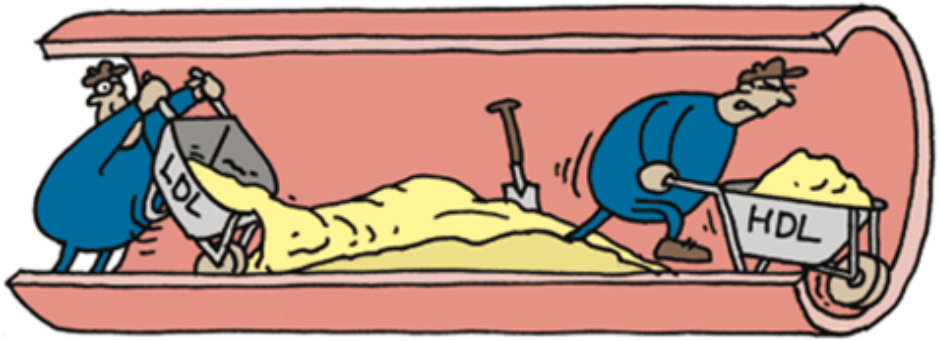
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

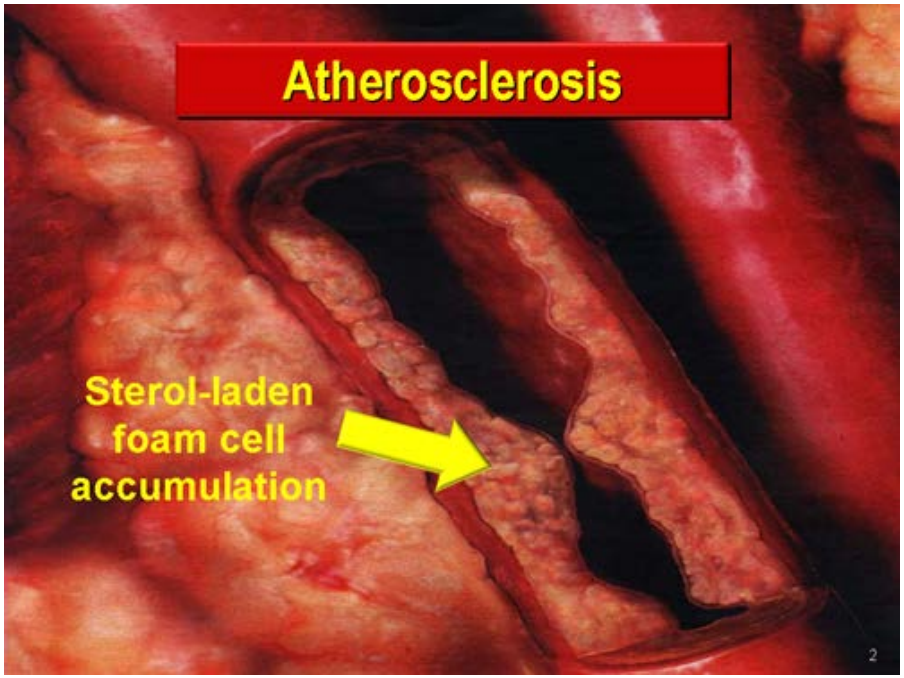
Κατευθυντήριες οδηγίες



ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΟΛΑΣ
Παιδίατρος
Συνεργάτης Β' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

- **Εξελικτική**
- **Έναρξη στην παιδική ηλικία**
- **Εγκατάσταση & εξέλιξη αθηρωματικών βλαβών**
  - γενετικοί & περιβαλλοντικοί παράγοντες



Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης

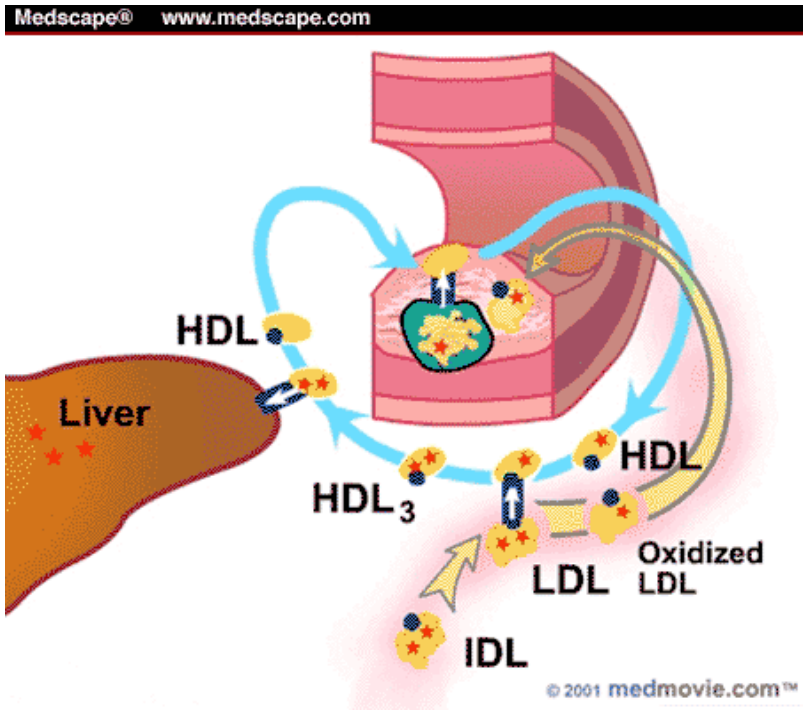
- **Διαταραχές των λιπιδίων**
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμου αγγειακού επεισοδίου (των στεφανιαίων ή περιφερικών αγγείων)
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αρτηριακή υπέρταση
- Κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό)
- Παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου
- Καθιστική ζωή
- Υπερομοκυστεϊναιμία

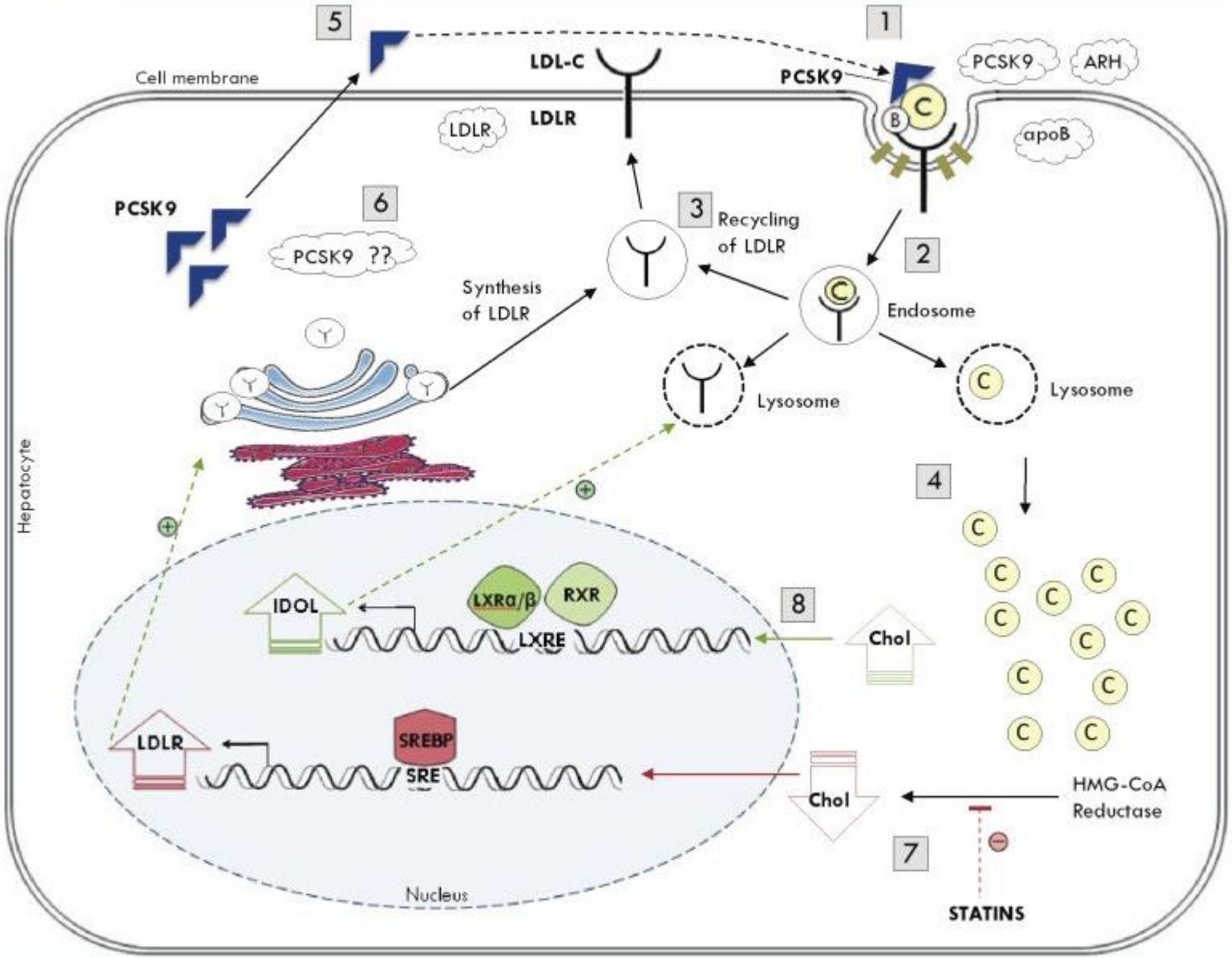
ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

