

Περιεχόμενα

- ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ:
ΔΡΑΣΗ, ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ &
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ,
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ
- Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ
ΑΚΑΜΨΙΑ ΩΣ
ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΩΝ
ΚΑΙΡΩΝ, Η
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ
ΕΥΕΛΙΞΙΑ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ
ΤΗΣ AMPK

Συντακτική Επιτροπή

Α. ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ
Α. ΜΕΛΠΙΔΟΥ
Μ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Οικονομική δυσπραγία, πανδημία, πόλεμος. Η αρχή έγινε το Μάιο του 2010, που υπογράφηκε η δανειακή σύμβαση μεταξύ της Ελλάδας, των λοιπών κρατών της ευρωζώνης και του ΔΝΤ, το γνωστό μνημόνιο. Το 2019 ενέσκηψε ο κορονοϊός SARS-CoV-2 και η COVID-19. Φέτος το σκηνικό ολοκλήρωσε ο πόλεμος και η επισιτιστική κρίση. Σε πείσμα όμως των καιρών, του χιονιά που μας επισκέφτηκε και φέτος, του δυσβάσταχτου όγκου των εργαστηριακών αναλύσεων που καλούμαστε να διεκπεραιώσουμε στην καθ' ημέρα και στις εφημερίες, τα πουλιά τιτιβίζουν έξω από το παράθυρό μου. Η επιστήμη, αλλά κυρίως η ζωή χρειάζονται όσους έχουν όραμα, πιστεύουν στον άνθρωπο και τις δυνατότητές του. Είμαστε φτιαγμένοι από χώμα, όμως η ματιά μας στρέφεται στο γαλάζιο τ' ουρανού.

Ευχές για Καλή Άνοιξη σε όλους.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Ανδριανή Γρηγοράτου

ΤΕΛΟΣ ΕΠΟΧΗΣ

Έφη (Ευτυχία) Αναγνώστου – Κακαρά (1928 – 2022)

Έφυγε από τη ζωή σε ηλικία 94 ετών, η Έφη (Ευτυχία) Αναγνώστου – Κακαρά, για όλους όσους έζησαν μαζί της ένα μέρος του εργαστηριακού τους βίου, η αγαπημένη μας κα Αναγνώστου. Στυλοβάτης της Κλινικής χημείας στον τόπο μας, συνέχισε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», την παράδοση του Γεώργιου Ιωακείμογλου και του Κίμωνα Παναγόπουλου. Μετά την αποφοίτησή της από την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ, μετεκπαιδεύτηκε στο Πανεπιστήμιο του Φράμπουργκ και το Hammersmith Royal Hospital του Λονδίνου. Επιστρέφοντας έφερε μαζί της την αγάπη για την επιστήμη και την εκτίμηση για όλους τους συναδέλφους της. Άλλως τε επικεφαλής του εργαστηρίου στο Hammersmith ήταν ο σπουδαίος χημικός Earl Judson King. Η Έφη Αναγνώστου είχε μυαλό φωτεινό και μεγάλη καρδιά. Άνθρωπος σεμνός και γλυκομίλητος – χρυσό μου μας προσφωνούσε και κατάφερνε να παίρνει τα καλύτερα στοιχεία απ' όλους μας. Με βαθειά συγκίνηση, εύχομαι σε κείνη καλό ταξίδι και στο εργαστήριό μας να προσπαθήσει να ακολουθήσει τα χνάρια της. *Ως άνθος μαραίνεται, και ως όναρ παρέρχεται, και διαλύεται πᾶς ἄνθρωπος.*



Στο 12th International Symposium on Clinical Enzymology, Βενετία 1987, με το συνάδελφο Θανάση Κάντζιο.

Έφη Αναγνώστου – Κακαρά. Ενημερωτικό Δελτίο EEKX, Τεύχος 39 – Σεπτέμβριος 2021. https://eekx-kb.gr/pdf/ENIMEROTIKO_39.pdf



WWW.LM4MS.ORG

**LABORATORY
MEDICINE FOR
MOBILE SOCIETIES
IN OUR AREA**

2 — 5 OCTOBER 2022
Aquila - Atlantis Hotel, Heraklion, Crete, Greece

LM4MS
SECOND AFCB – EFLM CONFERENCE

Co-organized with the 20th GSCC-CB
annual Congress and XXIX BCLF annual meeting

UNDER THE AUSPICES OF:

  ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

 ARAB FEDERATION OF
CLINICAL BIOLOGY
AFCB
EFLM
EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

  **GSCC-CB**
GREEK SOCIETY OF CLINICAL CHEMISTRY
CLINICAL BIOCHEMISTRY

SECOND AFCB – EFLM CONFERENCE “LABORATORY MEDICINE FOR MOBILE SOCIETIES IN THE MEDITERRANEAN AREA”

Co-organized with the 20th GSCC-CB annual Congress and XXIX BCLF annual meeting

A Joint initiative of GSCC-CB, BCLF, AFCB, EFLM and the University of Crete under the auspices of IFCC

Date: 2 - 5 October 2022

President of the Conference: Dr. Konstantinos Makris

Venue: Aquila - Atlantis Hotel, Heraklion, Crete, Greece.

Βαρβιτουρικά: Δράση, Ενδείξεις & Αντενδείξεις, Τοξικότητα και Ανίχνευση

Ευστάθιος Δημουλάς¹, Μαρία Τράπαλη²

¹ Φοιτητής στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αιγάλεω, Αθήνα

² Χημικός, Ph.D., Λέκτορας Βιοχημείας και Κλινικής Χημείας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αιγάλεω, Αθήνα

Περίληψη

Η εκπονηθείσα εργασία αναφέρεται στα βαρβιτουρικά, τα οποία αποτελούν μια κατηγορία κατασταλτικών-υπνωτικών φαρμάκων, και πιο συγκεκριμένα στην δράση τους, τις δυσμενείς τους αντιδράσεις και σε μεθόδους ανίχνευσής τους σε βιολογικά δείγματα. Το περιεχόμενό της διαρθρώνεται σε τέσσερα κεφάλαια, καθένα από τα οποία περιέχει πληροφορίες βοηθητικές για τη διαμόρφωση μιας σφαιρικής άποψης για τα βαρβιτουρικά. Ειδικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται ορισμένα από τα γνωστότερα βαρβιτουρικά, όπως επίσης και ενδείξεις για τη χρήση τους. Στο επόμενο κεφάλαιο παρατίθενται οι μηχανισμοί δράσης των βαρβιτουρικών, η φαρμακοκινητική και τοξικοκινητική. Το τρίτο κεφάλαιο αναφέρεται στις αρνητικές επιπτώσεις που προκαλούνται στον οργανισμό από τη λήψη βαρβιτουρικών. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται μέθοδοι προσδιορισμού βαρβιτουρικών σε βιολογικά δείγματα, με ιδιαίτερη μνεία στην πλέον σημαντική ανίχνευση σε τρίχα. Ο προσδιορισμός τέτοιων φαρμάκων κρίνεται απαραίτητος τόσο για την παρακολούθηση θεραπειών, όσο και στην εγκληματολογική – ιατροδικαστική επιστήμη.

Λέξεις κλειδιά: βαρβιτουρικά, ενδείξεις, τοξικότητα, αντενδείξεις, ανίχνευση, UV-Vis, CE, LC, LC-MS, GC-MS, FM-LPME.

Abstract

The prepared work refers to barbiturates, which are a class of sedative-hypnotic drugs, and more specifically to their action, adverse reactions and methods for their detection in biological samples. Its content is structured in four chapters, each of which contains helpful information in shaping a global view of barbiturates. In particular, the first chapter presents some of the best-known barbiturates, as well as indications for their use. The next chapter lists the mechanisms of action of barbiturates, pharmacokinetics and toxicokinetics. The third chapter

refers to the adverse reactions caused in the body by taking barbiturates. The fourth chapter presents methods for the determination of barbiturates in biological samples, with particular reference to the most important detection in hair. The identification of such drugs is considered necessary both for the monitoring of treatments and in forensic science.

Keywords: barbiturates, indications, toxicity, contraindications, detection, UV-Vis, CE, LC, LC-MS, GC-MS, FM-LPME.

Εισαγωγή

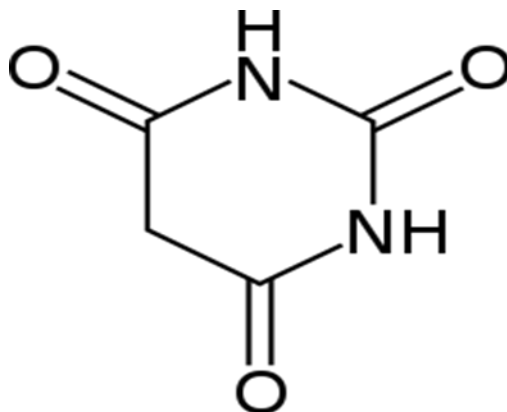
Ο Γερμανός χημικός Adolf von Baeyer συνέθεσε το βαρβιτουρικό οξύ το 1864. Η ημερομηνία αυτής της ανακάλυψης ήταν η 4η Δεκεμβρίου, ημέρα εορτής της Αγίας Βαρβάρας, η οποία ήταν η έμπνευση για το όνομα της σύνθεσης. Το βαρβιτουρικό οξύ ήταν η βάση πολλών άλλων σκευασμάτων που κατοχυρώθηκαν με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας από την εταιρεία Bayer.

