



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

**ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
«ΤΖΑΝΕΙΟ»**



ΤΟΜΟΣ 16 - ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2011 - ISSN 1791-1382

www.tzaneio.gr

Από τη Σύνταξη

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η συντακτική επιτροπή των Επιστημονικών Χρονικών εύχεται σε όλους σας υγεία και κάθε καλό για το 2011, με γόνιμη επιστημονική παραγωγικότητα και αδιάλειπτη παρουσία στα εκπαιδευτικά και ερευνητικά δρώμενα της χρονιάς.

Από τη πλευρά μας εγγυώμαστε για την συνεχή προσπάθεια διατήρησης υψηλού επιπέδου έκδοσης και αναβάθμισης της επιστημονικής ποιότητας του περιοδικού μας. Η πολυποίκιλη και έμπρακτη δικιά σας υποστήριξη βεβαίως, θα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος μίας τέτοιας επιτυχίας. Ευελπιστούμε και προσδοκούμε σε μία ακόμα χρονιά συνεργασίας.

Το πρώτο τεύχος του 2011 είναι αφιερωμένο αποκλειστικά στην ερευνητική και επιστημονική προσπάθεια τμημάτων, μονάδων και συναδέλφων του νοσοκομείου μας.

Στο τομέα των ανασκοπήσεων ενδιαφέροντα άρθρα σχετικά με την επαναγγείωση των στεφανιαίων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, τα νεώτερα θεραπευτικά δεδομένα στο προδιαβήτη και διαβήτη, και τις μοριακές τεχνικές στη διάγνωση των λοιμώξεων θα προσθέσουν νέα στοιχεία, απολύτως επίκαιρα και τεκμηριωμένα στο οικοδόμημα της γνώσης σας.

Στο τομέα των πρωτότυπων άρθρων υπάρχουν αξιόλογες ερευνητικές προσπάθειες τμημάτων του νοσοκομείου μας που αφορούν: Τα ειδικά αντισώματα σε ασθενείς με αναπνευστική λοίμωξη, τη συσχέτιση διαφόρων γλυκαιμικών δεικτών νοσηλείας με τη έκβαση των ΑΕΕ διαβητικών ασθενών, την ανοσοϊστοχημική έκφραση διαφόρων δεικτών και μορίων του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, την περιγραφή σπάνιας περίπτωσης φλεγμονώδους μυοϊνοβλαστικού όγκου λάρυγγα.

Στις βραχείες βιβλιογραφικές ενημερώσεις πολύ ενδιαφέρουσες μελέτες του τελευταίου διαστήματος από την διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περιληπτικά.

Τέλος όπως πάντα υπάρχει αφιέρωμα στην Ιστορία του Τζανείου, εστιάζοντας στο τεύχος αυτό στην προσφορά και δράση του Θεόδωρου Αφεντούλη.

Καλό διάβασμα και Καλή Χρονιά.

Δρ. Α. Μελιδώνης
Διευθυντής Σύνταξης

Δρ. Γ. Παπαδάκης
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Ζαννή & Αφεντούλη 1

18536 – ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Τηλ. 210 4592 639 - 579

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Α. Μελιδώνης - Διευθυντής ΕΣΥ – Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σ. Φούσας	Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας – Τζάνειο
Γ. Παπαδάκης	Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου – Τζάνειο
Α. Πρεκατές	Διευθυντής Παθολογικού Τομέα – Τζάνειο
Σ. Ρίζος	Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα – Τζάνειο
Α. Θέμελη – Διγαλάκη	Διευθυντής Εργαστηριακού Τομέα – Τζάνειο
Σ. Μαγιάτης	Διευθυντής Β' Χειρουργικού Τμήματος – Τζάνειο
Α. Κωστάκης	Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Γ. Δημητριάδης	Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Γ. Μπαλτόπουλος	Καθηγητής νοσηλευτικής, ΜΕΘ Πανεπιστημίου Αθηνών
Α. Νακοπούλου	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. Αλεξόπουλος	Καθηγητής Καρδιολογίας Παν/μιου Πατρών
Δ. Βώρος	Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Φ. Γεωργιάδης	Διευθυντής Χειρουργός – Τζάνειο
Θ.Β. Γρίβας	Συντ. Διευθυντής Τμήματος Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας – Τζάνειο
Τ. Διδάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΠΚ Αριστοτέλειου Παν/μιου
Π. Καρακίτσος	Καθηγητής Ιστολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Λ. Λαναράς	Διευθυντής Παθολόγος – Νοσοκομείο Λαμίας
Σ. Νανάς	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής θεραπείας
Γ. Παπαγεωργίου	Διευθυντής Χειρουργικής – Ευαγγελισμός
Ρ. Ράμμου	Διευθύντρια Κυτταρολογικού – Τζάνειο
Ν. Τεντολούρης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Πανεπιστημίου Αθηνών
Χ. Τζάθας	Διευθυντής Γαστρεντερολογίας – Τζάνειο
Φ. Τρυποσκιάδης	Καθηγητής Καρδιολογίας Παν/μιου Θεσσαλίας
Γ. Φλώρος	Διευθυντής ΜΕΘ
Κ. Φρατζίδης	Καθηγητής Χειρουργικής, ΗΠΑ
Π. Χαλβατσιώτης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Α. Ψυρόγιαννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ

Μ. Ζαΐρης	Επιμελητής Καρδιολόγος – Τζάνειο
Δ. Μπαλατσούρας	Επιμελητής ΩΡΛ – Τζάνειο
Αικ. Παπαδημητρίου	Νοσηλεύτρια ΠΕ – Τζάνειο
Π. Σταθάκης	Ειδικευόμενος Χειρουργός – Τζάνειο
Π. Τσελιώτη	Επιμελήτρια ΜΕΘ – Τζάνειο
Α. Στεφανίδης	Επιμελητής Καρδιολόγος – Γενικό Κρατικό Πειραιά
Γ. Φιλίππου	Επιμελητής Χειρουργός – Τζάνειο
Ε. Χελιώτη	Επιμελήτρια Νεφρολόγος – Τζάνειο

Εκδόσεις: MEDICAL GRAPHICS – Αγγελική Αμφιλοχίου
Διεύθυνση: Ζαννή 10-12, Πειραιάς 185 36, τηλ. 210 4510874, φάξ 210 4539826
e-mail: hronos@otenet.gr

Τα δημοσιευμένα άρθρα στο περιοδικό δεν εκφράζουν αναγκαστικά θέσεις του περιοδικού αλλά των υπευθύνων συγγραφέων τους

Περιεχόμενα

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. **Πρόσφατες εξελίξεις στην επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.** 5
Ν. Πατσουράκος, Ν. Τσεκές, Μ. Κουρής, Μ. Ζαΐρης, Κ. Φακιολάς, Σ. Φούσας
Καρδιολογικό Τμήμα «Τζάνειο» ΓΝΠ
2. **Προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη: νεότερα δεδομένα.** 8
Ανδρέας Μελιδώνης
Διαβητολογικό Κέντρο – Α' Παθολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ
3. **Οι μοριακές τεχνικές στην διάγνωση των λοιμώξεων** 14
Καίτη Θέμελη-Διγαλάκη
Μικροβιολογικό εργαστήριο "Τζανείο" ΓΝΠ

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. **Εκτίμηση των ειδικών αντισωμάτων εναντι Mycoplasma Pneumoniae και Chlamydomphila Pneumoniae σε ασθενείς με αναπνευστική λοίμωξη.** 22
Κ. Γιαννούλη, Α. Λαζαρίδου, Χ. Πουλοπούλου, Α. Γεωργάκη, Δ. Γαννέλη, Κ. Θέμελη – Διγαλάκη
Τμήμα Κλινικής Μικροβιολογίας «Τζάνειο» ΓΝΠ
2. **Η βαρυντικότητα διαφορών γλυκαιμικών δεικτών νοσηλείας στην λειτουργική εκβαση του ΑΕΕ των διαβητικών ασθενών.** 26
Β. Δραγουμάνος¹, Δ. Αθανασόπουλος², Ε. Φουστέρης¹, Δ. Αναστασόπουλος², Π. Φουρλεμάδης², Β. Βαζιντάρη², Γ. Γιαννικόπουλος¹, Α. Μελιδώνης¹
1. Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ
2. Τμήμα Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική «Τζάνειο» ΓΝΠ
3. **Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του EGFR και VEGF στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και η συσχέτισή τους με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά.** 31
Ε. Σκαφίδα¹, Χ. Γλαβά¹, Ε. Μούστου¹, Ξ. Γραμματόγλου¹, Κ. Μανωλινάκη¹, Δ. Ζήσης², Θ. Βασιλακάκη¹.
1 Παθολογοανατομικό εργαστήριο, «Τζάνειο» ΓΝΠ
2 Γαστρεντερολογική κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ
4. **Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος λάρυγγα. Περιγραφή περιπτώσεως και ανοσοϊστοχημική μελέτη.** 35
Ε. Μούστου, Ε. Αρκουμάνη, Π. Κοντοβούρκης, Ξ. Γραμματόγλου, Ε. Σκαφίδα, Θ. Βασιλακάκη
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