- **Ενήλικες**: Ισχυρή απόδειξη ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης
- **Διαταραχές των λιπιδίων**: Από τους πλέον σημαντικούς και τροποποιήσιμους παράγοντες που εμπλέκονται στην πρώιμη αθηρωμάτωση
- **Αλλαγές στον τρόπο ζωής:** Μεσογειακή διατροφή, φυσική δραστηριότητα και διακοπή βλαπτικών συνηθειών (κάπνισμα) συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου

Διαταραχές των λιπιδίων που ευθύνονται για αθηρωμάτωση

- Αύξηση non-HDL-C = LDL-C+VLDL+IDL+ Lp(α) /apo-B
- Οξείδωση LDL→ Φλεγμονή → Βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριών
- Μείωση HDL-C / apo-AI
- Αύξηση τριγλυκεριδίων



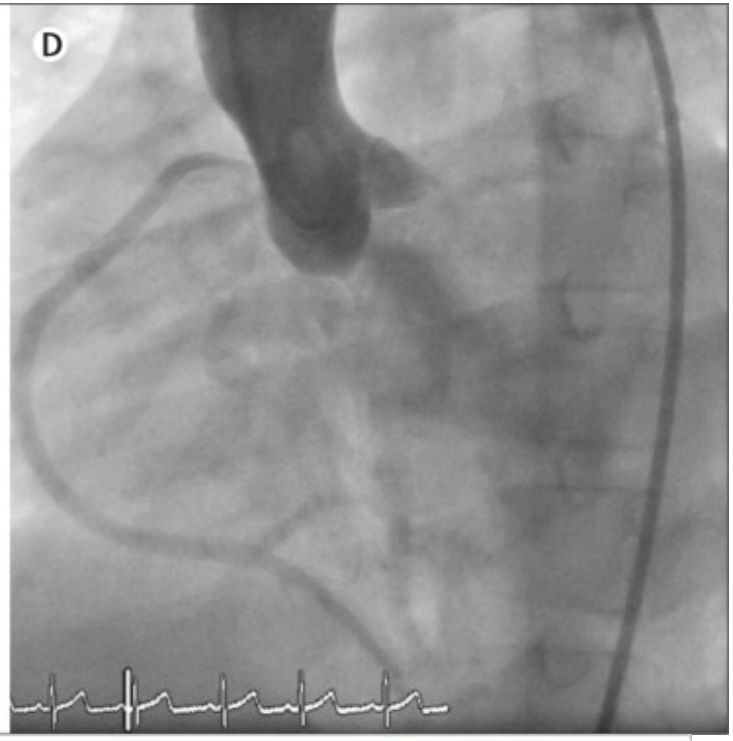


Source: Nutr Metab © 1999-2011 BioMed Central Ltd







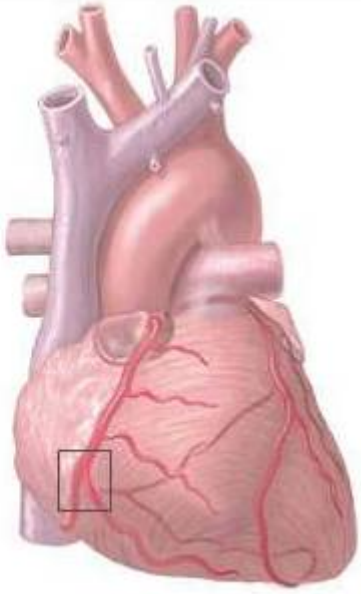


Familial Hypercholesterolemia (FH)

(type IIa hyperlipoproteinemia)

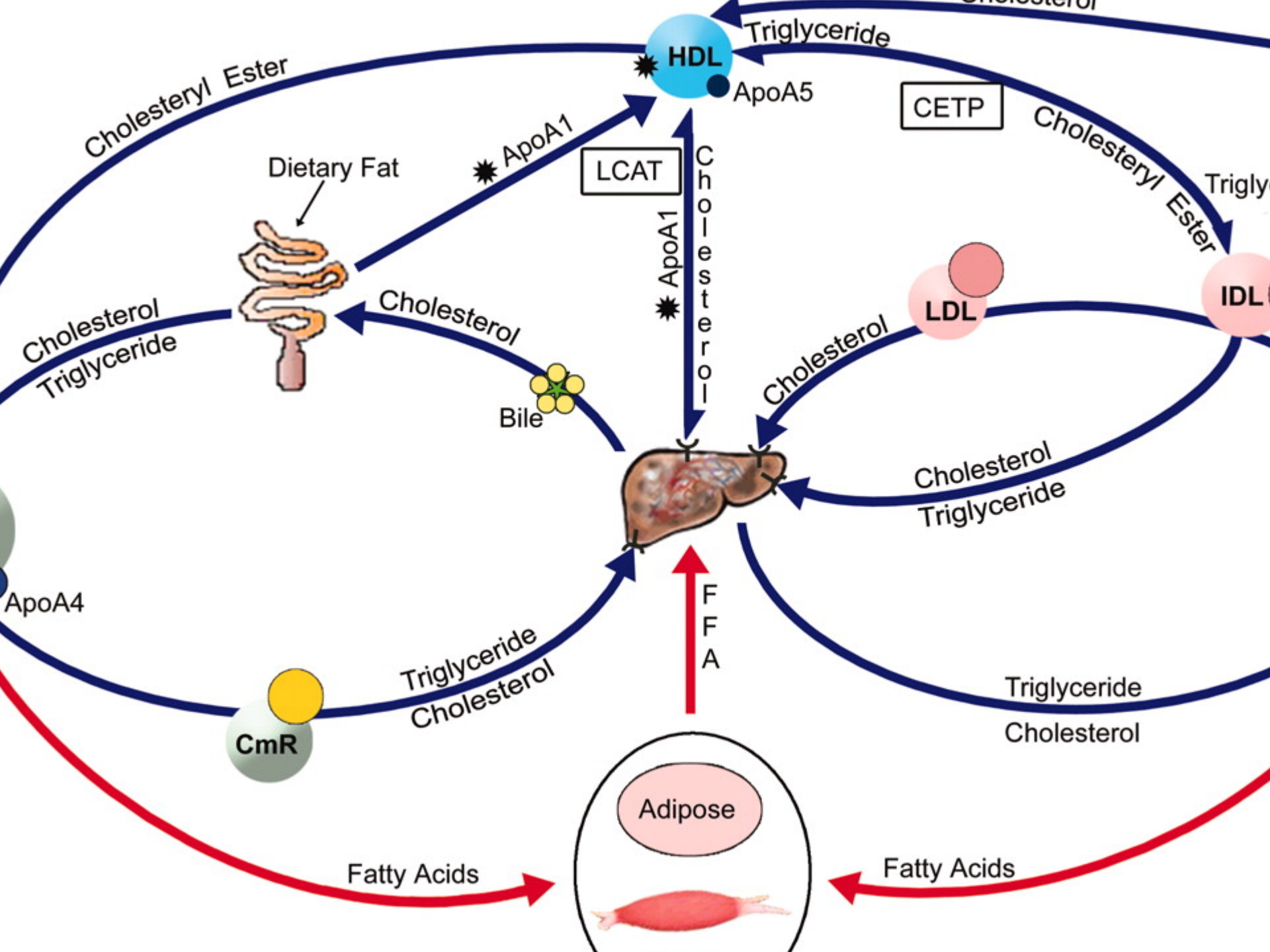
	heterozygotes	homozygotes
frequency	1 / 500	1 / 1,000,000
expression of apo-B,E receptor (LDL receptor)	40-50 %	0-5 %
increase in LDL cholesterol	2 ×	5 - 7 ×
onset of coronary artery disease	40 - 60 yrs	0 - 30 yrs
xanthomas, tendon & cutaneous	75 %	100 %