Τα βαρβιτουρικά είναι μια κατηγορία κατασταλτικών-υπνωτικών φαρμάκων. Χρησιμοποιούνται συνήθως ως αντιεπιληπτικά, και για την πρόκληση γενικής αναισθησίας. Ορισμένες πολιτείες της Αμερικής χορηγούν βαρβιτουρικά για αυτοκτονία / ευθανασία με τη βοήθεια ιατρού και τα χρησιμοποιούν για θανατική ποινή με θανατηφόρο ένεση. Η χρήση τους στην κλινική πρακτική έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από βενζοδιαζεπίνες όπως η Αλπραζολάμη, η Διαζεπάμη και η Λοραζεπάμη λόγω του χαμηλότερου κινδύνου υπερδοσολογίας και του διαθέσιμου αντίδοτου για την αντιστροφή της τοξικότητας. Τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνται ως εργαστηριακά ρυθμιστικά και μπορούν να βρεθούν σε κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια.[1],[2] Τα βαρβιτουρικά είναι ελεγχόμενες ουσίες που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο κατάχρησης λόγω των ψυχοδραστικών τους αποτελεσμάτων.

Η περιορισμένη πρόσβαση στα βαρβιτουρικά έχει προκαλέσει μείωση του αριθμού των υπερβολικών δόσεων. Τα κοινά βαρβιτουρικά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Η Μεθοεξιτάλη και η Θειοπεντάλη χρησιμοποιούνται για εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας.
- Η Φαινοβαρβιτάλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων και ως ηρεμιστικό κατά την ημέρα.
- Η Αμοβαρβιτάλη χρησιμοποιείται ως ερευνητικός παράγοντας στη δοκιμή Wada (νευρολογική αξιολόγηση εγκεφαλικών ημισφαιρίων), σε επείγουσα αντιμετώπιση σπασμών, και προεγχειρητική καταστολή.

- Η Βουταβαρβιτάλη, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, χρησιμοποιείται στους πονοκεφάλους, μυϊκούς πόνους, αϋπνία και προεγχειρητική καταστολή.



Εικόνα 1. Χημική δομή βαρβιτουρικού οξέος (<https://bit.ly/2NWPg8M>)

1. Κατηγορίες

Οι πιο γνωστές κατηγορίες βαρβιτουρικών που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι η Φαινοβαρβιτάλη, η Θειοπεντάλη και η Μεθοεξιτάλη.

Η Φαινοβαρβιτάλη χρησιμοποιείται εκτεταμένα ως αντιεπιληπτικό φάρμακο στον νεογνικό και παιδιατρικό πληθυσμό. Είναι η πιο αποτελεσματική από πλευράς κόστους θεραπεία για την επιληψία σε ενήλικες σε χώρες με χαμηλούς πόρους[3]. Τα ενδοφλέβια βαρβιτουρικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη νευροχειρουργική λόγω της μείωσης του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού της κατανάλωσης οξυγόνου[4]. Για άτομα με σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI), τα βαρβιτουρικά υψηλής δόσης μπορεί να είναι μια λύση, αλλά δεν ενδείκνυνται για προφυλακτική χορήγηση[5].

Η Θειοπεντάλη εισήχθη το 1934 για επαγωγή της γενικής αναισθησίας[8]. Η Θειοπεντάλη ήταν ο κυρίαρχος παράγοντας επαγωγής αναισθητικού έως ότου αντικαταστάθηκε από την προποφόλη. Λόγω της χρήσης της σε θανατηφόρα ενέσιμα πρωτόκολλα, ο κύριος προμηθευτής Θειοπεντάλης στις ΗΠΑ επέλεξε να διακόψει την παραγωγή το 2011, και ως εκ τούτου δεν είναι διαθέσιμη στις ΗΠΑ [10].

Η Μεθοεξιτάλη είναι ασφαλής και αποτελεσματική για καταστολή μικρής διάρκειας [11] παιδιατρική χειρουργική επέμβαση [12] και καταστολή στην εκλεκτική διασωλήνωση σε νεογνά[14]. Η μεθοεξατίλη έχει χρήση στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας δράσης[4].

2. Μηχανισμός Δράσης

Τα βαρβιτουρικά προκαλούν μετασυναπτική ενίσχυση του GABA, αλληλεπιδρώντας με τις υπομονάδες άλφα και βήτα του υποδοχέα GABA-A[15]. Τα βαρβιτουρικά αυξάνουν τη ροή ιόντων χλωρίου που έχει ως αποτέλεσμα την επαγόμενη από GABA μετα-συναπτική αναστολή. Η φαινοβαρβιτάλη και η πεντοβαρβιτάλη επηρεάζουν τους υποδοχείς GABA-A με δόσοεξαρτώμενη απόκριση. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις που σχετίζονται με τα επίπεδα αναισθησίας, αυτά τα φάρμακα ενεργοποιούν άμεσα τα κανάλια χλωρίου[16]. Τόσο τα βαρβιτουρικά όσο και οι βενζοδιαζεπίνες αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς GABA-A, αλλά τα βαρβιτουρικά είναι μοναδικά στο ότι ενισχύουν τους υποδοχείς GABA-A ενώ αυξάνουν την εισροή ιόντων χλωρίου ακόμη και με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του νευροδιαβιβαστή GABA[17].

Η ταξινόμηση των βαρβιτουρικών γίνεται σύμφωνα με τη διάρκεια της δράσης τους. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα θειοπεντάλης και μεθοεξιτάλης ανήκουν στην κατηγορία εξαιρετικά βραχείας δράσης. Η βραχεία και η ενδιάμεση δράση έχουν αποτέλεσμα που διαρκεί 2 έως 6 ώρες. Αυτή η ταξινόμηση περιλαμβάνει τα φάρμακα ύπνου, την πεντοβαρβιτάλη, την σεκοβαρβιτάλη, την αμοβαρβιτάλη και τη βουταβαρβιτάλη. Τα βαρβιτουρικά μακράς δράσης έχουν επίδραση μεγαλύτερη από 6 ώρες και περιλαμβάνουν τη βαρβιτάλη και τη φαινοβαρβιτάλη[18].

2.1 Σχέσεις Δομής-Δραστηριότητας

Το βαρβιτουρικό οξύ δεν ασκεί δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, λόγω της έλλειψης λιποφιλικότητας. Έτσι, αναπτύχθηκε ένα λιπόφιλο παράγωγο βαρβιτουρικού οξέος (βαρβιτουρικό: 5,5-δισομεθυλοβαρβιτουρικό οξύ) και χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για την πρόκληση ύπνου σε σκύλους[16]. Η Αμυλοβαρβιτάλη έγινε το πρώτο ενδοφλέβιο αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε το 1928 [19].

Η διαμόρφωση παρεντερικών μορφών δοσολογίας ήρθε με την προσθήκη νατρίου στο μόριο, στη θέση C2. Η λιποφιλικότητα ενισχύθηκε με την προσθήκη μιας ομάδας θείου ενώ αντικαταστάθηκε ένα άτομο οξυγόνου, δημιουργώντας τα θειοβαρβιτουρικά το 1934. Το 1957 η μεθοεξιτάλη δημιουργήθηκε με την προσθήκη αλειφατικής πλευρικής αλυσίδας στον άνθρακα 5, μαζί με μεθυλίωση του ατόμου αζώτου[17]. Το R(+) ισομερές πολλών βαρβιτουρικών παράγει διεγερτικά αποτελέσματα, ενώ τα S(-) ισομερή παράγουν περισσότερα κατασταλτικά αποτελέσματα[20].

2.2 Φαρμακοκινητική

Η χορήγηση βαρβιτουρικών ενδοφλέβια χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά βραχεία δράση. Ο τερματισμός της επίδρασης μιας εφάπαξ έγχυσης ενδοφλεβίως της θειοπεντάλης διαρκεί περίπου 2 έως 4 λεπτά[21]. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής για τη θειοπεντάλη είναι περίπου 5 ώρες[22], [23]. Σε χαμηλές δόσεις των 5 mg/kg, η θειοπεντάλη εμφανίζει κινητική πρώτης τάξης. Σε υψηλές δόσεις ή παρατεταμένες εγχύσεις, θα προκύψει μη γραμμική κινητική λόγω του προοδευτικού κορεσμού των ενζυμικών συστημάτων[24]. Οι μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία έχουν αποδειχθεί στη φαρμακοκινητική λόγω της βραδύτερης κάθαρσης μεταξύ των ασθενών στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό με μικρότερες δόσεις φαρμάκου[25]. Στα παιδιά, ένα μικρότερο ημίχρονο αποβολής συμβαίνει λόγω της μεγαλύτερης ηπατικής κάθαρσης.

