ. 2013	Μαϊ. 2013
Βάρος (kg)	112	108.4	106.7	105.2	103.9	101.8
BMI(kg/m ²)	41.1	39.8	39.1	38.6	38.1	37.3
Περιφέρεια μέσης (cm)	124	122.1	120.5	119.4	118.5	116.9
Περιφέρεια ισχίων (cm)	130.4	127.2	125.7	123.6	122.1	120.7
Λόγος μέσης / ισχία	0.95	0.95	0.95	0.96	0.97	0.96
Δερματική πτυχή τρικέφαλου (mm)	43.5	41.6	40.4	39.3	38.2	36.6
Δερματική πτυχή δικέφαλου (mm)	37.2	34.6	33.5	31.7	30.2	29
Δερματική πτυχή υπερλαγόνιου (mm)	42.6	41,3	40.6	39.4	38	37.2
Δερματική πτυχή κοιλιάς (mm)	39.4	38.5	37.7	36.4	35.2	34.3
Δερματική πτυχή μηρού (mm)	56.8	54.2	53.7	52.5	51.6	49.8
Ποσοστό σωματικού λίπους (%)	59.8	58.2	56.8	55.8	54.8	53.4
Μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας (kcal)	1831.6	1795.7	1778.7	1763.7	1750.7	1729.7



Γράφημα 1. Διακύμανση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της 6μηνης διατροφικής υποστήριξης



Γράφημα 2. Διακύμανση του BMI κατά τη διάρκεια της 6μηνης διατροφικής υποστήριξης



Γράφημα 2. Διακύμανση του ποσοστού σωματικού λίπους κατά τη διάρκεια της 6μηνης διατροφικής υποστήριξης

Όπως παρατηρείται κι από τα γραφήματα 1,2 και 3 η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στο σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος της Π.Β. ήταν αρκετά ωφέλιμη. Συγκεκριμένα, στο διάστημα των 6 μηνών η Π.Β. κατάφερε να απολέσει 10.2 kg σωματικού βάρους και 5.5% σωματικού λίπους.

Πίνακας 7. Ανάλυση ενδεικτικών προγραμμάτων διατροφής στα επιμέρους θρεπτικά συστατικά για τους 5 πρώτους μήνες

Θρεπτικό Συστατικό	24ωρη ανάκληση κατά την έναρξη	1 ^{ος} μήνας	2 ^{ος} μήνας	3 ^{ος} μήνας	4 ^{ος} μήνας	5 ^{ος} μήνας	Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη ⁵
Prot (g)	124.71	95.12	97.09	103.52	73.67	97.14	73.9
Carb (g)	377.46	309.28	205.04	222.17	279.79	270.85	130
Fiber (g)	36.6	69.88	20.11	29.54	40.86	28.01	25
Fat (g)	79.11	50.62	96.49	83.86	81.32	82.68	-----
A rae (mcg)	93.37	905.56	899.54	677.32	804.19	538.26	500
B1 (mg)	3.51	1.62	1.18	1.31	1.44	1.18	0.9
B2 (mg)	2.06	1.44	1.88	1.77	2.92	1.84	0.9
B3 (mg)	34.71	14.33	12.9	12.51	16.25	13.27	11
B6 (mg)	2.13	1.82	1.54	1.91	2.04	1.59	1.1
B12 (mcg)	3.93	0.92	3.74	2.43	5.33	2.36	2
Vit C (mg)	21.47	43.46	66.97	68.87	116.75	42.37	60
Vit D (mcg)	1.87	0.14	0.07	0.07	0	0.14	5
E toco (mg)	5.13	4.91	7.48	8.8	6.46	6.71	12
Fola (mg)	425.15	501.53	245.69	255.96	349.42	253.29	320
Calcium (mg)	877.57	889.18	1130.72	980.03	1574.39	1183.7	1000
Iron (mg)	20.50	27.15	17.52	9.68	14.86	11.53	8.1
Magnesium (mg)	606.03	371.16	197.67	297.86	213.08	258.49	265
Phosphorus (mg)	1994.45	1618.39	939.64	1451.19	1141.74	1184.08	580
Potassium (mg)	2617.89	4715.61	4817.9	4584.11	3924.46	4723.46	4.7
Sodium (mg)	2133.46	1502.48	1772.29	1600.65	1920.62	1622.27	1.5
Zinc (mg)	18.75	11.9	6.64	7.2	7.67	8.57	6.8
Kcal	2640.31	1906.8	1906.45	1905.05	1890.87	1888.2	-----

Από την ανάλυση των ενδεικτικών ημερήσιων διατροφικών προγραμμάτων, μέσω του προγράμματος Diet Analysis Plus, πολλά από τα ελλείμματα που παρουσίαζε η Π.Β. πριν τη διατροφική παρέμβαση αναστράφηκαν. Συγκεκριμένα, η ημερήσια πρόσληψη

⁵ Τιμές αναφοράς διαιτητικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών των ΗΠΑ και Καναδά. Πηγή: Μανιός Ι. «Διατροφική Αξιολόγηση», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2006