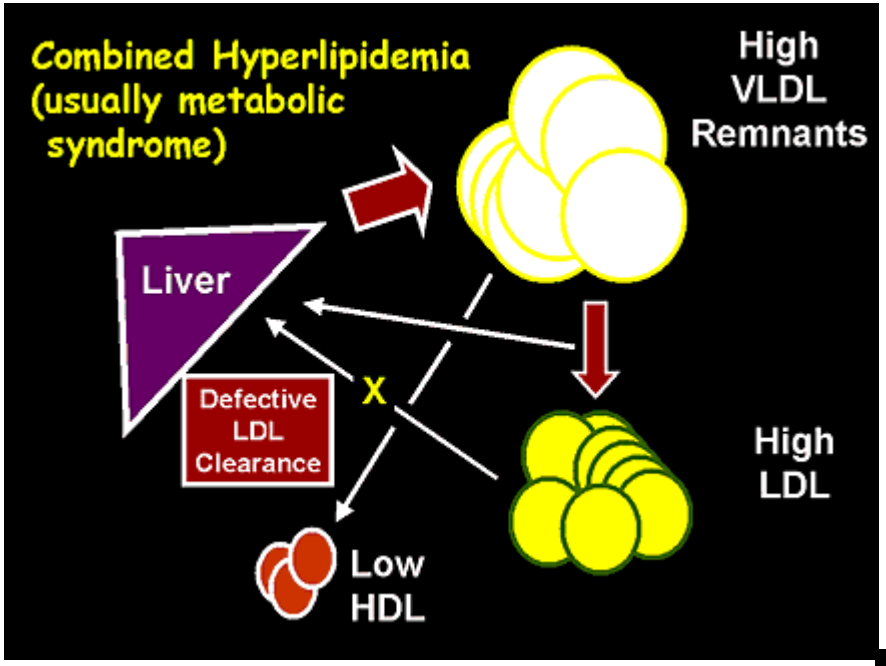


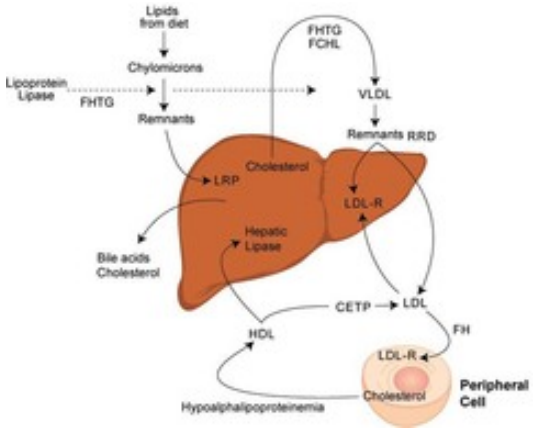


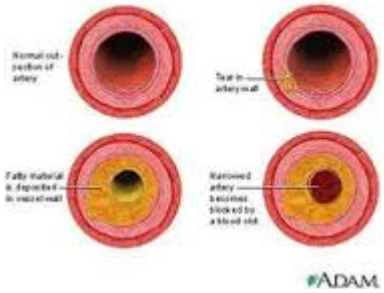
Blockage in right coronary artery

A.D.A.M.


HDL
ApoA5
Triglyceride
Cholesteryl Ester
CETP
Cholesteryl Ester
Dietary Fat
ApoA1
LCAT
ApoA1
Cholesterol
LDL
IDL
Cholesterol
Triglyceride
Cholesterol
Bile
Cholesterol
Triglyceride
ApoA4
FFA
Triglyceride
Cholesterol
CmR
Triglyceride
Cholesterol
Adipose
Fatty Acids
Fatty Acids