Η φαινοβαρβιτάλη έχει συχνή χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι χρόνοι ημιζωής κυμαίνονται μεταξύ 59 έως 182 ωρών[26]. Με την ωρίμανση οργάνων, μπορεί να εμφανιστούν παραλλαγές στην κάθαρση, έτσι ώστε να είναι απαραίτητοι οι συχνοί προσδιορισμοί της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

2.3 Τοξικοκινητική

Τα βαρβιτουρικά έχουν διάφορα επίπεδα δράσης, διάρκεια, χρόνο ημιζωής και τοξικά επίπεδα, ανάλογα με τη διαλυτότητα στα λιπίδια και το ρυθμό μεταβολισμού. Η έναρξη της δράσης σε από του στόματος χορήγηση κυμαίνεται από 20 έως 60 λεπτά και η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να κυμαίνεται από σχεδόν άμεση έως 5 λεπτά. Η υψηλή διαλυτότητα στα λιπίδια σε ορισμένα βαρβιτουρικά (αμοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη και θειοπεντάλη) τους επιτρέπει να απορροφηθούν πλήρως και να κατανεμηθούν γρήγορα. Τα περισσότερα μεταβολίζονται ταχέως σε αδρανείς ενώσεις πριν εκκριθούν στα ούρα. Ωστόσο, η φαινοβαρβιτάλη μεταβολίζεται μόνο εν μέρει και μπορεί να βρεθεί αμετάβλητη στα ούρα. Η φαινοβαρβιτάλη είναι ένα πολικό φάρμακο μακράς δράσης, που απορροφάται και κατανέμεται αργά, συμβάλλοντας στη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Τα

βαρβιτουρικά διασχίζουν εύκολα τον πλακούντα και απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η πεντοβαρβιτάλη και η φαινοβαρβιτάλη αυξάνουν τον ρυθμό κάθαρσης και μειώνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των β-αναστολέων. Η απότομη διακοπή αυτών των βαρβιτουρικών παρουσία β-αναστολέα μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα[27].

3. Αντενδείξεις

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με από του στόματος βαρβιτουρικά ήταν ένα συχνό θέμα έρευνας. Η φαινοβαρβιτάλη είναι γνωστό ότι είναι ένας επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος, συγκεκριμένα των ισοενζύμων CYP1A2, 2B6, 2C9 και 3A4/5 που μειώνουν την αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης, των στεροειδών, των αντισυλληπτικών, των ψυχοδραστικών, των ανοσοκατασταλτικών. Η φαινοβαρβιτάλη μειώνει επίσης τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως η λαμοτριγίνη, η οξκαρβαζεπίνη, η φαινοτοΐνη, η τιαγαβίνη, και το βαλπροϊκό[28]. Το φάρμακο φαίνεται να συσχετίζεται με συγγενή ελαττώματα σε βρέφη σε γυναίκες που λαμβάνουν φαινοβαρβιτάλη ως θεραπεία. Όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, τα βαρβιτουρικά θα προκαλέσουν μείωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστεί αναπνευστική καταστολή και άπνοια[17]. Η θειοπεντάλη και η θειαμυλάλη έχει αποδειχθεί ότι απελευθερώνουν ισταμίνη, ενώ η μεθοεξιτάλη και η πεντοβαρβιτάλη έχουν ελάχιστη απελευθέρωση ισταμίνης[29], [30], [31].

4. Ανίχνευση των Βαρβιτουρικών σε βιολογικά δείγματα

4.1 Μέθοδοι Προσδιορισμού

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η ανάλυση των βαρβιτουρικών έχει προσελκύσει εκτεταμένη προσοχή σε όλο τον κόσμο, και διάφορες μέθοδοι, όπως είναι η υπεριώδης-φασματοσκοπία ορατού (UV-Vis)[32], η τριχοειδής ηλεκτροφόρηση (CE)[33],[34],[35],[36], η υγρή χρωματογραφία (LC)[37],[38], υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (LC-MS)[39], και η αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (GC-MS)[40],[41],[42],[43],[44] έχουν αναφερθεί για τον προσδιορισμό των βαρβιτουρικών σε βιολογικά δείγματα.

4.1.1 Φασματοσκοπία UV-Vis

Παραδοσιακές τεχνολογίες όπως η φασματοσκοπία UV-Vis εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως στην εγκληματολογική επιστήμη για την ευκολία της, αλλά στερείται εξειδίκευσης και ευαισθησίας.

4.1.2 Τριχοειδής Ηλεκτροφόρηση (CE)

Η τριχοειδής ηλεκτροφόρηση είναι μια διαχωριστική τεχνική υψηλής απόδοσης, στην οποία η ηλεκτροφόρηση διεξάγεται σε στενούς τριχοειδείς σωλήνες, μικρής εσωτερικής διαμέτρου, που έχουν πληρωθεί με ρυθμιστικό διάλυμα. Ο διαχωρισμός αυτός διευκολύνεται από τη χρήση υψηλών τάσεων, οι οποίες δημιουργούν ηλεκτροσωματική ροή και ηλεκτροφορητική ροή των ρυθμιστικών διαλυμάτων και των φορτισμένων συστατικών, αντίστοιχα, μέσα στον τριχοειδή σωλήνα. Η χρήση των υψηλών ηλεκτρικών πεδίων οδηγεί σε σύντομους χρόνους ανάλυσης, υψηλή απόδοση και αποτελεσματικό διαχωρισμό.

4.1.3 Αέρια Χρωματογραφία – Φασματομετρία Μάζας (GC-MS)

Η αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας (GC-MS) εφαρμόζεται συνήθως στην ανάλυση φαρμάκων επειδή μπορεί να επιτύχει χαμηλά όρια ανίχνευσης. Ωστόσο, η ευαισθησία της GC-MS για τα βαρβιτουρικά δεν είναι αρκετά υψηλή.

4.1.4 Υγρή Χρωματογραφία – Φασματομετρία Μάζας (LC-MS)

Η υγρή χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας (LC-MS) έχει καταστεί μια αποτελεσματική αναλυτική μέθοδος για τον προσδιορισμό των βαρβιτουρικών στην παρακολούθηση φαρμάκων λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας[45]. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστούν οι συγκεντρώσεις αναλύτη-στόχου σε χαμηλά επίπεδα σε βιολογικά δείγματα χωρίς κατάλληλη προετοιμασία του δείγματος λόγω των περιορισμένων όγκων δειγμάτων και των σύνθετων μητρών δειγμάτων[46],[47],[48].

4.1.5 Μικροεκχύλιση Στερεάς Φάσης (SPME) και Μικροεκχύλιση Υγρής Φάσης (LPME)

Με την ανάπτυξη των τεχνικών εκχύλισης, οι μικροσκοπικές τεχνικές όπως η μικροεκχύλιση στερεάς φάσης (SPME) και η μικροεκχύλιση υγρής φάσης (LPME) είναι οι κατάλληλες μέθοδοι[49],[50],[51]. Σε σύγκριση με τη συμβατική εκχύλιση υγρού-υγρού (LLE) και την εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE), η SPME και η LPME προσφέρουν σύντομο χρόνο εκχύλισης και υψηλή απόδοση χωρίς τη χρήση μεγάλων όγκων οργανικού διαλύτη[52],[53],[54],[55].

Τα βαρβιτουρικά στο ανθρώπινο ολικό αίμα, τα ούρα και τα μαλλιά εκχυλίζονται με SPME και ανιχνεύονται με GC-MS [56], [57].

Η μικροεκχύλιση υγρής φάσης (LPME), που θεωρείται ως «πράσινη» τεχνική εκχύλισης, έχει προσελκύσει την έντονη προσοχή για την εύκολη λειτουργία της[55]. Η μικροεκχύλιση υγρής φάσης (LPME) έχει ήδη εφαρμοστεί

στα στάδια καθαρισμού και εμπλουτισμού σε διαφορετικά βιολογικά δείγματα[58]. Οι Zarei et al. υιοθέτησαν μια τεχνική διασποράς μικροεκχύλισης υγρού-υγρού (DLLME) σε συνδυασμό με φασματοφωτομετρική ανάλυση για τον προσδιορισμό ιχνών βαρβιτουρικού οξέος στον ανθρώπινο ορό.

Με την μικροεκχύλιση υγρής φάσης μεβρανών κοίλων ινών (HF-LPME) που αναπτύχθηκε επίσης για να απομονώσει βαρβιτουρικά στα μαλλιά[42], το αίμα[40], και σε δείγματα ήπατος[59], και σε συνδυασμό με αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας (GC-MS) μπορούν να επιτευχθούν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

4.1.6 Μικροεκχύλιση υγρής φάσης με επίπεδη μεμβράνη (FM-LPME)

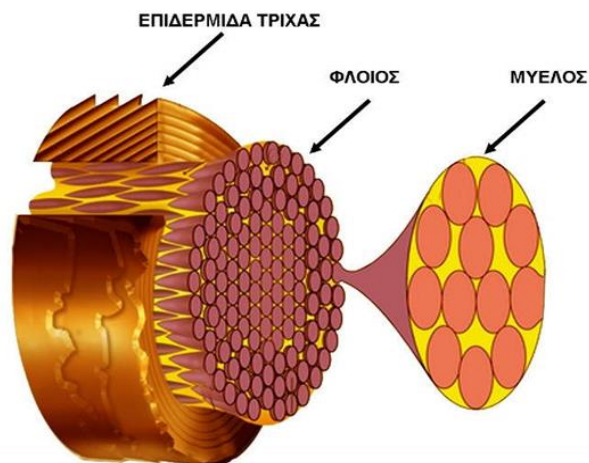
Οι βελτιστοποιημένες διαδικασίες εκχύλισης πραγματοποιούνται σε βιολογικά δείγματα συμπεριλαμβανομένου του ολικού αίματος, των ούρων και του ήπατος. Η προσθήκη άλατος στο δείγμα αίματος μπορεί να αυξήσει την ανάκτηση στην μικροεκχύλιση, ενώ η διάχυση μπορεί να μειωθεί λόγω της αλληλεπίδρασης των μορίων αναλύτη με τα προστιθέμενα ιόντα [62], [63]. Λόγω του ιξώδους των βιολογικών δειγμάτων, η κατάλληλη αραιώση έχει εμφανή επίδραση στη βελτίωση της ανάκτησης. Ως αποτέλεσμα, το πλήρες αίμα, τα ούρα και το ομογενοποιημένο ήπαρ πρέπει να αραιωθούν με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος πριν από τη διαδικασία εκχύλισης. Έχει ήδη αποδειχθεί ότι τα βαρβιτουρικά δεσμεύονται με πρωτεΐνες σε βιολογικά δείγματα και η προσρόφηση πρωτεϊνών στην επιφάνεια της μεμβράνης οδηγεί σε μικρότερη ανάκτηση από την εκχύλιση [64].