ασβεστίου, καλίου, βιταμίνης Α και βιταμίνης C βελτιώθηκαν αρκετά, προσεγγίζοντας την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη. Επίσης, θρεπτικά συστατικά που βρίσκονταν σε υψηλές συγκεντρώσεις πριν τη διατροφική παρέμβαση όπως νάτριο, ψευδάργυρος, νιασίνη, θειαμίνη και μαγνήσιο βρέθηκαν να είναι σε πιο ισορροπημένη πρόσληψη. Στον αντίποδα, σε ορισμένα θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνη Ε και βιταμίνη D η διατροφική παρέμβαση δεν κατέστη δυνατή ώστε να τροποποιήσει και να βελτιώσει την ημερήσια πρόσληψη σύμφωνα με τη συνιστώμενη.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα μετρήσεων DXA

Δείκτης	Τιμή
T score (sd - total body) ⁶	-1.2
Z score (sd - total body) ⁷	-2.9
BMD (g/cm ³)	1.010
Ολικό Σωματικό λίπος (%)	54
Ολικό σωματικό λίπος (g)	54.749

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του DXA δεν ήταν αρκετά ενθαρρυντικά. Ο Π.Ο.Υ. ορίζει ότι σε καυκάσιες γυναίκες με score έως -1 sd η οστική μάζα είναι φυσιολογική, από -1 έως -2.5 sd υπάρχει οστεοπενία και από -2.5 sd και άνω υπάρχει οστεοπόρωση. Από την ερμηνεία του Tscore για έλεγχο σε όλη την επιφάνεια του σώματος προέκυψε ότι υπάρχει οστεοπενία ενώ από το Z score προέκυψε οστεοπόρωση. Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι η συγκεκριμένη μέτρηση αφορούσε ολόκληρο το σώμα και όχι συγκεκριμένες περιοχές όπως ισχίο και σπονδυλική στήλη που αποτελούν συνήθεις μετρήσεις για την ανίχνευση κινδύνου καταγμάτων και τη διάγνωση οστεοπόρωσης. Επομένως, οι τελευταίες μετρήσεις δεν μπορούν να συγκριθούν με τις προ 6 ετών όπου είχε διαγνωσθεί οστεοπενία αριστερού ισχίου (Tscore: -1.6 sd) και οστεοπόρωση σπονδυλικής στήλης (Tscore: -2.8 sd). Τέλος, παρατηρείται ότι το ποσοστό ολικού σωματικού λίπους με τη μέθοδο της DXA, που αποτελεί μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση του ολικού υποδόριου λιπώδους ιστού, δεν έχει μεγάλη απόκλιση από την εκτίμηση που μας έδινε η εξίσωση των Lean et al, 54% και 53.4 %.

⁶Tscore: η βάση δεδομένων του μηχανήματος έχει σαν πληθυσμό αναφοράς τον ιταλικό κι αφορά ηλικίες από 20 έως 45 ετών.

⁷Zscore: χρησιμοποιεί σαν πληθυσμό αναφοράς άτομα ίδιας ηλικίας με σωματικό βάρος από 25 έως 100 kg.

Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται οι εργαστηριακές εξετάσεις της Π.Β. τον Ιούνιο του 2014 μαζί με τις εξετάσεις που είχε πραγματοποιήσει κατά την έναρξη της διατροφικής παρέμβασης.

Πίνακας 9. Σύγκριση εργαστηριακών εξετάσεις κατά την έναρξη και το τέλος των συνεδριών

		Όνομα: Π.Β.	Ημερομηνία: 12/2013
Γενική Αίματος			
Δείκτης	Αρχικές τιμές	Τιμές 6 μήνες μετά	Φυσιολογικές Τιμές
WBC	9.19K/μl	7.4 K/μl	4.5 – 10.2 K/μl
RBC	5.15 M/μl	4.69 M/μl	4.2 – 5.6 M/μl
HCT	39 %	38.3 %	37 – 47 %
MCV	75.6 fl	81.7 fl	80 – 97 fl
MCH	27.1	27.7 pg	26 – 32 pg
PLT	338 K/μl	265 K/μl	140 – 450 K/μl
Βιοχημικός Έλεγχος			
Δείκτης	Τιμές		Φυσιολογικές Τιμές
Σάκχαρο	91 mg/dl	80 mg/dl	60 – 110 mg/dl
Ουρία	51 mg/dl	29 mg/dl	20 – 50 mg/dl
Κρεατινίνη	0.9 mg/dl	0.72 mg/dl	0.3 – 1.4 mg/dl
Νάτριο	146 mEq/l	141 mEq/l	135 – 145 mEq/l
Κάλιο	4.9 mEq/l	4.75 mEq/l	3.5 – 5.1 mEq/l
Ασβέστιο	9.9 mg/dl	9.25 mEq/l	8.5 – 10.5 mg/dl
Τριγλυκερίδια	208 mg/dl	176 mg/dl	50 – 160 mg/dl
Ολική Χοληστερόλη	234 mg/dl	195 mg/dl	110 – 200 mg/dl
LDL χοληστερόλη	141 mg/dl	119 mg/dl	50 – 150 mg/dl
HDL χοληστερόλη	39 mg/dl	41 mg/dl	40 – 75 mg/dl
SGOT	38 U/L	29 U/L	5 – 35 U/L
SGPT	45 U/L	34 U/L	5 – 35 U/L
Ορμονολογικός Έλεγχος			
Δείκτης	Τιμές		Φυσιολογικές Τιμές
TSH	< 0.05 μU/ml	< 0.05 μU/ml	0.35 – 5.0 μU/ml
FSH	0,5 U/L	0.4 U/L	3.9 – 12 U/L
LH	0,17 U/L	0.10 U/L	1.5 – 8 U/L
E ₂ – οιστραδιόλη	5 pg/ml	4,8 pg/ml	18 – 147 pg/ml
Τεστοστερόνη	0.1 ng/ml	0.1 ng/ml	0.1 – 0.9 ng/ml
DHEA – S	< 0.1 μg/dl	0.01 μg/dl	0.7 – 4 μg/dl
Κορτιζόλη ορού (πρωινή)	0.20 μg/dl	0.20 μg/dl	9 – 23 μg/dl