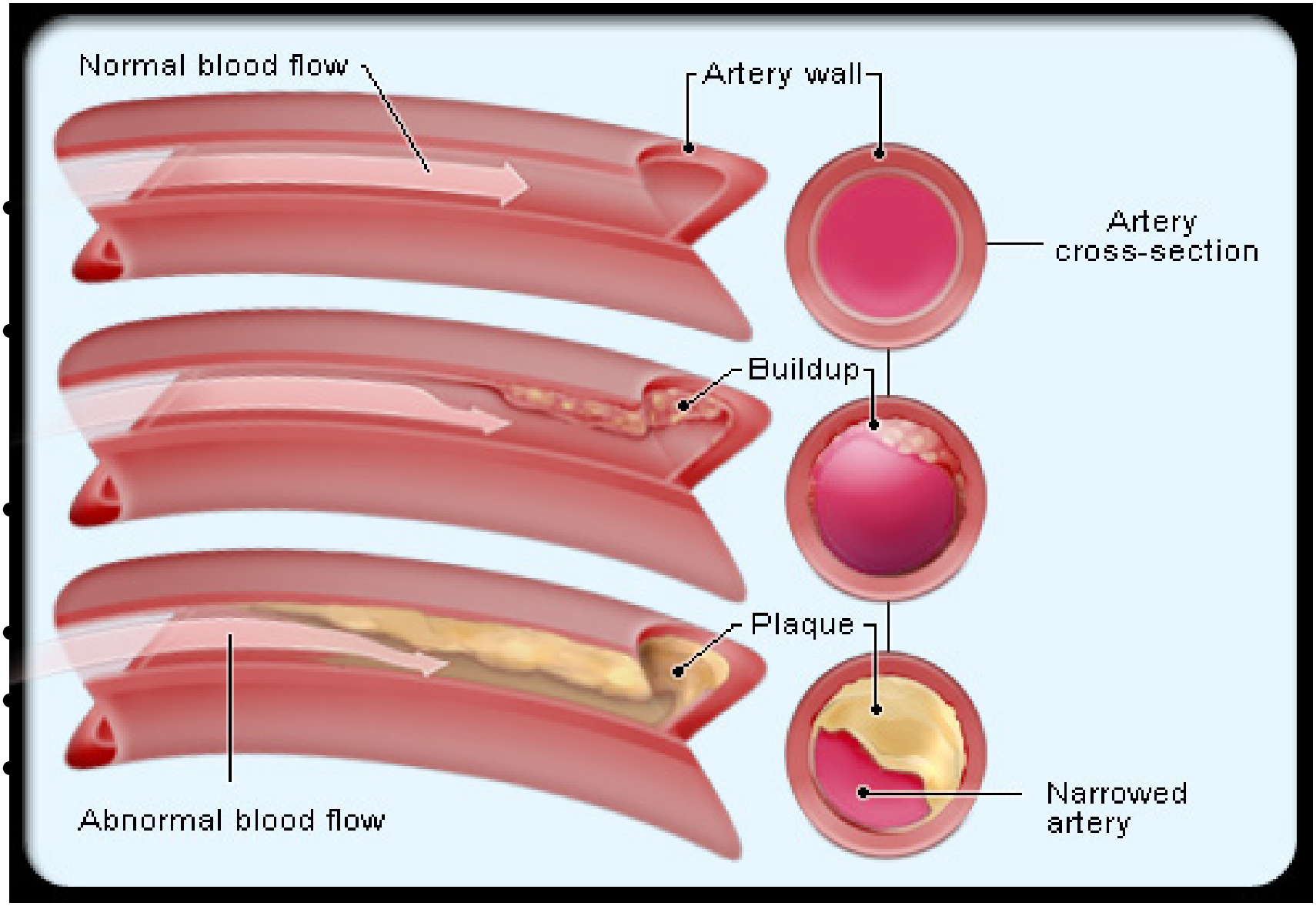


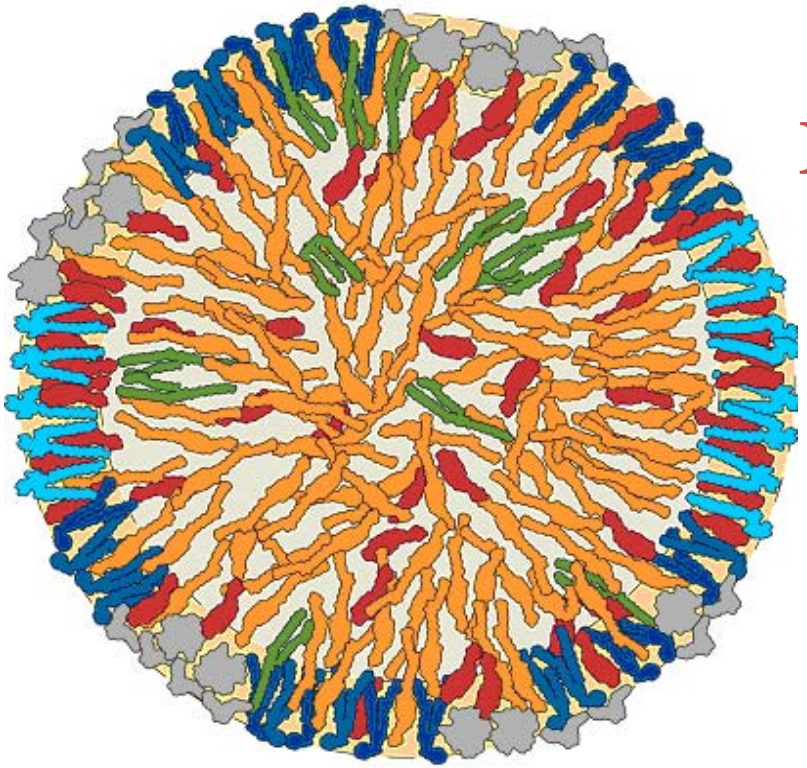


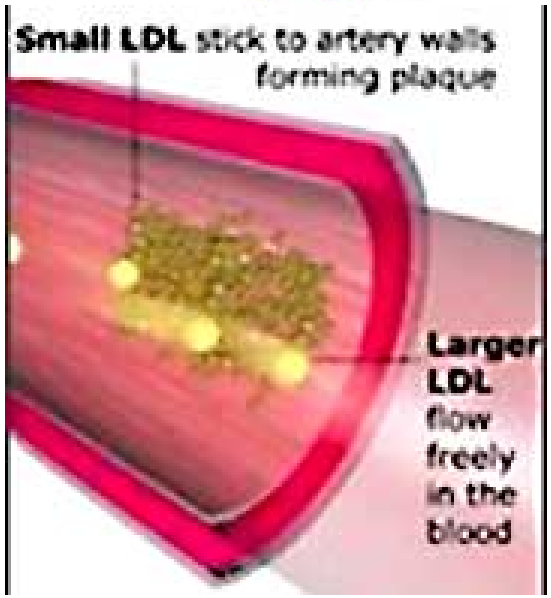


Management of Combined Hyperlipidemia (↑ VLDL + ↑ LDL)

- Increased risk for CHD
- Treat elevated LDL
  - Statins
- Treat elevated VLDL
  - Fibrates or nicotinic acid
- Treat metabolic syndrome
  - Lifestyle changes (weight loss & ↑ exercise)
  - Treat other metabolic risk factors

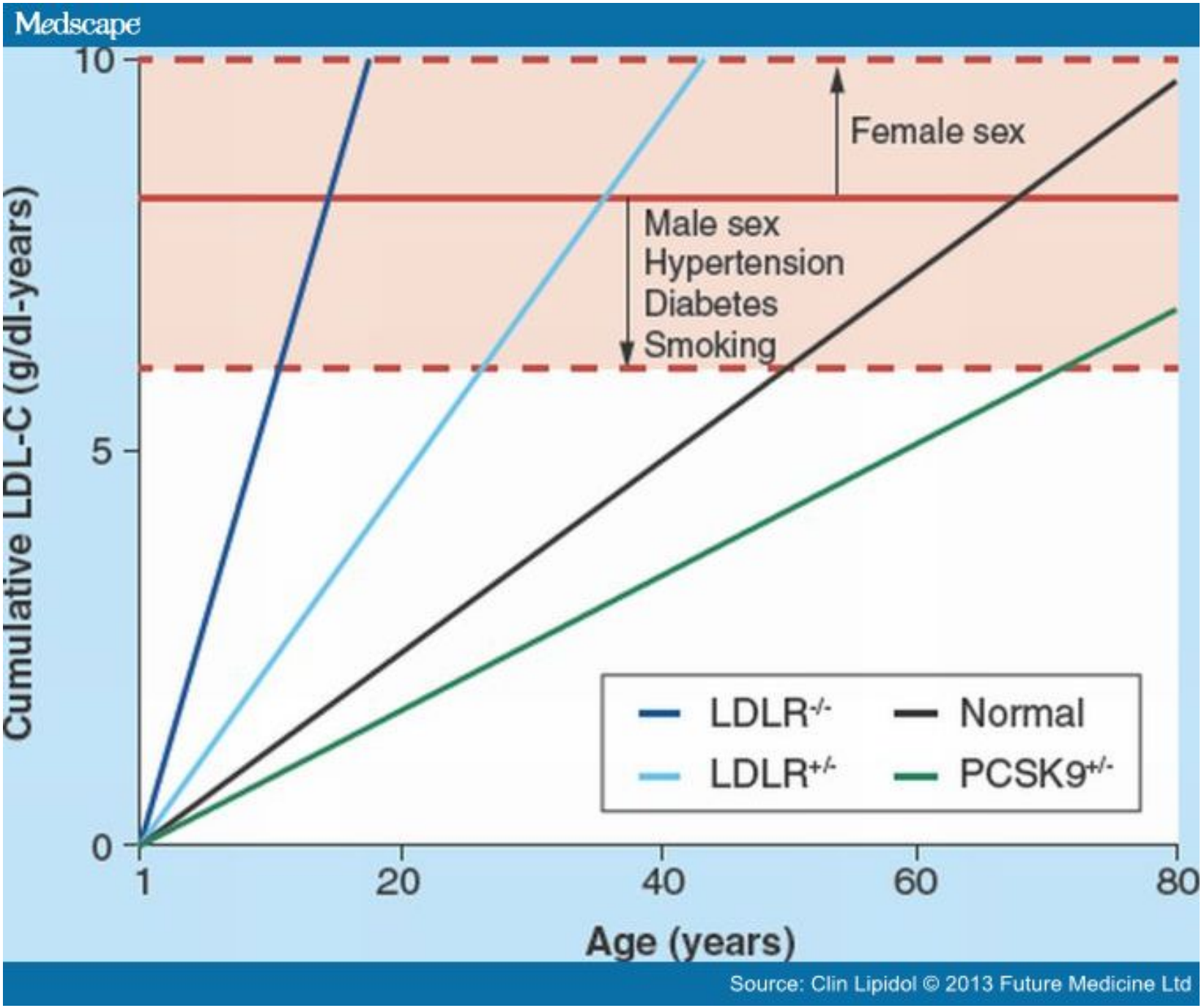

Normal blood flow
Artery wall
Artery cross-section
Buildup
Plaque
Abnormal blood flow
Narrowed artery