1. Η θεραπεία με διουρητικά αποδεικνύεται αποτελεσματικότερη από λοιπές θεραπείες στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας σε υπερτασικούς ασθενείς 38
2. Τα ιχθυέλαια αποδυναμώνουν αναποτελεσματικά στην πρόληψη υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής 39
3. Η μείωση της χοληστερόλης μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο 39
4. Αρχικά δεδομένα συνδέουν την δίαιτα με την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων σακχαρώδους διαβήτη Ι σε νεογνά 40
5. Η χρήση των εμφυτεύσιμων βηματοδοτών/απινιδωτών χρειάζεται να μελετηθεί εκτενέστερα σε ηλικιωμένους ασθενείς 40
6. Η σοκολάτα ενάντια στην αθηροσκλήρωση 41
7. Τα ανθρακούχα αναψυκτικά και ο χυμός πορτοκαλιού φαίνεται να συνδέονται με επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας σε γυναίκες 41
8. Τα υπέρ και κατά της μετά πληροφόρησης συγκατάθεσης δωρεάς οργάνων 42

IV. ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- V. **ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ** 46

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΣΤΟ περιοδικό «**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**» του **ΤΖΑΝΕΙΟΥ** δημοσιεύονται άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις, κλινικές ή επιστημονικές μελέτες ή αναλύσεις στον χώρο της υγείας, ερευνητικές εργασίες, περιγραφές ενδιαφερουσών ή σπάνιων περιπτώσεων, σεμινάρια, συζητήσεις και επιστολές προς τη σύνταξη με επιστημονικό περιεχόμενο.

Όλα τα κείμενα υποβάλλονται σε **3 αντίγραφα** στην Ιατρική Υπηρεσία του **ΤΖΑΝΕΙΟΥ**, δακτυλογραφημένα στη δημοτική με το μονοτονικό σύστημα στη μία όψη του φύλλου σε μονό διάστημα και με κατάλληλο περιθώριο.

Στην **πρώτη σελίδα** αναγράφεται ο τίτλος της μελέτης, τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το κέντρο προέλευσης, η ιδιότητα και οι ακαδημαϊκοί τίτλοι των συγγραφέων και η διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα, που αναλαμβάνει την επικοινωνία με το περιοδικό.

Στη **δεύτερη σελίδα** γράφεται η ελληνική περίληψη (έως 200 λέξεις) και οι λέξεις ευρετηριασμού.

Στην **τρίτη σελίδα** αρχίζει το κείμενο με την ακόλουθη σειρά: *Εισαγωγή - Υλικό και Μέθοδοι - Αποτελέσματα - Συζήτηση*.

Ακολουθούν σε **χωριστές σελίδες**: βιβλιογραφία, πίνακες, λεζάντες εικόνων και αγγλική περίληψη με τον τίτλο και τους συγγραφείς στα αγγλικά.

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο (σύστημα Vancouver).

Οι πίνακες και εικόνες, ή φωτογραφίες αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Οι φωτογραφίες αποστέλλονται στο πρωτότυπο για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Όλες οι εικόνες ή φωτογραφίες πρέπει να έχουν λεζάντες γραμμένες σε ξεχωριστή σελίδα. Οι φωτογραφίες ασθενών πρέπει να μην επιτρέπουν την αναγνώριση των ατόμων εκτός αν υπάρχει γραπτή έγκριση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Κάθε πίνακας δακτυλογραφείται σε ξεχωριστή σελίδα και φέρει μικρή λεζάντα στο άνω μέρος της σελίδας.

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Πρόσφατες Εξελίξεις στην Επαναγγείωση των Στεφανιαίων Αγγείων σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου.