Είναι προφανές ότι η διατροφική παρέμβαση συνέβαλλε κατά πολύ στη βελτίωση του λιπιδαιμικού – βιοχημικού προφίλ της Π.Β.. Ωστόσο, στις τιμές των ορμονολογικών εξετάσεων δεν παρατηρήθηκε καμία αξιοσημείωτη μεταβολή σε σύγκριση με την αρχή της παρέμβασης. Ως φαίνεται, η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και η απώλεια βάρους δεν φάνηκε να έχουν κάποια θετική επίδραση στην κατάσταση των ορμονών.

5. Συζήτηση

Η Π.Β. προσήλθε στο γραφείο του Σκουφά Στάθη το Δεκέμβριο του 2013 με σκοπό την απώλεια βάρους αλλά και τη υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών γιατί το απαιτούσε η κατάσταση της υγείας της. Η Π.Β. είχε διαγνωσθεί ότι πάσχει από τη νόσο Cushing πριν 9 χρόνια, όπου χαρακτηριστική εκδήλωση της πάθησης είναι η αυξημένη έκκριση κορτιζόλης.

Βάσει BMI η Π.Β. χαρακτηρίστηκε παχύσαρκη τρίτου βαθμού ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 40$) όπου οι επιπλοκές για την καρδιαγγειακή της υγεία είναι ιδιαίτερα αυξημένες (Labayen et al., 2010). Στο παρελθόν είχε καταφύγει σε τρεις διασφονηδικές επεμβάσεις, αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή και γ -knife ακτινοβολία υπόφυσης για την αναστροφή της κατάστασης αλλά σύμφωνα και με το πόρισμα των ιατρών, η νόσος χαρακτηρίστηκε επίμονη. Τα τελευταία 3 – 4 χρόνια η Π.Β. ακολουθεί συντηρητική αγωγή, κατά την οποία δεν υπάρχουν σημαντικές βελτιώσεις στο ορμονολογικό της προφίλ. Από την έναρξη της νόσου οι ιατροί της είχαν συστήσει απώλεια βάρους για να μειώσει τις σύννοδες διαταραχές της νόσου όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και δυσλιπιδαιμία.

Η διατροφική παρέμβαση που έλαβε από τη διαιτολογική ομάδα διήρκεσε 6 μήνες. Σε αυτό το διάστημα η Π.Β. κατάφερε να απολέσει περί τα 10 κιλά σωματικής μάζας, να μειώσει το ποσοστό ολικού σωματικού λίπους κατά 5.5 ποσοστιαίες μονάδες και να διαφοροποιήσει τις διατροφικές συνήθειες.

Η απώλεια των 10 κιλών σωματικών βάρους φάνηκε ότι λειτούργησε ευεργετικά για το λιπιδαιμικό προφίλ. Τόσο οι τιμές της ολικής και LDL χοληστερόλης, όσο και των τριγλυκεριδίων, κρεατινίνης, ουρίας και ηπατικών ενζύμων μειώθηκαν και κατέλαβαν τιμές εντός των φυσιολογικών τιμών. Είναι ευρέως γνωστό ότι η ήπια απώλεια σωματικού βάρους, από 5 – 10%, ενισχύει τη βελτίωση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η αρτηριακή πίεση, η χοληστερόλη και η γλυκόζη πλάσματος (Wing et al., 2011).

Η διατροφική παρέμβαση είχε θετικό αντίκτυπο και στις σωματικές περιφέρειες, όπου τόσο η περιφέρεια μέσης και ισχίων μειώθηκαν κατά 7 και 10 εκατοστά αντίστοιχα. Ωστόσο, ο λόγος μέσης/ισχία, που αποτελεί δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών (de Koning et al., 2007), δεν μεταβλήθηκε δραματικά. Τουναντίον, αυξήθηκε εξαιτίας μεγαλύτερης απώλειας μάζας από την περιοχή

των ισχίων. Εν πολλοίς, η έντονη συσσώρευση λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα οφείλεται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί ένα σύμπλεγμα μεταβολικών ανωμαλιών, που δυνητικά οδηγούν σε πρόωρο θάνατο. Τα γλυκορτικοειδή ρυθμίζουν την κατανομή, τη λειτουργία και τη διαφοροποίηση του λιπώδους ιστού. Σε καταστάσεις υπερέκκρισης, όπως η νόσος Cushing, προκαλούν κεντρική παχυσαρκία (Bujalska et al., 1997). Επομένως καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη η απώλεια λιπώδους μάζας από την κοιλιακή χώρα.