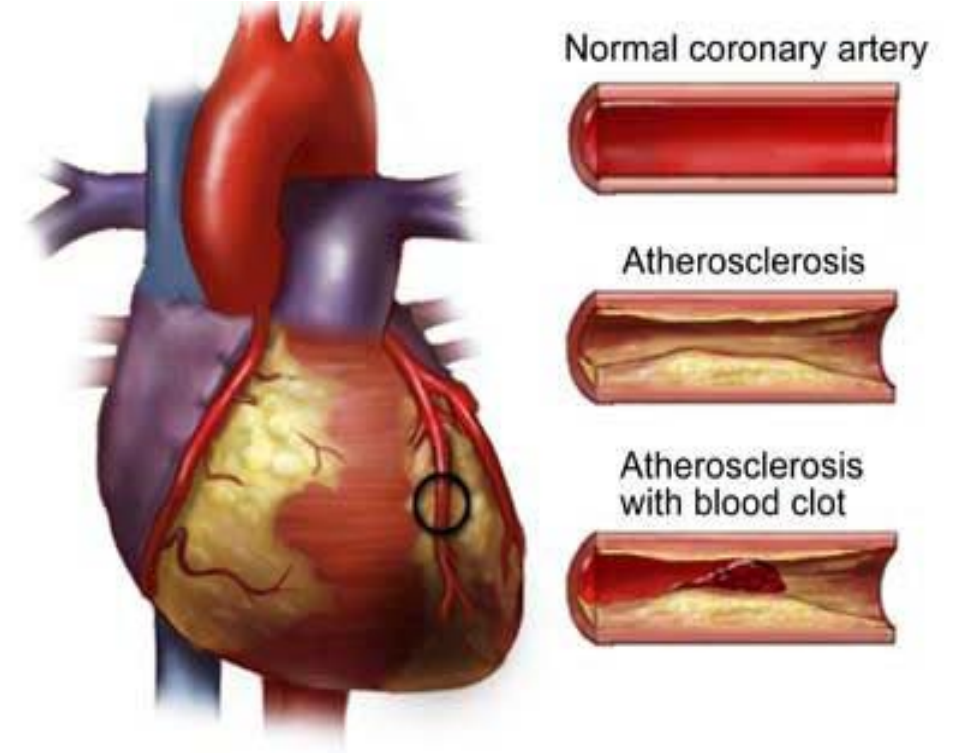


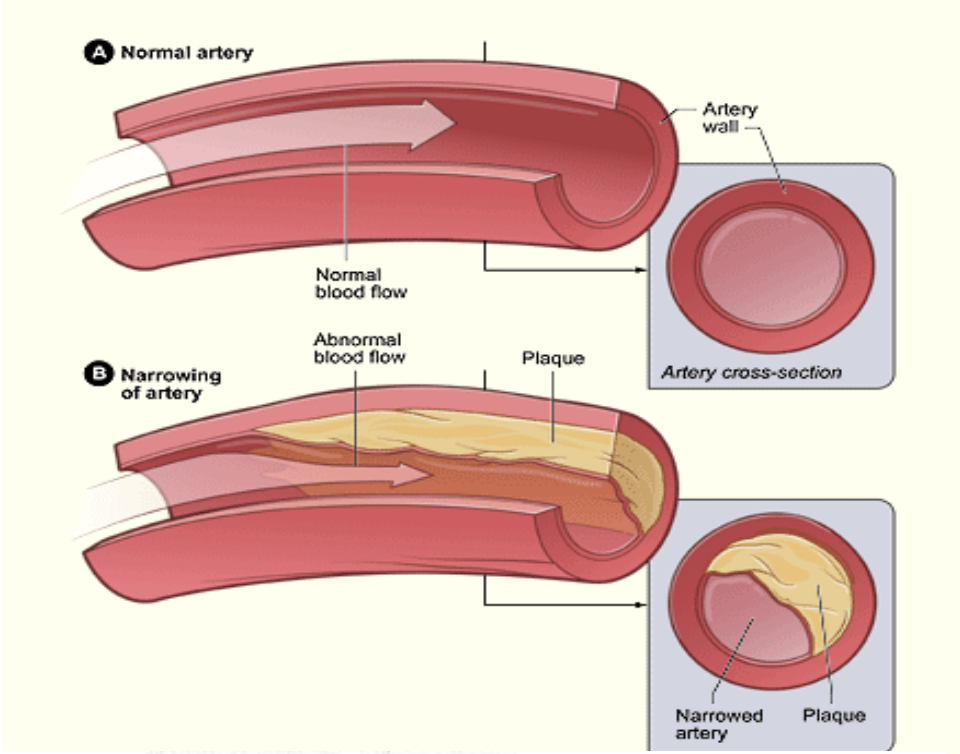


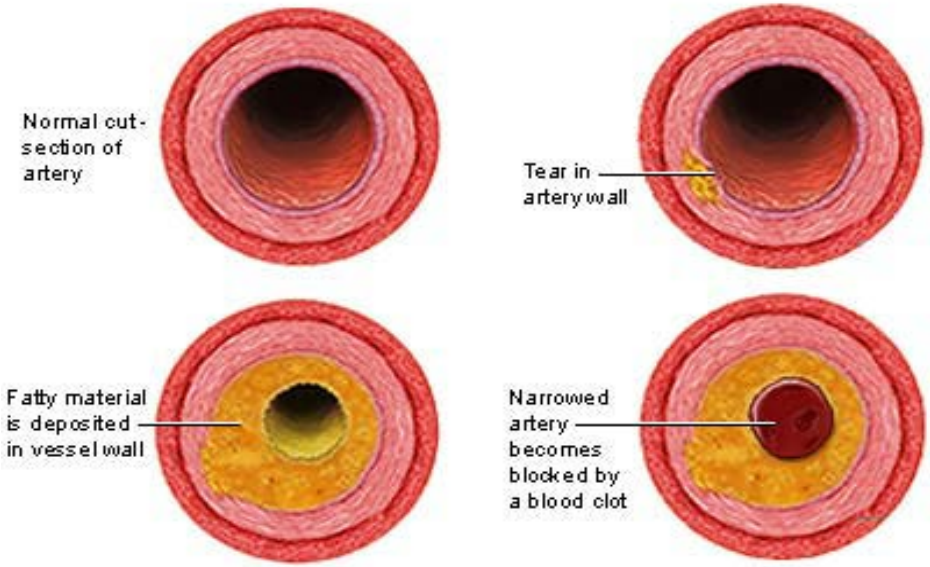
Μικρά, πυκνά μόρια LDL

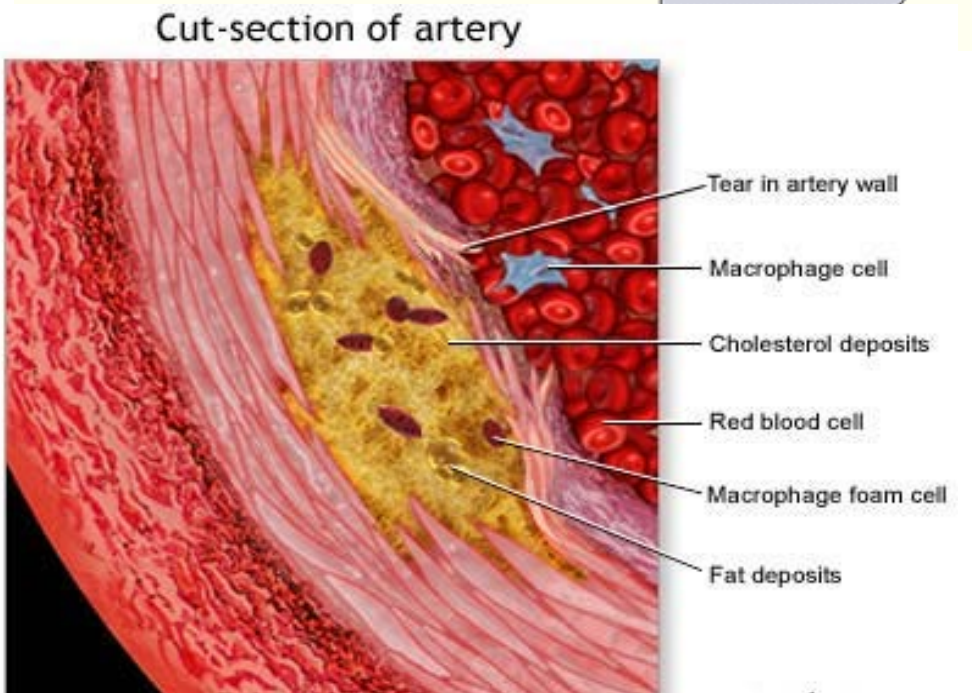
- 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου
- Εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα, ταχύτερα από τα μεγαλύτερα μόρια LDL
- Περισσότερο ευάλωτα στην οξείδωση
- Μικρότερη συνδεσιμότητα με τους υποδοχείς LDL


Medscape
10
5
0
Cumulative LDL-C (g/dl-years)
Female sex
Male sex
Hypertension
Diabetes
Smoking
LDLR-/-
LDLR+/-
Normal
PCSK9+/-
1
20
40
60
80
Age (years)
Source: Clin Lipidol © 2013 Future Medicine Ltd