Ν. Πατσουράκος, Ν. Τσεκές, Μ. Κουρής, Μ. Ζαίρης, Κ. Φακιάλας, Σ. Φούσας

Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

Η στεφανιαία νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου καθώς και καρδιοαγγειακής νοσηρότητας στις βιομηχανικές χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, κάθε έτος 1.400.000 αμερικανοί υφίστανται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Είναι μεγάλο το πρόβλημα των ασθενών με στεφανιαία νόσο γιατί, παρόλη την μείωση της θνητότητας κατά 25% που παρατηρήθηκε την τελευταία δεκαετία, λόγω της πρόληψης των παραγόντων κινδύνου και των νέων θεραπευτικών εξελίξεων, ένα ποσοστό των ασθενών αυτών μπορεί να έχει κακή πρόγνωση. Μεγάλη πλειοψηφία αυτών των ασθενών πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II που είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου στους σακχαροδιαβητικούς είναι 2 με 4 φορές μεγαλύτερη από τους μη διαβητικούς και αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου (75%) στον πληθυσμό αυτό. Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου έχουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου ή που έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρούμε αλλοιώσεις στα μεγάλα αγγεία υπό μορφή αθηρωμάτωσης της αορτής, των καρωτίδων, των λαγονίων, στα στεφανιαία αλλά και στα μικρά αγγεία υπό μορφή νεφροαγγειοπάθειας, νευροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται πρώιμα και είναι συνήθως πιο εκτεταμένες στις γυναίκες. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι σημαντικός παράγοντας ο οποίος συνδέεται με την μικροαγγειοπάθεια και την αθηρωμάτωση στους διαβητικούς οπότε και συμβάλει στην πρόοδο της στεφανιαίας νόσου.

Προκαλεί μεταβολή του αγγειακού τόνου, διαταραχές στην έκλυση των ενδοθηλιακών παραγόντων χάλασης και σύσπασης και διαταραχές στην σύνθεση των αθηρωματικών πλακών που είναι πλέον ασταθείς και πλουσιότερες σε λιπίδια, δηλαδή ευάλωτες. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μαζί με την διαταραχή της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και τις διαταραχές των

παραγόντων πήξης είναι παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την θνητότητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων καθώς και την έκβαση αυτών, μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Στον πληθυσμό αυτό η ασταθής στηθάγχη, και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ή χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST συνήθως εμφανίζονται με άτυπα συμπτώματα. Η απουσία του πόνου είναι κοινή παρόλο που στους μη διαβητικούς είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα (μέχρι και 42% σύμφωνα με την μελέτη Framingham). Το επανέμφραγμα είναι συχνό και η μακροχρόνια πρόγνωση πτωχή, ιδιαίτερα στις γυναίκες και τους θεραπευόμενους με ινσουλίνη, με μεγαλύτερα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας και ρήξης του μυοκαρδίου. Οι διαβητικές γυναίκες εμφανίζουν 5 φορές συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους διαβητικούς άνδρες. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα με ανάσπαση του τμήματος ST, βρέθηκε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την κατά 50% επαναφορά του διαστήματος ST μετά την χορήγηση θρομβόλυσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους διαβητικούς. Στο υπερηχογράφημα έχουμε συστολική και κυρίως διαστολική δυσλειτουργία με επηρεασμένη διαστολική πλήρωση, ως τον πιο πρώιμο δείκτη διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται και χωρίς την παρουσία βλαβών στις επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι ο διαβήτης προκαλεί νόσο των μικρών αγγείων. Η επιθετική επεμβατική αντιμετώπιση στο αιμοδυναμικό εργαστήριο στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα φαίνεται να αποτελεί την ιδανική θεραπεία. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική ενδείκνυται σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με την προϋπόθεση ότι ο χρόνος door-to-balloon είναι λιγότερος από 90 min και διενεργεί την επέμβαση έμπειρος επεμβατικός σε κέντρο με μεγάλο όγκο περιστατικών. Πρωτογενής αγγειοπλαστική ενδεί-

κνυται επίσης σε ασθενείς με καρδιογενές shock, σε ασθενείς ακατάλληλους για θρομβολυτική θεραπεία και σε ασθενείς οι οποίοι απαιτούν αγγειοπλαστική διάσωσης μετά από αποτυχημένη θρομβόλυση.