4.2 Ανίχνευση σε μήτρα τρίχας

Τα τελευταία χρόνια, η ανάλυση της μήτρας τρίχας έχει αποκτήσει αξία στον προσδιορισμό των ουσιών κατάχρησης. Τα μαλλιά που έχουν το μακρύτερο χρόνο ανίχνευσης (window detection) φαρμάκων, σε σύγκριση με τα άλλα πιο κλασικά βιολογικά δείγματα (ούρα, σάλιο και ορός αίματος), έχουν κερδίσει τη δημοτικότητα της χρήσης στην ιατροδικαστική και στην κλινική τοξικολογία. Συνήθως, η ανίχνευση φαρμάκων στα μαλλιά είναι δυνατή από εβδομάδες έως μήνες, ενώ στα ούρα είναι από ώρες έως ημέρες και στο αίμα, από λεπτά έως ώρες[65]. Αυτό επιτρέπει τη λήψη διαγνωστικών πληροφοριών σχετικά με την ταυτότητα και τη συγκέντρωση του φαρμάκου(/-ων) για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Άλλα πλεονεκτήματα στη χρήση των μαλλιών είναι η μη επεμβατική συλλογή τους και η μακρά και εύκολη αποθήκευσή τους.

4.2.1 Η ανατομία της τρίχας

Τα μαλλιά είναι μη ομοιογενείς ανθεκτικές ίνες. Αποτελούνται από κερατινοποιημένα κύτταρα που σχηματίζουν τρεις ομόκεντρες δομές –την επιδερμίδα, τον φλοιό και το μυελό[66] (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Δομή της τρίχας (<https://bit.ly/2NVaVOE>)

Κάθε ίνα προέρχεται από το θυλάκιο των τριχών, που βρίσκεται 3-5 mm κάτω από το τριχωτό της κεφαλής (δερματικό στρώμα) και τρέφεται από ένα δίκτυο τριχοειδών αγγείων. Η επιδερμίδα αποτελείται από λεπτό στρώμα κυττάρων που επικαλύπτονται με τρόπο που μοιάζει με βότσαλα και συνθέτουν το εξωτερικό του άξονα των μαλλιών. Κάτω από την επιδερμίδα περιέχεται ο φλοιός που αποτελείται από σφιχτά συσκευασμένες, γεμάτες με κερατίνη, μικροΐνες που αποτελούν το σύμπλεγμα της κυτταρικής μεμβράνης[65]. Αυτό το τμήμα της τρίχας είναι το κύριο σημείο διάχυσης φαρμάκων, όπου παραμένουν τα λιπόφιλα φάρμακα[66]. Τέλος, το πιο εσωτερικό μέρος της δομής των μαλλιών είναι ο μυελός, όπου τα φάρμακα δεσμεύονται σε μεγαλύτερο βαθμό.

Ο κύκλος ζωής της ανθρώπινης τρίχας αποτελείται από τρεις κύριες φάσεις, την αναγενή φάση (anagen stage), την καταγενή φάση (catagen stage) και την τελογενή φάση (telogen stage). Η αναγενής φάση είναι γνωστή ως φάση ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, τα μαλλιά μεγαλώνουν με ρυθμό περίπου 0,44 mm την ημέρα (0,38-0,48 mm) για τους άνδρες και 0,45 mm την ημέρα (0,4-0,55 mm) για τις γυναίκες. Με αυτό το ρυθμό, τα φάρμακα μέσα στα μαλλιά αναδύονται στην επιφάνεια περίπου 5-7 ημέρες μετά την κατάποση. Η καταγενής φάση ή φάση μετάβασης είναι όταν το ριζικό άκρο της τρίχας γίνεται κερατινοποιημένο και αρχίζει να διαχωρίζεται από το βολβό. Μετά από περίπου 4-6 εβδομάδες, τα μαλλιά εισέρχονται στην τελογενή φάση ή φάση ανάπαυσης, στην οποία ο άξονας των μαλλιών σταματά να αναπτύσσεται εντελώς και μπορεί εύκολα να τραβηχτεί έξω[67].

4.2.2 Ενσωμάτωση φαρμάκων στα μαλλιά

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα μπορούν να ενσωματωθούν στα μαλλιά. Ένας μηχανισμός είναι η παθητική διάχυση από τα τριχοειδή αγγεία του αίματος στα κύτταρα μήτρας των αναπτυσσόμενων μαλλιών. Ένα άλλος μηχανισμός είναι μέσω των εκκρίσεων ιδρώτα ή σμήγματος[66]. Ο μηχανισμός που θα επικρατήσει επηρεάζεται έντονα από τις δομικές και χημικές ιδιότητες του φαρμάκου, καθώς και από τα φυσικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου. Ένα παράδειγμα αυτού είναι η χρώση των μαλλιών ενός ατόμου. Έχει αποδειχθεί ότι τα χρωματισμένα μαλλιά είχαν περίπου 10 φορές υψηλότερη συγκέντρωση βασικών φαρμάκων από εκείνα των μη χρωματισμένων μαλλιών, παρά την ίδια συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα[68]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η μελανίνη, η ένωση που είναι υπεύθυνη για τον χρωματισμό των μαλλιών, έχει ισχυρότερη συγγένεια για τα βασικά φάρμακα[69].

4.2.3 Τεχνική Ανάλυσης Τρίχας

Δείγμα τρίχας λαμβάνεται από το πίσω μέρος του τριχωτού της κεφαλής του δότη. Τυλίγεται σε αλουμινόχαρτο με το κομμένο άκρο της ρίζας να προεξέχει και αποθηκεύεται σε φάκελο σε δροσερό και ξηρό μέρος για έως και 5 χρόνια. Γενικά, περίπου 4 εκατοστά από τα συλλεγόμενα μαλλιά κόβονται από τη ρίζα για ανάλυση. Αυτό το μήκος μαλλιών αντανακλά περίπου χρονική διάρκεια 90 ημερών. Η τρίχα ζυγίζεται σε κλάσματα (κυμαινόμενα από 10-50mg) και έπειτα πλένεται. Επειδή τα μαλλιά εκτίθενται στο εξωτερικό περιβάλλον, μπορεί να μολυνθούν με φάρμακα μέσω ατμών ή άμεσης επαφής και συνεπώς είναι απαραίτητη αποτελεσματική διαδικασία πλύσης. Η πρόκληση σε οποιαδήποτε διαδικασία πλύσης είναι να αφαιρεθεί το φάρμακο που υπάρχει στην επιφάνεια των μαλλιών διατηρώντας παράλληλα το φάρμακο μέσα στα μαλλιά για ανάλυση. Υπάρχουν πολλές τεχνικές πλύσης που εφαρμόζονται σήμερα, περιλαμβάνεται επώαση με οργανικό διαλύτη (όπως διχλωρομεθάνιο, ισοπροπανόλη ή μεθανόλη), ακολουθούμενη από επιπλέον μία ή δύο πλύσεις με υδατικό διαλύτη (όπως ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού νατρίου)[65]. Η χρήση οργανικού διαλύτη απομακρύνει εξωτερικούς ρύπους που βρίσκονται στο εξωτερικό της τρίχας, ενώ το υδατικό διάλυμα προκαλεί τη διόγκωση των μαλλιών – επιτρέποντας την απομάκρυνση οποιωνδήποτε φαρμάκων που ενδεχομένως έχουν διαχυθεί από το εξωτερικό στο φλοιό της τρίχας. Δεν έχει καθοριστεί μέθοδος για την εκχύλιση φαρμάκων από τα μαλλιά. Στις τυπικές διαδικασίες τα μαλλιά επωάζονται σε οργανικό διαλύτη (συνηθέστερα μεθανόλη) για μεγάλες χρονικές περιόδους, που κυμαίνονται από 5-18 ώρες[66.] Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι τα βασικά φάρμακα εξαγονται ικανοποιητικά χρησιμοποιώντας είτε υδατικά οξέα είτε φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα[70],[71] ενώ, οι ενώσεις που είναι σταθερές υπό αλκαλικές συνθήκες, τυπικά εκχυλίζονται χρησιμοποιώντας υδροξείδιο του νατρίου

NaOH 1M, για πολύ μικρότερες χρονικές περιόδους. Για αυτήν την τεχνική, χρησιμοποιείται εμπορικά διαθέσιμο ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης τρίχας (EBP)[72].

Συμπεράσματα

Τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνταν ως ηρεμιστικά, υπνωτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα. Επιπρόσθετα, εφαρμόζονταν για προεγχειρητική καταστολή. Ασκούν δράση στο ΚΝΣ μέσω της ενεργοποίησης των ανασταλτικών GABA-A υποδοχέων. Με εξαίρεση κάποιες εξειδικευμένες χρήσεις έχουν αντικατασταθεί από τις βενζοδιαζεπίνες, που είναι πιο ασφαλείς. Ο προσδιορισμός τους καθίσταται απαραίτητος για την παρακολούθηση της θεραπείας και για την εγκληματολογική επιστήμη. Τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλη προσοχή έχει προσελκύσει ο προσδιορισμός και οι τεχνικές ανάλυσης των βαρβιτουρικών, με πιο συνηθισμένες να είναι η φασματοσκοπία υπεριώδους – ορατού (UV-Vis), η τριχοειδής ηλεκτροφόρηση (CE), η υγρή χρωματογραφία (LC), η υγρή χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας (LC-MS), η αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας (GC-MS), η μικροεκχύλιση υγρής φάσης με επίπεδη μεμβράνη (FM-LPME).