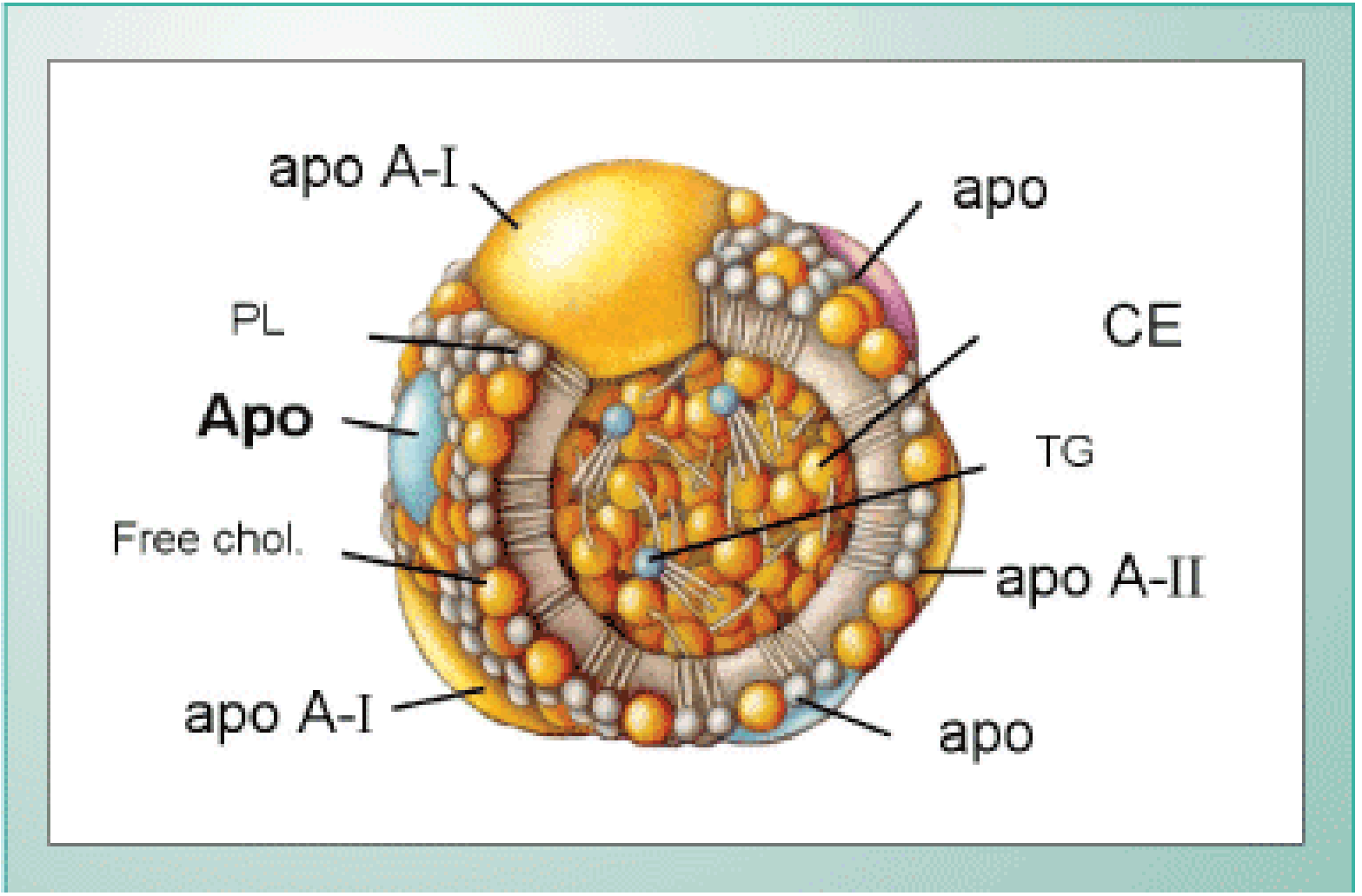

Normal coronary artery
Atherosclerosis
Atherosclerosis with blood clot


A Normal artery
Artery wall
Normal blood flow
Artery cross-section
B Narrowing of artery
Abnormal blood flow
Plaque
Narrowed artery
Plaque

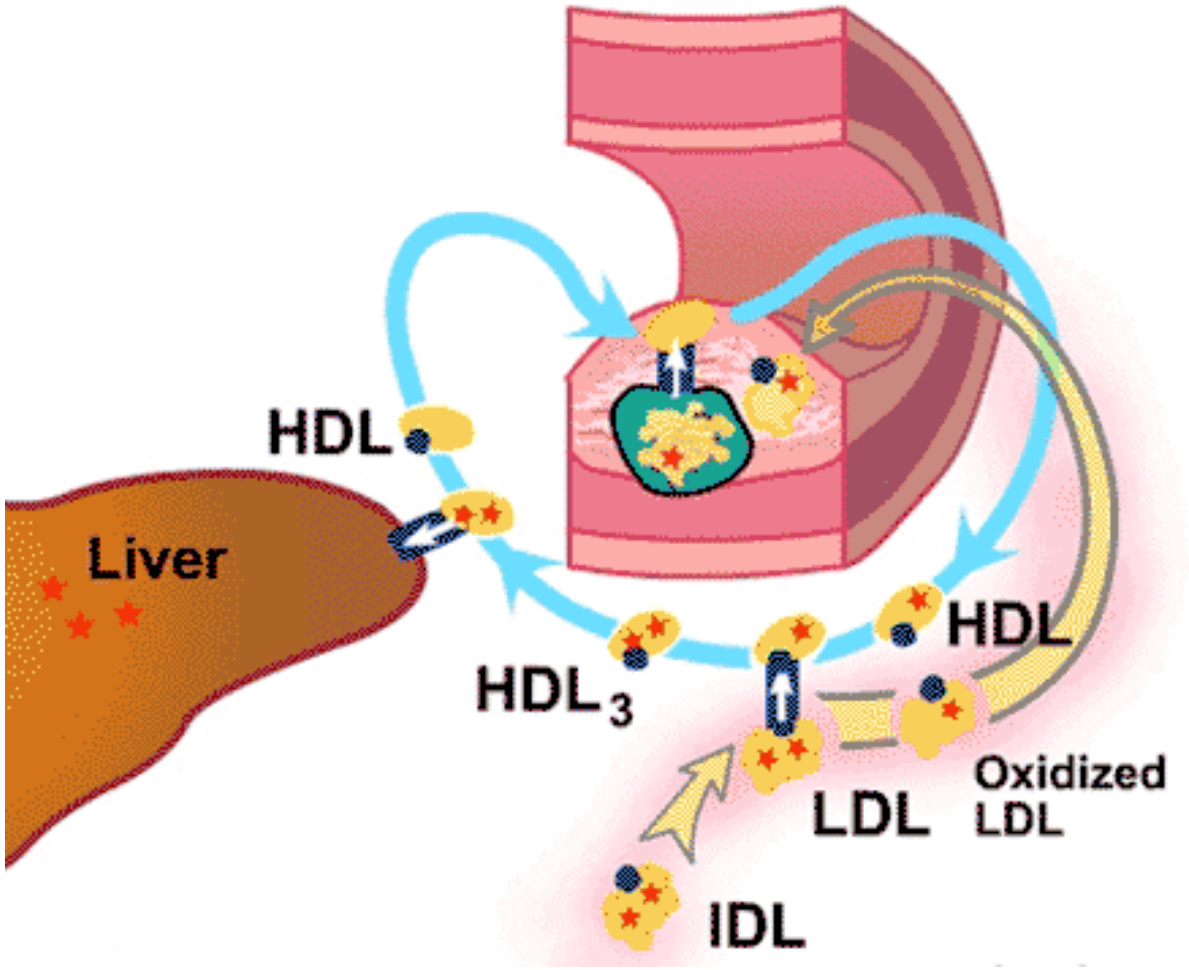

Normal cut-section of artery
Tear in artery wall
Fatty material is deposited in vessel wall
Narrowed artery becomes blocked by a blood clot

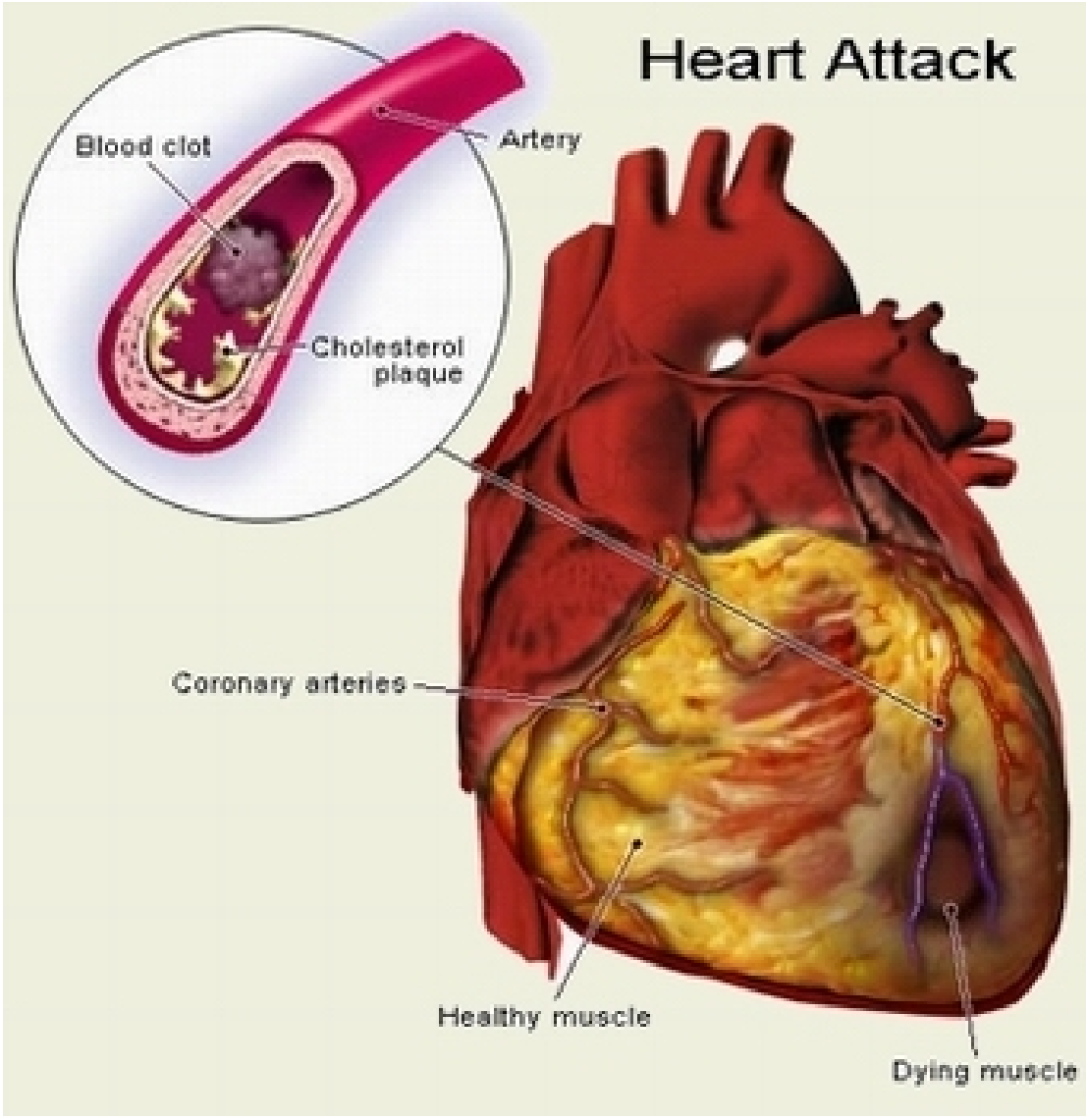

Cut-section of artery
Tear in artery wall
Macrophage cell
Cholesterol deposits
Red blood cell
Macrophage foam cell
Fat deposits