Επιπλέον, η διακύμανση του BMI, αν και είχε φθίνουσα πορεία, δεν ήταν η ιδανική για να την αποχαρακτηρίσει παχύσαρκη. Εν γένει, η απώλεια της Π.Β. για το διάστημα των 6 μηνών θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ικανοποιητική, σε καμία περίπτωση όμως ιδανική. Δυνητικά, η Π.Β. εξαιτίας και της αυξημένης σωματικής μάζας θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερη απώλεια έως και 15 με 17 κιλά σωματικού βάρους. Ωστόσο, το γεγονός ότι για πρώτη φορά πήρε την απόφαση να συμβάλλει και η ίδια στη βελτίωση της σωματικής της υγείας αποτελεί παράσημο για την Π.Β.

Αναμφισβήτητα, η μεγαλύτερη πρόκληση για την περίπτωση της Π.Β. ήταν η τροποποίηση του διατροφικού μοτίβου που ακολουθούσε μέχρι εκείνη την περίοδο. Μέχρι και πριν την παρέμβαση, η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων ήταν αισθητά χαμηλή έως ανεπαρκής. Στον αντίποδα, έδινε μεγάλη έμφαση στην κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων, κόκκινου κρέατος και πολλών λιπαρών τροφών. Εξάλλου, και η ανάλυση της ανάκλησης 24ωρου κατά την πρώτη επίσκεψη στο γραφείο ήταν ενδεικτική της πτωχής διατροφής που ακολουθούσε, όπου παρουσίαζε ελλείμματα σε θρεπτικά συστατικά όπως κάλιο, βιταμίνη Α, βιταμίνη C, ασβέστιο και βιταμίνη Ε.

Αντίθετα, η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, που αντιπροσώπευαν εκείνες τις διατροφικές συνήθειές της, ήταν αρκετά αυξημένη ιδιαίτερα για βιταμίνες του συμπλέγματος Β, νάτριο και σίδηρο.

Μετά την παρέμβαση και όπως φάνηκε από τη διατροφική ανάλυση ενδεικτικών προγραμμάτων – 24ωρων ανακλήσεων, η Π.Β. κατάφερε να διαφοροποιήσει τις διατροφικές της συνήθειες. Συγκεκριμένα, εισήγαγε περισσότερα φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηρούς καρπούς και ψάρια στο ημερήσιο μενού της, αυξάνοντας έτσι την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών στα οποία παρουσίαζε έλλειμμα. Μείωσε την πρόσληψη νατρίου περιορίζοντας κόκκινο κρέας, έτοιμα προπαρασκευασμένα τρόφιμα, κονσερβοποιημένα τρόφιμα, έτοιμα γεύματα από εστιατόρια κ.α. και αύξησε την

πρόσληψη ασβεστίου, παρά το γεγονός ότι είχε δυσανεξία στη λακτόζη, μέσω της κατανάλωσης πράσινων λαχανικών, ξηρών καρπών, ημιάπαχων κίτρινων τυριών και περιορισμένη κατανάλωση γιαουρτιού. Κατάφερε να βελτιώσει τις τιμές της ολικής και LDL χοληστερόλης, όσο και των τριγλυκεριδίων περιορίζοντας το κόκκινο κρέας, τα έτοιμα γεύματα από εστιατόρια, τα τηγανιτά, αντικαθιστώντας την μαργαρίνη, το ζωικό βούτυρο και άλλων ελαίων για μαγειρική με το ελαιόλαδο, αποφεύγοντας τη μαγιονέζα, τα έτοιμα dressing την κρέμα γάλακτος, τα έτοιμα και τυποποιημένα σνακς, τα γλυκά και αυξάνοντας την πρόσληψη ξηρών καρπών (καρύδια αμύγδαλα), λιπαρών ψαριών (σολομό, σαρδέλες) , φρούτων και λαχανικών.

Στην ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου, ταχέων υδατανθράκων και ολικών λιπών συνέβαλε και η εκπαίδευση που παρείχαμε στην Π.Β. αναφορικά με τη διατροφική ετικέτα. Έχει βρεθεί ότι η ανάγνωση της διατροφικής ετικέτας είναι σημαντική για τη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής. Συγκεκριμένα, η διατροφική ετικέτα παρέχει μετρήσιμα οφέλη, αφού η κλίμακα των 100 μονάδων του Healthy Eating Index (HEI) βελτιώνεται κατά 4 με 6 μονάδες. Μάλιστα, μεταξύ διατροφικών πινάκων, μεγέθους μερίδας και οφελών υγείας, η διατροφική ετικέτα παρέχει το υψηλότερο βαθμό βελτίωσης στην ποιότητα της διατροφής (Kim, 2005). Η αποτελεσματικότητα της διατροφικής ετικέτας έχει φανεί και μέσα από μελέτες σύγκρισης μεταξύ καταναλωτών που χρησιμοποιούσαν τη διατροφική ετικέτα και καταναλωτών που δεν την χρησιμοποιούσαν. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι οι πρώτοι εμφανίζουν χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη από ολικά και κορεσμένα λιπαρά και χαμηλότερη πρόσληψη χοληστερόλης και νατρίου κατά 6.9%, 2.1%, 67.6 mg και 29.6 mg αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους δεύτερους. Επιπλέον, οι καταναλωτές που χρησιμοποιούσαν τη διατροφική ετικέτα αύξησαν την ημερήσια πρόσληψη φυτικών ινών κατά 7.5 g (Kim, 2000).

Αναφορικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D παρά τη εισαγωγή τροφών πλούσιων σε βιταμίνη D όπως σολομός, τυρί, τόνος και μανιτάρια, η πρόσληψη της, όπως φάνηκε από την ανάλυση του diet analysis, δεν ήταν ικανοποιητική. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι εξαιρετικά απαραίτητη σε ασθενείς με νόσο Cushing. Μια από τις επιπλοκές της νόσου είναι η έκπτωση της οστικής μάζας και ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων εξαιτίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης. Ωστόσο, το προσλαμβανόμενο ασβέστιο κυμάνθηκε σε πολύ καλές τιμές άλλοτε προσεγγίζοντας κι άλλοτε καλύπτοντας τις ημερήσιες ανάγκες. Αν και οι δύο έλεγχοι της οστικής μάζας δεν αποτελούν απόλυτα

συγκρίσιμα μεγέθη, καθώς η πρώτη εξέταση ισχίο και σπονδυλική στήλη ενώ η δεύτερη το ολικό σώμα, πιθανότατα υπήρξε ελαφρά βελτίωση της οστικής πυκνότητας.

Επιπροσθέτως, η Π.Β. υιοθέτησε ένα διατροφικό μοτίβο και ως προς το ωράριο των γευμάτων. Παρά το γεγονός ότι οι ορμονολογικές της εξετάσεις δεν βελτιώθηκαν, η εναρμόνιση της κατανάλωσης των γευμάτων με μια χρονική στερεοτυπία είναι σημαντική για την ελεγχόμενη έκκριση των ορμονών. Η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι στην ισορροπημένη έκκριση ορμονών η διατροφή έχει σημαίνοντα ρόλο. Ο αριθμός των γευμάτων φαίνεται ότι συμβάλλει δραστικά στη διέγερση του μεταβολικού ρυθμού. Έχει φανεί ότι η παράλειψη γευμάτων, ιδιαίτερα του πρωινού, «παροπλίζει» το μεταβολικό ρυθμό με συνέπεια η κατανάλωση τροφών σε προχωρημένη ώρα να μετατρέπει την προσλαμβανόμενη ενέργεια σε λίπος. Ο σχεδιασμός του διατροφικού προγράμματος στηρίχθηκε αποκλειστικά στην κατανάλωση πέντε γευμάτων με σκοπό τη διέγερση και την ώθηση του μεταβολικού ρυθμού.

Τέλος, όσο αφορά στην αύξηση της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας, δεν υπήρξε κάποια σημαντική μεταβολή. Αν και της δόθηκαν συστάσεις που να προσεγγίζουν τόσο τις σωματικές δυνατότητες όσο και τη διάθεση της ασθενούς, η Π.Β. δεν προσπάθησε αρκετά για να εφαρμόσει ορισμένες από αυτές. Είναι προφανές ότι η άσκηση δεν αποτελεί θέλημα για την Π.Β. και επί του παρόντος είναι δύσκολο να κινητοποιηθεί. Ενδεχομένως απαιτείται μια πιο πολυπαραγοντική προσέγγιση με την εμπλοκή επαγγελματιών που δύνανται να ανταποκριθούν πιο κατάλληλα στις απαιτήσεις της περίπτωσης. Συγκεκριμένα, η συνεργασία θεράποντα ιατρού, διατροφολόγου, ψυχικού συμβούλου και γυμναστή θα αποτελούσε μια αρτιότερη παρέμβαση για την περίπτωση της Π.Β.

6. Συμπεράσματα

Η ισορροπημένη και προσεγμένη διατροφή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την προστασία, προαγωγή και διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργία και υγείας του ανθρωπίνου σώματος. Ιδιαίτερα σε παθολογικές καταστάσεις όπως η νόσος Cushing, όπου απαιτείται αυστηρός έλεγχος της πρόσληψης ορισμένων θρεπτικών συστατικών όπως νάτριο, ασβέστιο, βιταμίνη D, ταχέων υδατανθράκων και ολικών λιπών, η διατροφική υποστήριξη είναι κομβικής σημασίας για την πρόληψη επιπλοκών.

Η εφαρμογή διατροφικής παρέμβασης στην ασθενή Π.Β. μπορεί να χαρακτηριστεί σε γενικές γραμμές ικανοποιητική. Μετά από 6 μήνες προσαρμογής σε νέες διατροφικές συνήθειες, η Π.Β. κατάφερε να απολέσει 9,1 % του σωματικού της βάρους, 5,4 % σωματικού λίπους, να βελτιώσει το λιπιδαιμικό, γλυκαιμικό και ηπατικό προφίλ, να μειώσει την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών επισφαλών για την υγεία της όπως νάτριο, να αυξήσει την πρόσληψη ωφέλιμων θρεπτικών συστατικών όπως βιταμίνη C, βιταμίνη A, ασβέστιο κ.α. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου και κατ' επέκταση οι επιπλοκές που προκαλεί με την επίδραση του στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης δεν μας απασχόλησαν ιδιαίτερα στο παρόν περιστατικό λόγω φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας της ασθενούς. Τουναντίον η συντηρητική αγωγή υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη που ακολουθεί η Π.Β. καθιστά πολύτιμη την περιορισμένη κατανάλωση νατρίου εξαιτίας της αλατοκορτικοειδούς δράσης της υδροκορτιζόνης και τις επιπλοκές που μπορεί να επιφέρει όπως κατακράτηση νατρίου, ανάπτυξη οιδήματος κ.α. Αν και η Π.Β δεν εμφάνισε ιδιαίτερες επιπλοκές υπεργλυκαιμίας, ωστόσο χρήζει ιδιαίτερης σημασίας η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος γιατί ο λόγος μέσης/ισχία (WHR) που είναι ιδιαίτερα αυξημένος όπως και το σπλαχνικό λίπος αποτελούν παράγοντες που προδιαθέτουν τον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη. Το σημαντικότερο στοιχείο, που φάνηκε ότι κερδήθηκε, ήταν η τροποποίηση και η υιοθέτηση νέων διατροφικών συνηθειών της ασθενούς. Η Π.Β. φαίνεται ότι εναρμονίστηκε και προσαρμόστηκε στο νέο τρόπο ζωής με μοναδική παραφωνία την απουσία φυσικής δραστηριότητας.