Αναφορές

- [1]. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. National Library of Medicine (US); Bethesda (MD): 2006. Phenobarbital.
- [2]. Agulnik A, Kelly DP, Brucocoleri R, Yuskaitis C, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M, Burns MM, Kohane DS. Combination Clearance Therapy and Barbiturate Coma for Severe Carbamazepine Overdose. *Pediatrics*. 2017 May;139(5).
- [3]. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:40-6.
- [4]. Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth*. 2017 May;61(5):373-380.
- [5]. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Feb 03;20:12.

- [6]. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma*. 2013 Jan 01;30(1):23-9.
- [7]. Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 03;2:CD009202.
- [8]. Sneyd JR. Thiopental to desflurane- an anaesthetic journey. Where are we going next? *Br J Anaesth*. 2017 Dec 01;119(suppl_1):i44-i52.
- [9]. Brown TC. Thiopentone and its challengers. *Paediatr Anaesth*. 2013 Oct;23(10):957-8
- [10]. Ruble JH. The "death" of lethal injection as we know it? The role of chemical execution in the American criminal justice system. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Sep;28(3):276-81.
- [11]. Wood J, Ferguson C. Best evidence topic report. Procedural sedation for cardioversion. *Emerg Med J*. 2006 Dec;23(12):932-4.
- [12]. Jones NE, Kelleman MS, Simon HK, Stockwell JA, McCracken C, Mallory MD, Kamat PP. Evaluation of methohexital as an alternative to propofol in a high volume outpatient pediatric sedation service. *Am J Emerg Med*. 2017 Aug;35(8):1101-1105.
- [13]. Miner JR, Biros M, Krieg S, Johnson C, Heegaard W, Plummer D. Randomized clinical trial of propofol versus methohexital for procedural sedation during fracture and dislocation reduction in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003 Sep;10(9):931-7.
- [14]. Naulaers G, Deloof E, Vanhole C, Kola E, Devlieger H. Use of methohexital for elective intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jul;77(1):F61-4.
- [15]. Chau PL. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 2010 Sep;161(2):288-307.
- [16]. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:12-25.
- [17]. Martone CH, Nagelhout J, Wolf SM. Methohexital: a practical review for outpatient dental anesthesia. *Anesth Prog*. 1991 Nov-Dec;38(6):195-9.

- [18]. Devenyi P, Wilson M. Barbiturate abuse and addiction and their relationship to alcohol and alcoholism. *Can Med Assoc J.* 1971 Feb 06;104(3):215-8.
- [19]. Cozantitis DA. One hundred years of barbiturates and their saint. *J R Soc Med.* 2004 Dec;97(12):594-8.
- [20]. Ho IK, Harris RA. Mechanism of action of barbiturates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1981; 21:83-111.
- [21]. Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC. The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. *Anesthesiology.* 1984 Dec;61(6):666-70.
- [22]. Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology.* 1990 Mar;72(3):412-22.
- [23]. Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology.* 1983 Feb;58(2):146-52.
- [24]. Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH, Kalman SM. Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation. *Anesthesiology.* 1980 Aug;53(2):169-71.
- [25]. Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology.* 1985 Jun;62(6):714-24.
- [26]. Jalling B. Plasma concentrations of phenobarbital in the treatment of seizures in newborns. *Acta Paediatr Scand.* 1975 May;64(3):514-24.
- [27]. Hassanian-Moghaddam H, Ghadiri F, Shojaei M, Zamani N. Phenobarbital overdose presenting with status epilepticus: A case report. *Seizure.* 2016 Aug; 40:57-8
- [28]. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):11-27.
- [29]. Hirshman CA, Edelstein RA, Ebertz JM, Hanifin JM. Thiobarbiturate-induced histamine release in human skin mast cells. *Anesthesiology.* 1985 Oct;63(4):353-6.
- [30]. Le A, Patel S. Extravasation of Noncytotoxic Drugs: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* 2014 Jul;48(7):870-886.

- [31]. Mao CC, Hsieh YC, Hseu SS, Tsai SK, Lee TY. EMLA cream and lidocaine local injection in the treatment of extravenuous thiopental injection--a case report. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997 Jun;35(2):103-6.
- [32]. Zarei A.R., Gholamian F. Development of a dispersive liquid-liquid microextraction method for spectrophotometric determination of barbituric acid in pharmaceutical formulation and biological samples. *Anal. Biochem.* 2011; 412:224-228. doi: 10.1016/j.ab.2011.02.004.
- [33]. Li S., Weber S.G. Determination of barbiturates by solid-phase microextraction and capillary electrophoresis. *Anal. Chem.* 1997; 69:1217-1222. doi: 10.1021/ac960790o.
- [34]. Jiang T.-F., Wang Y.-H., Lv Z.-H., Yue M.-E. Direct determination of barbiturates in urine by capillary electrophoresis using a capillary coated dynamically with polycationic polymers. *Chromatographia.* 2007; 65:611-615. doi: 10.1365/s10337-007-0213-y.
- [35]. Botello I., Borrull F., Calull M., Aguilar C., Somsen G.W., de Jong G.J. In-line solid-phase extraction-capillary electrophoresis coupled with mass spectrometry for determination of drugs of abuse in human urine. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;403:777-784. doi: 10.1007/s00216-012-5872-3.
- [36]. Ohyama K., Wada M., Lord G.A., Ohba Y., Fujishita O., Nakashima K., Lim C.K., Kuroda N. Capillary electrochromatographic analysis of barbiturates in serum. *Electrophoresis.* 2010; 25:594-599. doi: 10.1002/elps.200305703.
- [37]. Tanaka E., Terada M., Tanno K., Misawa S., Wakasugi C. Forensic analysis of 10 barbiturates in human biological samples using a new reversed-phase chromatographic column packed with 2-micrometre porous microspherical silica-gel. *Forensic Sci. Int.* 1997;85:73-82. doi: 10.1016/S0379-0738(96)02081-6.
- [38]. Capella-Peiró M.E., Gil-Agustí M., Martinavarro-Domínguez A., Esteve-Romero J. Determination in serum of some barbiturates using micellar liquid chromatography with direct injection. *Anal. Biochem.* 2002; 309:261-268. doi: 10.1016/S0003-2697(02)00309-3.
- [39]. La Marca G., Malvagia S., Filippi L., Luceri F., Moneti G., Guerrini R. A new rapid micromethod for the assay of phenobarbital from dried blood spots by LC-tandem mass spectrometry. *Epilepsia.* 2009; 50:2658-2662. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02204.x.

- [40]. Menck R.A., De Lima D.S., Seulin S.C., Leyton V., Pasqualucci C.A., Muñoz D.R., Osselton M.D., Yonamine M. Hollow-fiber liquid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry of barbiturates in whole blood samples. *J. Sep. Sci.* 2012;35:3361–3368. doi: 10.1002/jssc.201200444.
- [41]. Hall B.J., Brodbelt J.S. Determination of barbiturates by solid-phase microextraction (SPME) and ion trap gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1997; 777:275–282. doi: 10.1016/S0021-9673(97)00363-4.
- [42]. Roveri F.L., Paranhos B.A.P.B., Yonamine M. Determination of phenobarbital in hair matrix by liquid phase microextraction (LPME) and gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) *Forensic Sci. Int.* 2016;265:75–80. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.12.033.
- [43]. Frison G., Favretto D., Tedeschi L., Ferrara S.D. Detection of thiopental and pentobarbital in head and pubic hair in a case of drug-facilitated sexual assault. *Forensic Sci. Int.* 2003; 133:171–174. doi: 10.1016/S0379-0738(03)00064-1.
- [44]. Johnson L.L., Garg U. Quantitation of amobarbital, butalbital, pentobarbital, phenobarbital, and secobarbital in urine, serum, and plasma using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) In: Garg U., Hammett-Stabler C., editors. *Clinical Applications of Mass Spectrometry, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)* Humana Press; New York, NY, USA: 2010. pp. 65–74.
- [45]. Deveaux M., Cheze M., Pépin G. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to test blood and urine samples for the toxicological investigation of drug-facilitated crimes. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30:225–228. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181676186.
- [46]. Baciu T., Borrull F., Aguilar C., Calull M. Recent trends in analytical methods and separation techniques for drugs of abuse in hair. *Anal. Chim. Acta.* 2015; 856:1–26. doi: 10.1016/j.aca.2014.06.051.
- [47]. Zhang Y., Zhou W.-E., Yan J.-Q., Liu M., Zhou Y., Shen X., Ma Y.-L., Feng X.-S., Yang J., Li G.-H. A review of the extraction and determination methods of thirteen essential vitamins to the human body: An update from 2010. *Molecules.* 2018; 23:1484. doi: 10.3390/molecules23061484.
- [48]. Tu X., Chen W. A Review on the Recent Progress in Matrix Solid Phase Dispersion. *Molecules.* 2018; 23:2767. doi: 10.3390/molecules23112767.