HDL



Αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης




Heart Attack
Blood clot
Artery
Cholesterol plaque
Coronary arteries
Healthy muscle
Dying muscle

Παθολογικές τιμές ελέγχου

- Πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία
- Δευτεροπαθής δυσλιπιδαιμία

✓ *Υποθυρεοειδισμός*
✓ *Σακχαρώδης διαβήτης*
✓ *Νεφρική νόσος*
✓ *Ηπατική νόσος*
✓ *Κύηση*
✓ *Φάρμακα (αντισυλληπτικά, ισοτρετινοΐνη, κορτικοστερινοειδή)*

- Πρωτοπαθής με δευτεροπαθή επιβάρυνση

Τιμές λιπιδίων (mg/dl)

Λιπίδια	Αποδεκτές	Οριακές	Παθολογικές
Ολική χοληστερόλη	<170	170-199	>200
Non-HDL-C	<120	120-144	≥145
LDL-C	<110	110-129	>130
Τριγλυκερίδια 0-9 ετών 10-19 ετών	 <75 <90	 75-99 90-129	 >100 >130
HDL-C	>45	45-40	<40

Υπερχοληστερολαιμία

- Σιωπηλή διαταραχή
- Υψηλή επίπτωση (1:300-1:500)
- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία:
  - 80-85% : Μετάλλαξη γόνου υποδοχέα LDL
  - 5-10% : Μετάλλαξη υποδοχέα apoB
  - <5% : Άλλες μεταλλάξεις (PCSK9 κ.λπ.)
- Κύρια αιτία αθηρωμάτωσης
- Σοβαρή νοσηρότητα
- Δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης
- Ελάττωση της LDL-C κατά 10%→ ελάττωση θνητότητας από στεφανιαία νόσο κατά 15%
- **Αναγκαία η εφαρμογή προγράμματος προληπτικού ελέγχου λιπιδίων στην παιδική ηλικία**

Φιλοσοφία φαρμακευτικής θεραπείας υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά

- Η υπερχοληστερολαιμία υπεύθυνη για 30-50% περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου
- Οδηγεί σε εναποθέσεις LDL στα τοιχώματα των αρτηριών και πρώιμη συνοδό φλεγμονή η οποία καταλήγει στην αθηρωμάτωση
- Μείωση επιπέδων LDL-C πολύ σημαντική, ιδιαίτερα εάν επιτευχθεί από την παιδική ηλικία
- Μόνη της η διαιτητική αγωγή ανεπαρκής στις σοβαρές μορφές υπερχοληστερολαιμίας

Ενδείξεις φαρμακευτικής θεραπείας υπερχοληστερολαιμίας

Παιδιά > 10 ετών και εφόσον μετά από επαρκή δίαιτα τουλάχιστον 6-12 μηνών:

- LDL-C > 190 mg/dl -ή-
- LDL-C > 160 mg/dl σε παιδιά /εφήβους με:
  - ✓ θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου –ή-
  - ✓ 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου εκτός του ιστορικού

  [κάπνισμα, χαμηλή HDL-C, παχυσαρκία, αυξημένη Lp(α)]
- LDL-C > 130 mg/dl σε παιδιά /εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη

Γιατί πρέπει να θεραπεύουμε τα παιδιά και τους εφήβους με δυσλιπιδαιμία;

Διότι:

1. Ο κίνδυνος πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι αυξημένος σε περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό
2. Η αθηρωματική διεργασία αρχίζει στην παιδική και εφηβική ηλικία
3. Οι αγγειακές βλάβες είναι αναστρέψιμες και ανάλογες των επιπέδων της χοληστερόλης

Στόχος: Επίτευξη ασφαλών επιπέδων LDL-C

Παράγοντες κινδύνου που συνυπολογίζονται για θεραπεία

Παράγοντες κινδύνου μεγάλης σοβαρότητας

- Αρτηριακή υπέρταση που χρήζει φαρμακευτικής αγωγής (ΑΠ≥99η ΕΘ + 5 mmHg)
- Κάπνισμα
- ΔΜΣ (BMI) ≥97η ΕΘ
- Ύπαρξη καταστάσεων υψηλού κινδύνου
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου

Παράγοντες κινδύνου μέτριας σοβαρότητας

- Αρτηριακή υπέρταση που δεν χρήζει φαρμακευτικής αγωγής
- HDL-C <40 mg/dl
- Ύπαρξη καταστάσεων μέτριου κινδύνου

Καταστάσεις που συνυπολογίζονται…

Καταστάσεις υψηλού κινδύνου

- Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II
- Χρόνια νεφρική νόσος / ΧΝΑ τελικού σταδίου/μεταμόσχευση νεφρού
- Ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς
- Νόσος Kawasaki με ενεργά στεφανιαία ανευρύσματα

Καταστάσεις μέτριου κινδύνου

- Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
- Νόσος Kawasaki με υποστραφέντα στεφανιαία ανευρύσματα
- Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, όπως:
  - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
  - Νεανική ιδιοπαθής (ρευματοειδής) αρθρίτιδα
- HIV λοίμωξη
- Νεφρωσικό σύνδρομο

Προληπτικός έλεγχος λιπιδίων στην παιδική ηλικία

- Επιλεκτικός ή μαζικός ;
- Πότε;
- Τι πρέπει να περιλαμβάνει;

Κριτήρια επιλεκτικού ελέγχου
Τι ίσχυε ως σήμερα

- Ένας τουλάχιστον γονέας με ΤC >240 mg/dl
- Ένας τουλάχιστον γονέας ή παππούς ή γιαγιά με:
- *στεφανιαία αθηρωμάτωση (αγγειογραφία)*
- *έμφραγμα*
- *στηθάγχη*
- *αγγειακό επεισόδιο (εγκεφαλικό ή περιφερικών αγγείων)*
- Παιδιά με ΔΜΣ >85η Ε.Θ.
- Παιδιά με υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη
- Έφηβοι καπνιστές
- Παιδιά με νοσήματα νεφρών, ήπατος ή θυρεοειδούς

**Αν το οικογενειακό ιστορικό ήταν ασαφές, ο έλεγχος επαφίετο στην κρίση του παιδιάτρου*

Τι περιελάμβανε ο έλεγχος

- Γονιός με δυσλιπιδαιμία, αλλά αρνητικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου→Μέτρηση TC

✓ *Αν TC < 170 mg/dl→Επανεξέταση μετά από 5 χρόνια*

✓ *Αν TC > 170 mg/dl →2η μέτρηση →Αν Μ.Ο. δύο μετρήσεων > 170 mg/dl →Μέτρηση TC, LDL-C, HDL-C & TG*

- Εάν οικογενειακό ιστορικό (+) για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο→ Εξ αρχής μέτρηση TC, LDL-C, HDL-C & TG

Κύριο επιχείρημα υπέρ του επιλεκτικού προληπτικού ελέγχου



Μαζικός έλεγχος→«ΥΠΕΡΔΙΑΓΝΩΣΗ»

Όλα τα παιδιά με διαταραχές λιπιδίων δεν θα γίνουν κατ'ανάγκην δυσλιπιδαιμικοί ενήλικες…

Άρα:

Συχνά εσφαλμένη θεώρηση υγιών παιδιών ως ασθενών και άδικη υποβολή τους σε θεραπεία…

«ΥΠΕΡΘΕΡΑΠΕΙΑ»

Υποτιθέμενο μειονέκτημα μαζικού προληπτικού ελέγχου

Ανεπιθύμητες συνέπειες ενός μαζικού προληπτικού ελέγχου:

Risky Screening

Κύριο μειονέκτημα επιλεκτικού ελέγχου

Η **περιορισμένη αξιοπιστία του οικογενειακού ιστορικού** ως κριτηρίου για την επιλογή παιδιών υψηλού κινδύνου, καθώς:

- Πολλοί γονείς ουδέποτε έχουν υποβληθεί σε έλεγχο λιπιδίων
- Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να μεταβάλλεται με την πάροδο της ηλικίας
- Ο επιλεκτικός έλεγχος που βασίζεται στο θετικό οικογενειακό ιστορικό, αποτυγχάνει να ανιχνεύσει μεγάλο αριθμό παιδιών με διαταραχές λιπιδίων….Η ευαισθησία του οικογενειακού ιστορικού ~40%…

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Νέες κατευθυντήριες οδηγίες

- 2011: Ομάδα ειδικών (NHLBI: National Health Lung Blood Institute /AAP American Academy of Pediatrics) δημοσιεύει τεκμηριωμένες (evidence-based) κατευθυντήριες οδηγίες για:

- ✓ διαταραχές λιπιδίων
- ✓ υπέρταση
- ✓ παχυσαρκία &
- ✓ μεταβολικό σύνδρομο



Pediatrics 2011;128 [Suppl 6]:1-144

NHLBI guidelines on cholesterol in kids:



All children should undergo cholesterol screening **once between ages 9-11 years** and **once between ages 17-21 years**.

Προληπτικός έλεγχος λιπιδίων στα παιδιά ΣΗΜΕΡΑ -Ι (Κατευθυντήριες οδηγίες 2011)

- Μαζικός έλεγχος ***9-11 & 17-21 ετών*** με μέτρηση non-HDL-C χωρίς νηστεία…

- Εάν non- HDL-C>145 mg/dl, τότε μέτρηση **δύο φορές** όλων των λιπιδιακών κλασμάτων μετά από νηστεία και υπολογισμός του **μέσου όρου** των δύο μετρήσεων…

Bogalusa Heart Study 2006

- Η non-HDL-C* καλύτερος προγνωστικός δείκτης δυσλιπιδαιμίας από ό,τι η LDL-C
- Παθολογικές τιμές non-HDL-C σε παιδιά

  5-14 ετών συνεπάγονται παθολογικές τιμές και στην ενήλικη ζωή, αντιστοιχία σαφώς σταθερότερη από ό,τι στην περίπτωση της LDL-C

**Non-HDL-C = Ολική χοληστερόλη-HDL-C*

Προληπτικός έλεγχος λιπιδίων στα παιδιά ΣΗΜΕΡΑ -ΙΙ (Κατευθυντήριες οδηγίες 2011)

Επιλεκτικός έλεγχος στα παιδιά υψηλού κινδύνου (*βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας ή πρώιμης στεφανιαίας νόσου, υπέρβαρα /παχύσαρκα ή με άλλους παράγοντες κινδύνου…)* ***στις ηλικίες 2-8 & 12-16 ετών***:

- TC, LDL-C, HDL-C, TG
- 2 μετρήσεις σε απόσταση min 2 -max 12 εβδ. και υπολογισμός του μέσου όρου των δύο μετρήσεων

Προληπτικός έλεγχος λιπιδίων στα παιδιά ΣΗΜΕΡΑ -Σύνοψη (Κατευθυντήριες οδηγίες 2011)

- Κανένας έλεγχος πριν από την ηλικία των 2 χρόνων
- Σε **όλα** τα παιδιά ***9-11 ετών*** μέτρηση ***non-HDL-C*** *χωρίς νηστεία* / Επανέλεγχος ***17-21 ετών***…
- Από ηλικίας ***2 ετών πλήρης έλεγχος*** παιδιών με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας ή πρώιμης στεφανιαίας νόσου, σε παιδιά υπέρβαρα ή παχύσαρκα ή με άλλους παράγοντες κινδύνου…
- Διατροφή με μειωμένη περιεκτικότητα σε λίπος από ηλικίας 1 έτους, σε παιδιά υψηλού κινδύνου…
- Φαρμακευτική αγωγή βάσει κριτηρίων μετά το 10ο έτος…

Δίαιτα σταδίου 1

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 1)

- **6-12 μηνών :** Κανένας περιορισμός λίπους
- **12-24 μηνών:**

✓ *Γάλα με λιπαρά 2%*
✓ *Λίπος: 30% συνόλου θερμίδων*
✓ *Κορεσμένο λίπος: 8-10% συνόλου θερμίδων*
✓ *Μονο-& πολυ-ακόρεστο λίπος: 20% συνόλου θερμίδων*
✓ *Χοληστερόλη <300 mg/24ωρο*
✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών & Na*
✓ *Τροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, φυτικές ίνες*

- **2-21 ετών:**

✓ Γάλα χωρίς λιπαρά
✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
✓ *Κορεσμένο λίπος: 8-10% συνόλου θερμίδων*
✓ *Μονο-& πολυ-ακόρεστο λίπος: 20% συνόλου θερμίδων*
✓ *Χοληστερόλη <300 mg/24ωρο*
✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών & Na*
✓ *Φυτικές ίνες →* *2-10 ετών: ηλικία σε έτη+5 g/ημέρα*
11-21 ετών: 14 g/1000 kcal

ΕΠΑΡΚΗΣ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

Δίαιτα σταδίου 2 για αυξημένη LDL-C

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 2)

2-21 ετών

- ✓ *Όχι χυμοί που περιέχουν ζάχαρη*
- ✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Κορεσμένο λίπος: ≤7% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Μονοακόρεστο λίπος~10% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Χοληστερόλη <200 mg/24ωρο*
- ✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών*
- ✓ *Φυτικές στερόλες/στανόλες έως 2 g/24ωρο σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία >2 ετών*
- ✓ *Ψύλλιο (υδατοδιαλυτή φυτική ίνα) σε δόση*
  - *6 g/24ωρο σε παιδιά 2-12 ετών*
  - *12 g/24ωρο σε παιδιά ≥12 ετών*

- ***ΑΣΚΗΣΗ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 1 ΩΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ***
- ***ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΛΕΟΡΑΣΗΣ, ΗΛ. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ Κ.ΛΠ. (ΟΧΙ >2 ΩΡΕΣ /24ΩΡΟ)***
- ***ΕΠΑΡΚΗΣ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ***

Δίαιτα σταδίου 2 για αυξημένη non-HDL-C ή υπερτριγλυκεριδαιμία

Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD 2)

2-21 ετών

- ✓ *Όχι χυμοί που περιέχουν ζάχαρη*
- ✓ *Λίπος: 25-30% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Κορεσμένο λίπος: ≤7% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Μονοακόρεστο λίπος~10% συνόλου θερμίδων*
- ✓ *Χοληστερόλη <200 mg/24ωρο*
- ✓ *Αποφυγή trans-λιπαρών*
- ✓ *Αντικατάσταση απλών σακχάρων από σύμπλοκους υδατάνθρακες*
- ✓ *Αυξημένη κατανάλωση ψαριών (ω-3 λιπαρά)*

Θεραπεία

- Οι ***στατίνες***

✓ φάρμακα πρώτης εκλογής σε παιδιά με αυξημένη LDL-C ή αυξημένη non-HDL-C

✓ ασφαλείς και αποτελεσματικές

- **Εναλλακτική μη φαρμακευτική αγωγή:**

✓ *Φυτικές στανόλες (20 g/ημέρα)* → ελάττωση LDL-C 5,4-7,5%, ουδεμία δράση σε HDL-C και τριγλυκερίδια

Συμπεράσματα-Ι

- Η ***αθηρωμάτωση*** είναι εξελικτική διεργασία με αφετηρία στην παιδική ηλικία...
- Οι ***δυσλιπιδαιμίες*** ο πλέον σημαντικός *τροποποιήσιμος_* παράγοντας κινδύνου...
- Οι τιμές των λιπιδίων στην παιδική ηλικία προγνωστικές των επιπέδων της ενήλικης ζωής...
- Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των διαταραχών των λιπιδίων από την παιδική ηλικία πολύ σημαντική για την αποτροπή ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών...
- Το οικογενειακό ιστορικό δεν αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο επιλογής των παιδιών υψηλού κινδύνου...

Συμπεράσματα-ΙΙ

- Σήμερα προκρίνεται ο ***γενικευμένος προληπτικός έλεγχος των λιπιδίων στα παιδιά*** σε ορισμένα ηλικιακά ορόσημα...
- Φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας οι ***στατίνες***...
- Μεγάλη η σημασία της ***πρωτογενούς πρόληψης*** μέσω υιοθετήσεως **για όλα τα παιδιά** ενός υγιεινού τρόπου ζωής που βασίζεται στην ***υγιεινή μεσογειακή διατροφή*** και την ***σωματική άσκηση***...