Πιθανότατα, οι στόχοι που είχαν θέσει η Π.Β. και η διαιτολογική ομάδα στην αρχή των συνεδριών επετεύχθησαν. Ο απώτερος στόχος, ωστόσο, είναι η διατήρηση αυτού του τρόπου ζωής και η περαιτέρω βελτίωσή του στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. AGUILERA, G. & RABADAN-DIEHL, C. 2000. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*, 96, 23-9.
2. ANDREW, R., GALE, C. R., WALKER, B. R., SECKL, J. R. & MARTYN, C. N. 2002. Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 110, 284-90.
3. ARNALDI, G., ANGELI, A., ATKINSON, A. B., BERTAGNA, X., CAVAGNINI, F., CHROUSOS, G. P., FAVA, G. A., FINDLING, J. W., GAILLARD, R. C., GROSSMAN, A. B., KOLA, B., LACROIX, A., MANCINI, T., MANTERO, F., NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L. K., SONINO, N., VANCE, M. L., GIUSTINA, A. & BOSCARO, M. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5593-602.
4. BARAHONA, M. J., SUCUNZA, N., RESMINI, E., FERNANDEZ-REAL, J. M., RICART, W., MORENO-NAVARRETE, J. M., PUIG, T., FARRERONS, J. & WEBB, S. M. 2009a. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3365-71.
5. BARAHONA, M. J., SUCUNZA, N., RESMINI, E., FERNANDEZ-REAL, J. M., RICART, W., MORENO-NAVARRETE, J. M., PUIG, T., WAGNER, A. M., RODRIGUEZ-ESPINOSA, J., FARRERONS, J. & WEBB, S. M. 2009b. Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J Bone Miner Res*, 24, 1841-6.
6. BILLER, B. M., ALEXANDER, J. M., ZERVAS, N. T., HEDLEY-WHYTE, E. T., ARNOLD, A. & KLIBANSKI, A. 1992. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1303-9.
7. BILLER, B. M., GROSSMAN, A. B., STEWART, P. M., MELMED, S., BERTAGNA, X., BERTHERAT, J., BUCHFELDER, M., COLAO, A., HERMUS, A. R., HOFLAND, L. J., KLIBANSKI, A., LACROIX, A., LINDSAY, J. R., NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L. K., PETERSENN, S., SONINO, N., STALLA, G. K., SWEARINGEN, B., VANCE, M. L., WASS, J. A. & BOSCARO, M. 2008. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2454-62.
8. BUJALSKA, I. J., KUMAR, S. & STEWART, P. M. 1997. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*, 349, 1210-3.
9. CANALIS, E. & GIUSTINA, A. 2001. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5681-5.
10. CASTINETTI, F., MORANGE, I., CONTE-DEVOLX, B. & BRUE, T. 2012. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 7, 41.
11. CUSHING, H. 1969. The basophil adenomas of the pituitary body. *Ann R Coll Surg Engl*, 44, 180-1.
12. DE KONING, L., MERCHANT, A. T., POGUE, J. & ANAND, S. S. 2007. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 28, 850-6.
13. ECKSTEIN, N., HAAS, B., HASS, M. D. & PFEIFER, V. 2014. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 122.
14. ESPOSITO, K., BELLASTELLA, G., MAIORINO, M.I., PIVONELLO, R., COLAO, A., GIUGLIANO, D. 2013. Cushing syndrome, metabolic syndrome and inflammation: a suggested way out. *Reviews in Endocrinology and Metabolism*, 1, 41 - 45.
15. ESPOSITO, K., KASTORINI, C. M., PANAGIOTAKOS, D. B. & GIUGLIANO, D. 2013. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*, 14, 255-63.
16. ETXABE, J. & VAZQUEZ, J. A. 1994. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40, 479-84.
17. FAGGIANO, A., PIVONELLO, R., SPIEZIA, S., DE MARTINO, M. C., FILIPPELLA, M., DI SOMMA, C., LOMBARDI, G. & COLAO, A. 2003. Cardiovascular risk factors and common

- carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2527-33.
18. FALLO, F., SONINO, N., BARZON, L., PISTORELLO, M., PAGOTTO, U., PAOLETTA, A. & BOSCARO, M. 1996. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Hypertens*, 9, 77-80.
 19. GOMEZ RM, A. N., DIAZ AG, MONCET D, PITOIA FA & BRUNO OD 2007. Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in Cushing's syndrome. *Medicina*, 67, 439-444.
 20. HERMUS, A. R., SMALS, A. G., SWINKELS, L. M., HUYSMANS, D. A., PIETERS, G. F., SWEEP, C. F., CORSTENS, F. H. & KLOPPENBORG, P. W. 1995. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 2859-65.
 21. JACOBSON, L. & SAPOLSKY, R. 1991. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 12, 118-34.
 22. KANELLAKIS, S., MOSCHONIS, G., TENTA, R., SCHAAFSMA, A., VAN DEN HEUVEL, E. G., PAPAIOANNOU, N., LYRITIS, G. & MANIOS, Y. 2012. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int*, 90, 251-62.
 23. KEIL, M. F., GRAF, J., GOKARN, N. & STRATAKIS, C. A. 2012. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. *Clin Nutr*, 31, 359-63.
 24. KERSTENS, M. N., VAN DER KLEIJ, F. G., BOONSTRA, A. H., SLUITER, W. J., KOERTS, J., NAVIS, G. & DULLAART, R. P. 2003. Salt loading affects cortisol metabolism in normotensive subjects: relationships with salt sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 4180-5.
 25. KIM, S. Y., NAYGA, R.M., CAPPS, O. 2000. The effect of food label use on nutrient intakes: an endogenous switching regression analysis. *Journal of Agricultural and Resource Economics*, 25, 215-231.
 26. KIM, S. Y., NAYGA, R.M., CAPPS, O. 2005. Food label use, self-selectivity and diet quality. *Journal of Consumer Affairs*, 35, 346-363.
 27. KRISTO, C., JEMTLAND, R., UELAND, T., GODANG, K. & BOLLERSLEV, J. 2006. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol*, 154, 109-18.
 28. LABAYEN, I., RUIZ, J. R., ORTEGA, F. B., LOIT, H. M., HARRO, J., VEIDEBAUM, T. & SJOSTROM, M. 2010. Intergenerational cardiovascular disease risk factors involve both maternal and paternal BMI. *Diabetes Care*, 33, 894-900.
 29. LEAN, M. E., HAN, T. S. & DEURENBERG, P. 1996. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*, 63, 4-14.
 30. LINDHOLM, J., JUUL, S., JORGENSEN, J. O., ASTRUP, J., BJERRE, P., FELDT-RASMUSSEN, U., HAGEN, C., JORGENSEN, J., KOSTELJANETZ, M., KRISTENSEN, L., LAURBERG, P., SCHMIDT, K. & WEEKE, J. 2001. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 117-23.
 31. LOVALLO, W. R., WHITSETT, T. L., AL'ABSI, M., SUNG, B. H., VINCENT, A. S. & WILSON, M. F. 2005. Caffeine stimulation of cortisol secretion across the waking hours in relation to caffeine intake levels. *Psychosom Med*, 67, 734-9.
 32. MAGIAKOU, M. A., MASTORAKOS, G., ZACHMAN, K. & CHROUSOS, G. P. 1997. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1734-8.
 33. MAGIAKOU, M. A., SMYRNAKI, P. & CHROUSOS, G. P. 2006. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20, 467-82.
 34. MANCINI, T., DOGA, M., MAZZIOTTI, G. & GIUSTINA, A. 2004a. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*, 7, 249-52.
 35. MANCINI, T., KOLA, B., MANTERO, F., BOSCARO, M. & ARNALDI, G. 2004b. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 768-77.
 36. MANCINI, T., PORCELLI, T. & GIUSTINA, A. 2010. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 505-16.