- [49]. Kataoka H., Lord H.L., Pawliszyn J. Applications of solid-phase microextraction in food analysis. *J. Chromatogr. A.* 2000; 880:35–62. doi: 10.1016/S0021-9673(00)00309-5.
- [50]. Souza-Silva E.A., Jiang R., Rodriguez-Lafuente A., Gionfriddo E., Pawliszyn J. A critical review of the state of the art of solid-phase microextraction of complex matrices I. Environmental analysis. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2015; 71:224–235. doi: 10.1016/j.trac.2015.04.016.
- [51]. Snow N.H. Solid-phase micro-extraction of drugs from biological matrices. *J. Chromatogr. A.* 2000; 885:445–455. doi: 10.1016/S0021-9673(00)00192-8.
- [52]. Lee J., Lee H.K., Rasmussen K.E., Pedersen-Bjergaard S. Environmental and bioanalytical applications of hollow fiber membrane liquid-phase microextraction: A review. *Anal. Chim. Acta.* 2008; 624:253–268. doi: 10.1016/j.aca.2008.06.050.
- [53]. Huang C., Seip K.F., Gjelstad A., Shen X., Pedersen-Bjergaard S. Combination of electromembrane extraction and liquid-phase microextraction in a single step: Simultaneous group separation of acidic and basic drugs. *Anal. Chem.* 2015; 87:6951–6957. doi: 10.1021/acs.analchem.5b01610.
- [54]. Bello-López M.Á., Ramos-Payán M., Ocaña-González J.A., Fernández-Torres R., Callejón-Mochón M. Analytical applications of hollow fiber liquid phase microextraction (HF-LPME): A review. *Anal. Lett.* 2012; 45:804–830. doi: 10.1080/00032719.2012.655676.
- [55]. Yan Y., Chen X., Hu S., Bai X. Applications of liquid-phase microextraction techniques in natural product analysis: A review. *J. Chromatogr. A.* 2014; 1368:1–17. doi: 10.1016/j.chroma.2014.09.068.
- [56]. Iwai M., Hattori H., Arinobu T., Ishii A., Kumazawa T., Noguchi H., Noguchi H., Suzuki O., Seno H. Simultaneous determination of barbiturates in human biological fluids by direct immersion solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 2004; 806:65–73. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.03.016.
- [57]. Jun X., Jie C., Man H., Bin H. Simultaneous quantification of amphetamines, caffeine and ketamine in urine by hollow fiber liquid phase microextraction combined with gas chromatography-flame ionization detector. *Talanta.* 2010; 82:969–975.

- [58]. Overstreet D.H., Mathe A.A., Nicolau G., Feighner J.P., Jimenez-Vasquez P.A., Hlavka J., Morrison J., Abajian H. Liquid-phase microextraction of protein-bound drugs under non-equilibrium conditions. *Analyst*. 2002; 127:608–613.
- [59]. Menck R.A., de Oliveira C.D.R., de Lima D.S., Goes L.E., Leyton V., Pasqualucci C.A., Munoz D.R., Yonamine M. Hollow fiber–liquid phase microextraction of barbiturates in liver samples. *Forensic Toxicol*. 2013; 31:31–36. doi: 10.1007/s11419-012-0160-7.
- [60]. Pedersen-Bjergaard S., Rasmussen K.E. Bioanalysis of drugs by liquid-phase microextraction coupled to separation techniques. *J. Chromatogr. B*. 2005; 817:3–12. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.08.034.
- [61]. Hadjmohammadi M., Ghambari H. Three-phase hollow fiber liquid phase microextraction of warfarin from human plasma and its determination by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2012;61:44–49. doi: 10.1016/j.jpba.2011.11.019.
- [62]. Oliveira A.F.F., de Figueiredo E.C., dos Santos-Neto Á.J. Analysis of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma by liquid-phase microextraction and injection port derivatization GC–MS. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2013; 73:53–58. doi: 10.1016/j.jpba.2012.04.006.
- [63]. Shen G., Lee H.K. Hollow fiber-protected liquid-phase microextraction of triazine herbicides. *Anal. Chem*. 2002; 74:648–654. doi: 10.1021/ac010561o.
- [64]. Clarke E.G.C., Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. *Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*. Pharmaceutical Press; London, UK: 2004.
- [65]. Levine, B. (2013). *Principles of forensic toxicology* (4th ed.). Washington, DC: AACC Press.
- [66]. Pragst, F., & Balikova, M. (2006, March). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica Chimica Acta*, 370, 17-49.
- [67]. Nakahara, Y. (1999). Hair analysis for abused and therapeutic drugs. *Journal of Chromatography*, 733, 161-180.
- [68]. Rothe, M., Pragst, F., Thor, S., & Hunger, J. (1997, December). Effect of pigmentation on the drug deposition in hair of grey-haired subjects. *Forensic Science International*, 84, 53-60.

- [69]. Claffey, D., Stout, P., & Ruth, J. (2001). 3H-nicotine, 3H-flunitrazepam, 3H-cocaine incorporation into melanin: a model for the examination of drug-melanin interactions. *Journal of Analytical Toxicology*, 25, 607-611.
- [70]. Moeller, M., Fey, P., & Wennig, R. (1993, December). Simultaneous determination of drugs of abuse (opiates, cocaine, and amphetamine) in human hair by GC/MS and its application to a methadone treatment program. *Forensic Science International*, 63, 185-206.
- [71]. Kintz, P., & Mangin, P. (1995, May). Simultaneous determination of opiates, cocaine, and major metab. Of cocaine in human hair by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). *Forensic Science International*, 73, 93-100.
- [72]. Lee, S., Park, Y, Han, E., Choe, S., Lim, M., & Chung, H. (2008, April). Preparation and application of a fortified hair reference material for the determination of methamphetamine and amphetamine. *Forensic Science International*, 178, 207-212.

Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ ΩΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΩΝ ΚΑΙΡΩΝ, Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΥΕΛΙΞΙΑ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ AMPK

Νικόλαος Σαρκαβάζης, Πέτρος Καρκαλούσος

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άθληση, θέτει τον πήχη για ένα φυσιολογικό μεταβολισμό και προσαρμοστικότητα, τα οποία έχουν αρχίσει να εκλείπουν από τη σημερινή εποχή που χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο της μυϊκής αδράνειας. Μέσω του υγιούς στρέψ που προκαλείται από την άθληση, παρατηρείται μια επιγενωμική προσαρμογή η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολική ευελιξία όλων των συστημάτων του οργανισμού.

Οι περιφερειακοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν ένα σύμπλεγμα παθήσεων γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο, με κοινό χαρακτηριστικό τη συστηματική χρόνια φλεγμονή. Η άθληση είναι σε θέση να μειώσει αυτούς τους περιφερειακούς παράγοντες κινδύνου, δηλαδή, να βελτιώσει την καρδιαγγειακή υγεία, το λιπιδικό προφίλ, τον μεταβολισμό της ενέργειας, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη χρόνια φλεγμονή κ.α. (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007). Η εμφάνιση των παραπάνω νοσημάτων οφείλεται σε ένα επιγενετικά τροποποιημένο τοπίο που προάγει την επίκτητη μεταβολική ακαμψία.

Έχει λοιπόν προταθεί να καθιερωθεί η συνταγογράφηση της άθλησης ως μία μορφή θεραπείας κατά των χρόνιων παθήσεων. Στην πρόταση αυτή, επέδρασε σημαντικά η κατανόηση των μοριακών μονοπατιών που ενεργοποιούνται μέσω της άθλησης. Το παρόν άρθρο, σκοπεύει να αναδείξει εν συντομία το ρόλο της άσκησης ως απαραίτητη προϋπόθεση για τη πρόληψη ασθενειών και την επίτευξη μεταβολικής ευελιξίας.

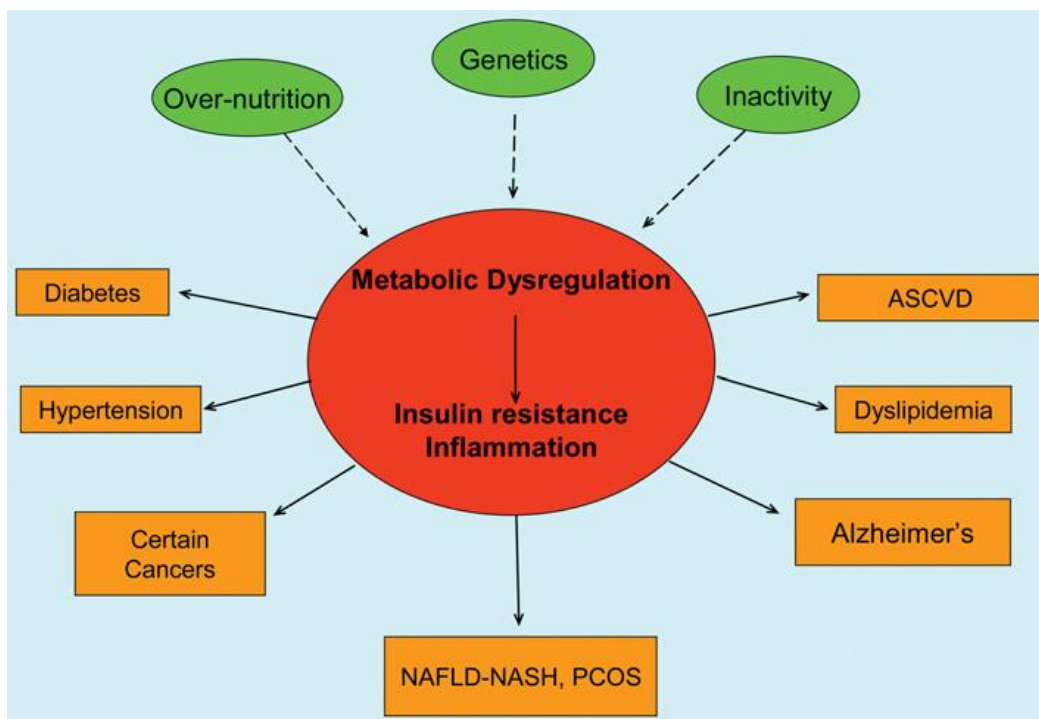
Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΥΕΛΙΞΙΑ

Γενικά

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να οξειδώνουν διαφορετικά υποστρώματα ως ενεργειακά καύσιμα όπως είναι η γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα, τα αμινοξέα μεταξύ άλλων. Με την οξείδωση αυτή επιτρέπεται στα ευκαρυωτικά κύτταρα να έχουν συνεχώς διαθέσιμα καύσιμα για τις ενεργειακές τους ανάγκες. Η ικανότητα παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate ή ATP) από διαφορετικές πηγές επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώνουν υπό συνθήκες κυμαινόμενου εφοδιασμού καυσίμων (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

Το μεταβολικό σύνδρομο

Η αδυναμία διαχείρισης της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό, μεταξύ νηστείας και σίτισης, είναι ο κεντρικός παράγοντας καθορισμού της παχυσαρκίας. Στην παχυσαρκία τα λιποκύτταρα δυσλειτουργούν και μαζί με αυτά μειώνεται η μιτοχονδριακή ικανότητα και η β-οξείδωση. Επίσης τα αυξημένα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα αποτρέπουν την οξείδωση της γλυκόζης. Οι υπερβολικές θερμίδες καταλήγουν να αποθηκεύονται ως τριγλυκερίδια και μόλις οι αποθήκες λίπους φτάσουν σε κορεσμό, παρατηρείται έκτοπη εναπόθεση λίπους στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ. Ακόμη παρατηρείται μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που προκαλείται από τις αποθήκες έκτοπου λίπους και τη διήθηση των μακροφάγων.



Εικόνα 1. Η μεταβολική δυσλειτουργία (Richter & Ruderman, 2009)

Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση, υψηλή γλυκόζη νηστείας, αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και χαμηλή λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας. Η κεντρική αιτία του μεταβολικού συνδρόμου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία με την σειρά της οδηγεί σε μεταβολική ακαμψία (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

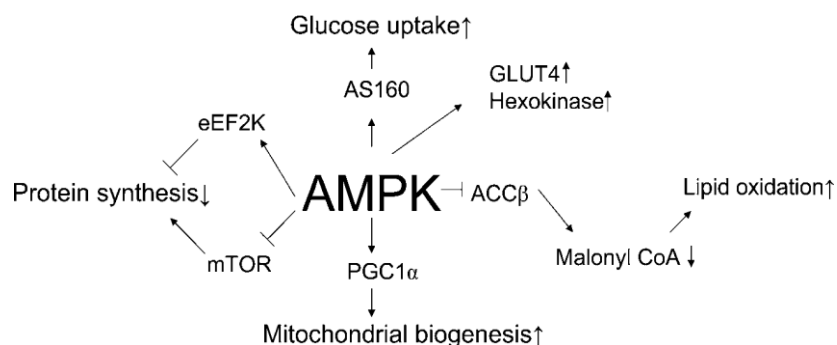
Οι βασικοί μηχανισμοί της μεταβολικής ευελιξίας

α) Η ενεργοποίηση της AMPK

Η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από το AMP (AMP-activated protein kinase ή AMPK) είναι ένα ένζυμο ανίχνευσης ενέργειας, το οποίο υπάρχει στα κύτταρα του ανθρώπου. Η άθληση, αλλά και άλλοι παράγοντες είναι σε θέση να αυξήσουν την αναλογία 5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine 5'-monophosphate ή AMP) προς

τριφωσφωρική αδενοσίνη (adenosine triphosphate ή ATP) ή AMP/ATP, ενεργοποιεί την AMPK στο σκελετικό μυ, στον λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και σε άλλα όργανα. Συγκεκριμένα, η AMPK ενεργοποιείται για να αυξήσει την κυτταρική συγκέντρωση του ATP, σε περιπτώσεις είτε περιορισμένης παραγωγής, είτε αυξημένης δαπάνης.

Η άθληση είναι η πιο αντιπροσωπευτική διαδικασία υγιούς μεταβολικού στρες που βιώνουν οι άνθρωποι και καταφέρνει να ενεργοποιεί ισχυρά την AMPK στο σκελετικό μυ, το λιπώδη ιστό, το ήπαρ και σε άλλα όργανα.



Εικόνα 2. Η ενεργοποίηση του AMPK (Richter & Ruderman, 2009)

Η άθληση, είναι γνωστό ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενισχύει την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς και μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Αντίθετα, το φαινόμενο της αδράνειας θεωρείται πλέον το σημείο εκκίνησης πολλών ασθενειών και μάλιστα συνδυάζεται με την έλλειψη ενεργοποίησης της AMPK (Richter & Ruderman, 2009).

β) Η μιτοχονδριακή λειτουργία

Τα μιτοχόνδρια είναι κυτταρικά οργανίδια τα οποία παράγουν ενέργεια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και περιέχουν το δικό τους γονιδίωμα που περιέχεται στο μιτοχονδριακό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (mitochondrial deoxyribonucleic acid ή mtDNA). Αυτά τα οργανίδια εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες του κυττάρου που έχουν να κάνουν με το μεταβολισμό και την ομοιόσταση, συνεπώς είναι αναμενόμενο η απορρύθμιση των μιτοχονδρίων να οδηγεί σε πολλές μεταβολικές ασθένειες (Bishop, et al., 2019). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

συνδέεται άμεσα με το φαινόμενο της μεταβολικής ακαμψίας που παρατηρείται στις μέρες μας (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

γ) Η αντιφλεγμονώδης δράση

Φλεγμονώδης απόκριση παρατηρείται μόλις τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος ανιχνεύσουν σημάδια λοίμωξης ή ιστικού τραυματισμού (Metsios, Moe , & Kitas, 2020). Η μυϊκή καταπόνηση κατά τη διάρκεια της άσκησης προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση που συνοδεύεται από διήθηση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στους κατεστραμμένους ιστούς. Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να παραπέμπει σε παθολογικές καταστάσεις, αντιθέτως όμως είναι ο τρόπος που επιτυγχάνεται η αύξηση της μυϊκής μάζας και η μείωση της λειτουργικής αναπηρίας και της κόπωσης (Metsios, Moe , & Kitas, 2020). Συνεπώς, η άθληση είναι σε θέση να προωθήσει ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον στο ανθρώπινο σώμα (Metsios, Moe , & Kitas, 2020).

δ) Ο μεταβολισμός των λιπιδίων

Η ικανότητα οξειδωσης του λίπους σχετίζεται άμεσα με την μεταβολική υγεία. Ένα υψηλό επίπεδο οξειδωσης του λίπους αξιοποιεί καλύτερα τις αποθήκες λίπους σε όλο και μεγαλύτερες εντάσεις άθλησης, ενώ παράλληλα ευνοεί την καλύτερη διαχείριση του σωματικού βάρους (Robinson , Hattersley, Frost, Chambers , & Wallis, 2015).

Επιπλέον το γαλακτικό οξύ, παραπροϊόν της οξειδωσης των υδατανθράκων των μυών κατά την διάρκεια της άσκησης, παρά το γεγονός ότι είναι ο κύριος υπαίτιος της μυϊκής κόπωσης, λειτουργεί παράλληλα και ως μηχανισμός καθυστέρησης της οξέωσης από άλλα παραπροϊόντα των μυών (Robergs, Ghiasvand, & Parker, 2004). Η συσσώρευση του γαλακτικού στο αίμα είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ικανότητα οξειδωσης των λιπιδίων, ενώ παράλληλα αυξάνει την προτίμηση προς τη γλυκολυτική οδό. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται σε άτομα που χαρακτηρίζονται από μεταβολική ακαμψία και εμφανίζουν μια μειωμένη μιτοχονδριακή ικανότητα κάθαρσης γαλακτικού. Η ελλιπής κάθαρση γαλακτικού από το αίμα εμποδίζει τη χρήση των λιπαρών οξέων από τα μιτοχόνδρια και αναστέλλει τη λιπόλυση (San-Millán & Brooks , 2018). Η αδυναμία της οξειδωσης του λίπους (λιπόλυση) σχετίζεται με τη μεταβολική ακαμψία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Robinson , Hattersley, Frost, Chambers , & Wallis, 2015).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα παραπάνω, είμαστε πλέον σε θέση να αναγνωρίσουμε το σημαντικό ρόλο της άθλησης στην μεταβολική ευελιξία. Η σωματική δραστηριότητα καταφέρνει να μας απομακρύνει από το αδιέξοδο της φυσικής επιλογής και της ανάπτυξης νόσων που προέρχονται από ένα περιβάλλον φτωχό σε υγιή ερεθίσματα.

Όπως καταλαβαίνουμε, η συμβολή της άσκησης στον τομέα της υγείας είναι μεγάλη. Με συστηματική θεραπεία, έχει τη δυνατότητα να περιορίσει τα κυριότερα νοσήματα της εποχής μας και πολλές φορές ακόμα και να τα εξαλείψει. Νοσήματα όπως, η χρόνια φλεγμονή, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις κ.α. Το επίκεντρο των παραπάνω παθήσεων είναι ένα επιγενετικά τροποποιημένο τοπίο, δηλαδή μία επίκτητη μεταβολική ακαμψία, η οποία μας κάνει όλο και πιο ευάλωτους σε νέες ασθένειες.

Πιο συγκεκριμένα, η άθληση, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την μιτοχονδριακή λειτουργία και την ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων στο σκελετικό μυ, ο οποίος θεωρείται το κύριο όργανο όπου γίνονται εμφανείς οι προσαρμοστικές μεταβολές, όσον αφορά την μεταβολική ευελιξία. Η χρόνια τακτική άσκηση βέβαια επεκτείνει αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα σε όλους τους ιστούς του σώματος (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

Οφείλουμε λοιπόν να αναγνωρίσουμε την άσκηση ως θεραπεία πρώτης γραμμής για αρκετές χρόνιες παθήσεις. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά βασικά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα σε σχέση με την συνταγογράφηση, λόγω των ετερογενών χαρακτηριστικών της άσκησης. Ετερογενή χαρακτηριστικά όπως ο τύπος, η ένταση, η διάρκεια, ο τύπος των μυϊκών ινών, η ηλικία, η φυσική κατάσταση του ατόμου και η διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών που αποτελούν εμπόδιο για την εύρεση της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστεί ο βαθμός που η άσκηση δρα συνεργατικά με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα καθώς και οι οποιοσδήποτε μελέτες που γίνονται σε ζωικά πρότυπα να μεταφερθούν στον άνθρωπο.

Συνεπώς, η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και η βελτιστοποίηση των ήδη υπαρχόντων, θα μας επιτρέψει στο μέλλον να προσαρμόζουμε την θεραπεία στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου αλλά και να αξιολογούμε τα αποτελέσματά της. Με απώτερο σκοπό, η άσκηση από εδώ και στο εξής, να κατέχει εξέχουσα θέση στην καθημερινότητα όλων των ανθρώπων, θωρακίζοντας την μεταβολική τους υγεία.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Bishop, D. J., Botella, J., Genders, A. J., Lee, M. J.-C., Saner, N. J., Kuang, J., . . . Granata, C. (2019, Jan). High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology (Bethesda)*, pp. 56-70.
- Cotman, C., Berchtold, N., & Christie, L.-A. (2007, Sep). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, pp. 464-72.
- Galgani, J., & Fernández-Verdejo, R. (2021, February). Pathophysiological role of metabolic flexibility on metabolic health. *Obesity Reviews*.
- Metsios, G., Moe, R., & Kitas, G. (2020, April). Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*.
- Richter, E. A., & Ruderman, N. B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem. J.*, pp. 261–275.
- Robergs, R., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
- Robinson, S., Hattersley, J., Frost, G., Chambers, E., & Wallis, G. (2015, June). Maximal fat oxidation during exercise is positively associated with 24-hour fat oxidation and insulin sensitivity in young, healthy men. *J Appl Physiol*, pp. 1415-22.
- San-Millán, I., & Brooks, G. (2018, February). Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals. *Sports Med*, pp. 467-479.
- Smith, R., Soeters, M., Wüst, R., & Houtkooper, R. (2018, August). Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, pp. Pages 489–517.

New opportunity of participation!
HYBRID EUROMEDLAB 2021



2021
28 NOVEMBER
2 DECEMBER

ICM MUNICH
GERMANY



24th IFCC-EFLM EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE
NATIONAL CONGRESS OF THE GERMAN SOCIETY OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE

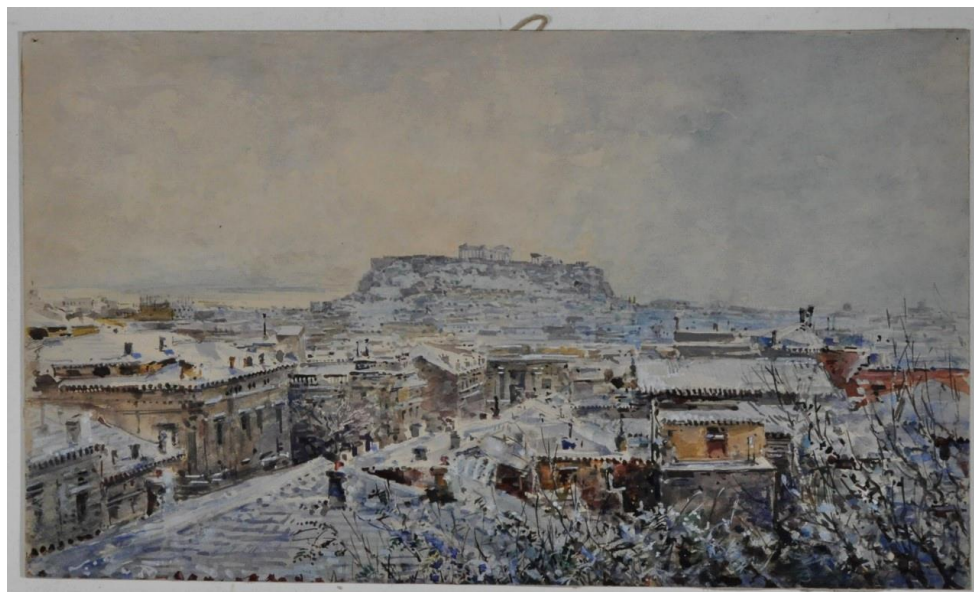
10-14 Απριλίου έγινε στο Μόναχο, το εξ αναβολής 24th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - National Congress of the German Society of Laboratory Medicine, που είχε αρχικά προγραμματιστεί για τα τέλη του φθινοπώρου 2021.

<http://www.euromedlab2021munich.org/>

Χιόνι στην Αθήνα φέτος και εκατό χρόνια πριν



Χιονισμένος Λυκαβηττός, 24/1/2022



Χιονισμένη Ακρόπολη (γύρω στο 1900).
Émile Gilliéron (Ελβετία Villeneuve 1850 – Αθήνα 1924).

Κεμάλ (Ο Μύθος Του Σεβάχ)

Νίκος Γκάτσος (Ασέα Αρκαδίας 1911 – Αθήνα 1992)

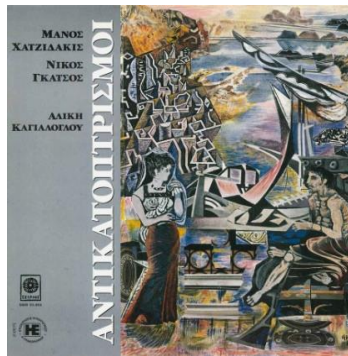
Ακούστε την ιστορία του Κεμάλ
ενός νεαρού πρίγκιπα, της ανατολής
απόγονου του Σεβάχ του θαλασσινού,
που νόμισε ότι μπορεί να αλλάξει τον κόσμο.
αλλά πικρές οι βουλές του Αλλάχ
και σκοτεινές οι ψυχές των ανθρώπων.

Στης Ανατολής τα μέρη μια φορά και ένα καιρό
ήταν άδειο το κεμέρι, μουχλιασμένο το νερό
στη Μοσούλη, τη Βασόρα, στην παλιά τη χουρμαδιά
πικραμένα κλαίει τώρα της ερήμου τα παιδιά.
Κι ένας νέος από σόι και γενιά βασιλική
αγροικάει το μοιρολόι και τραβάει κατά εκεί.
τον κοιτάν οι Βεδουίνοι με ματιά λυπητερή
κι όρκο στον Αλλάχ τους δίνει, πως θ' αλλάξουν οι καιροί.

Σαν ακούσαν οι αρχόντοι του παιδιού την αφοβιά
ξεκινάν με λύκου δόντι και με λιονταριού προβιά
απ' τον Τίγρη στον Ευφράτη, απ' τη γη στον ουρανό
κυνηγάν τον αποστάτη να τον πιάσουν ζωντανό.
Πέφτουν πάνω του τα στίφη, σαν ακράτητα σκυλιά
και τον πάνε στο χαλίφη να του βάλει την θηλιά
μαύρο μέλι μαύρο γάλα ήπια εκείνο το πρωί
πριν αφήσει στην κρεμάλα τη στερνή του την πνοή.
Με δύο γέρικες καμήλες μ' ένα κόκκινο φαρί
στου παράδεισου τις πύλες ο προφήτης καρτερεί.
πάνε τώρα χέρι χέρι κι είναι γύρω συννεφιά
μα της Δαμασκού τ' αστέρι τους κρατούσε συντροφιά.

Σ' ένα μήνα σ' ένα χρόνο βλέπουν μπρος τους τον Αλλάχ
που από τον ψηλό του θρόνο λέει στον άμυαλο Σεβάχ:
νικημένο μου ξεφτέρι δεν αλλάζουν οι καιροί,
με φωτιά και με μαχαίρι πάντα ο κόσμος προχωρεί

Καληνύχτα Κεμάλ,
αυτός ο κόσμος δε θα αλλάξει ποτέ
Καληνύχτα...



Κεμάλ – Μουσική **Μάνος Χατζηδάκης** (Ξάνθη 1925 – Αθήνα 1994),
Τραγούδι Αλίκη Καγιαλόγλου. "Αντικοπτριμοί" ΣΕΙΡΙΟΣ, 1993.
<https://www.youtube.com/watch?v=T-f-vQX942I>