37. MARIEB, E. N. & HOEHN, K. 2010. *Human anatomy & physiology*, San Francisco, Benjamin Cummings.
38. MAZZIOTTI, G., GAZZARUSO, C. & GIUSTINA, A. 2011. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab*, 22, 499-506.
39. MIFFLIN, M. D., ST JEOR, S. T., HILL, L. A., SCOTT, B. J., DAUGHERTY, S. A. & KOH, Y. O. 1990. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*, 51, 241-7.
40. MINNITI, G., OSTI, M., JAFFRAIN-REA, M. L., ESPOSITO, V., CANTORE, G. & MAURIZI ENRICI, R. 2007. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*, 84, 79-84.
41. MITHAL, A., WAHL, D. A., BONJOUR, J. P., BURCKHARDT, P., DAWSON-HUGHES, B., EISMAN, J. A., EL-HAJJ FULEIHAN, G., JOSSE, R. G., LIPS, P. & MORALES-TORRES, J. 2009. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 20, 1807-20.
42. MOSCHONIS, G., KANELLAKIS, S., PAPAIOANNOU, N., SCHAAFSMA, A. & MANIOS, Y. 2011. Possible site-specific effect of an intervention combining nutrition and lifestyle counselling with consumption of fortified dairy products on bone mass: the Postmenopausal Health Study II. *J Bone Miner Metab*, 29, 501-6.
43. MOSCHONIS, G., KATSAROLI, I., LYRITIS, G. P. & MANIOS, Y. 2010. The effects of a 30-month dietary intervention on bone mineral density: the Postmenopausal Health Study. *Br J Nutr*, 104, 100-7.
44. MULLER, M., MAZZUCO, T. L., MARTINIE, M., BACHELOT, I. & CHABRE, O. 2006. Diagnosis of Cushing's syndrome: A retrospective evaluation of clinical practice. *Eur J Intern Med*, 17, 334-8.
45. NEWELL-PRICE, J., BERTAGNA, X., GROSSMAN, A. B. & NIEMAN, L. K. 2006. Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
46. NEWELL-PRICE, J., TRAINER, P., PERRY, L., WASS, J., GROSSMAN, A. & BESSER, M. 1995. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 545-50.
47. NIEMAN, L. K., BILLER, B. M., FINDLING, J. W., NEWELL-PRICE, J., SAVAGE, M. O., STEWART, P. M. & MONTORI, V. M. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 1526-40.
48. NIEVES, J. W. 2003. Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. *Clin Geriatr Med*, 19, 321-35.
49. NIEVES, J. W. 2005. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr*, 81, 1232S-1239S.
50. PETIT, J. H., BILLER, B. M., YOCK, T. I., SWEARINGEN, B., COEN, J. J., CHAPMAN, P., ANCIKIEWICZ, M., BUSSIÈRE, M., KLIBANSKI, A. & LOEFFLER, J. S. 2008. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 393-9.
51. PRAW, S. S. & HEANEY, A. P. 2009. Medical treatment of Cushing's disease: Overview and recent findings. *Int J Gen Med*, 2, 209-17.
52. PUTIGNANO, P., KALTSAS, G. A., SATTA, M. A. & GROSSMAN, A. B. 1998. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res*, 30, 389-97.
53. RAFF, H. & FINDLING, J. W. 2003. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med*, 138, 980-91.
54. RICHARDS, J. S. 2001. New signaling pathways for hormones and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate action in endocrine cells. *Mol Endocrinol*, 15, 209-18.
55. RIVAS, A., ROMERO, A., MARISCAL-ARCAS, M., MONTEAGUDO, C., FERICHE, B., LORENZO, M. L. & OLEA, F. 2013. Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *Int J Food Sci Nutr*, 64, 155-61.
56. RIZK, A., HONEGGER, J., MILIAN, M. & PSARAS, T. 2012. Treatment Options in Cushing's Disease. *Clin Med Insights Oncol*, 6, 75-84.
57. SHARMA, S. T. & NIEMAN, L. K. 2011. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 40, 379-91, viii-ix.

58. SHIBLI-RAHHAL, A., VAN BEEK, M. & SCHLECHTE, J. A. 2006. Cushing's syndrome. *Clin Dermatol*, 24, 260-5.
59. SPIEKER, C., BARENBRÖCK, M., RAHN, K. H. & ZIDEK, W. 1993. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. *Blood Press*, 2, 35-9.
60. STEFFENSEN, C., BAK, A. M., RUBECK, K. Z. & JORGENSEN, J. O. 2010. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 Suppl 1, 1-5.
61. STEWART, P. M., WALKER, B. R., HOLDER, G., O'HALLORAN, D. & SHACKLETON, C. H. 1995. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3617-20.
62. SWEARINGEN, B., BILLER, B. M., BARKER, F. G., 2ND, KATZNELSON, L., GRINSPOON, S., KLIBANSKI, A. & ZERVAS, N. T. 1999. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*, 130, 821-4.
63. TASKINEN, M. R., NIKKILA, E. A., PELKONEN, R. & SANE, T. 1983. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 619-26.
64. TERZOLO, M., PIA, A., ALI, A., OSELLA, G., REIMONDO, G., BOVIO, S., DAFFARA, F., PROCOPIO, M., PACCOTTI, P., BORRETTA, G. & ANGELI, A. 2002. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 998-1003.
65. TORPY, D. J., MULLEN, N., ILIAS, I. & NIEMAN, L. K. 2002. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*, 970, 134-44.
66. TRITOS, N. A., BILLER, B. M. & SWEARINGEN, B. 2011. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 279-89.
67. URBANIC, R. C. & GEORGE, J. M. 1981. Cushing's disease--18 years' experience. *Medicine (Baltimore)*, 60, 14-24.
68. VALASSI, E., SANTOS, A., YANEVA, M., TOTH, M., STRASBURGER, C. J., CHANSON, P., WASS, J. A., CHABRE, O., PFEIFER, M., FEELDERS, R. A., TSAGARAKIS, S., TRAINER, P. J., FRANZ, H., ZOPF, K., ZACHARIEVA, S., LAMBERTS, S. W., TABARIN, A. & WEBB, S. M. 2011. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*, 165, 383-92.
69. VERMEER, C. & THEUWISSEN, E. 2011. Vitamin K, osteoporosis and degenerative diseases of ageing. *Menopause Int*, 17, 19-23.
70. VIARDOT, A., HUBER, P., PUDER, J. J., ZULEWSKI, H., KELLER, U. & MULLER, B. 2005. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 5730-6.
71. WING, R. R., LANG, W., WADDEN, T. A., SAFFORD, M., KNOWLER, W. C., BERTONI, A. G., HILL, J. O., BRANCATI, F. L., PETERS, A. & WAGENKNECHT, L. 2011. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34, 1481-6.
72. YANEVA, M., MOSNIER-PUDAR, H., DUGUE, M. A., GRABAR, S., FULLA, Y. & BERTAGNA, X. 2004. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 3345-51.
73. ZADA, G. 2013. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol*, 2013, 893781.
74. ΛΥΠΙΤΗΣ, Γ. (ed.) 2007. *Μεταβολικά νοσήματα των οστών*, Αθήνα: Hylonome editions.