Η επιλογές επαναγγείωσης στους σακχαροδιαβητικούς αποτελούν θέμα συζητήσεων καθώς και έντονων διαφωνιών τα τελευταία χρόνια. Οι διαφορές στην στεφανιαία παθολογία μεταξύ διαβητικών και μη, πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε ασθενή ώστε η επιλογή της αρμόζουσας παρέμβασης να αποσκοπεί στην μεγαλύτερη ασφάλεια. Οι σακχαροδιαβητικοί έχουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τους μη σακχαροδιαβητικούς. Πιο εκτεταμένη στεφανιαία αθηρωμάτωση, πολυαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, σιωπηλή ισχαιμία, διαταραγμένος αιμοστατικός (δυσλειτουργία αιμοπεταλίων) και ινωδολυτικός μηχανισμός, νεώτερη ηλικία, γυναικείο φύλο και αυτόνομη νευροπάθεια αποτελούν τις σημαντικές διαφορές που χαρακτηρίζουν τους σακχαροδιαβητικούς. Από την δεκαετία του 90 πολλές μελέτες προσπαθούν να διαλευκάνουν τα αδύνατα σημεία της κάθε μεθόδου. Στην μελέτη BARI είδαμε ότι οι διαβητικοί με στεφανιαία νόσο III αγγείων έχουν καλύτερη έκβαση όταν αντιμετωπίζονται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) απ'ότι με αγγειοπλαστική (PCI), λόγω των μεγαλύτερων ποσοστών επαναστένωσης έναντι των μη διαβητικών ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται αρτηριακά μοσχεύματα, καθώς τα φλεβικά έχουν μεγάλα ποσοστά απόφραξης. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρούνται και μετά την πάροδο 10 ετών όπως έδειξε το δεκαετές follow-up της ίδιας μελέτης. Στην προαναφερόμενη μελέτη σημειώνεται ότι δεν έγινε χρήση stent, που σημαίνει ότι σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε συμβατική αγγειοπλαστική ενώ δεν χρησιμοποιήθηκε καμία άλλη αντιαθρομβωτική φαρμακευτική ουσία πλην της ασπιρίνης. Η επόμενη μελέτη BARI 2D σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την επαναγγείωση (PCI ή CABG) με την ιδανική φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και όχι αυτοί που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, είχαν λιγότερα μείζονα καρδιακά επεισόδια σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή μόνη της. Και στην μελέτη αυτή συναντάμε μικρά ποσοστά χρήσης επικαλυμμένων stents (DES 35%) και κλοπιδογρέλης (21%). Η χρήση των stents και της διπλής αντιαθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη/τικλοδιπίνη συμπεριλήφθησαν στις νεώτερες μελέτες με stent και όχι στις παλαιότερες με αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Συγκεκριμένα οι

μελέτες από το 1987 μέχρι το 1993 (BARI, CABRI, EAST, ERACI, GABI, Lausanne, MASS, RITA, Toulouse) έγιναν χωρίς την χρήση stent ενώ από το 1998 και μετά (AMIST, Seoul, ARTS, SIMA, AWESOME, ERACI II, Leipzig, MASS II, Myoprotect, Poland, Octostent, Groningen) οι μελέτες συμπεριέλαβαν την χρήση stent. Η ασφάλεια της κάθε μεθόδου εκτιμήθηκε σε πολλές μελέτες. Η περιεγχειρητική θνητότητα (<1%) ήταν ελάχιστη και για τις δύο μεθόδους. Τα διεγχειρητικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά CABG παρά μετά την αγγειοπλαστική (1.2% vs. 0.6%) ενώ τα διεγχειρητικά εμφράγματα ήταν ελαφρά υψηλότερα με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη αλλά όχι στατιστικά σημαντικά (risk difference 0.1%). Στην πενταετία οι σακχαροδιαβητικοί που αντιμετωπίστηκαν με CABG είχαν καλύτερη επιβίωση (80.5%) από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με PCI (65.5%). Αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε στους μη διαβητικούς - PCI (91.1%) CABG (91.1%)-. Η χρήση Sirolimus eluting stents (SES) και Paclitaxel eluting stents (PES) μείωσαν δραματικά την επίπτωση της επαναστένωσης και την ανάγκη επανειλημμένης επαναγγείωσης σε σχέση με τα μη επικαλυμμένα stents (BMS) στους διαβητικούς. Η μείωση της αγγειογραφικής επαναστένωσης με τα sirolimus eluting stents σε σχέση με τα paclitaxel eluting stents δεν ισοδυναμούσε με σημαντικές διαφορές στα τελικά καταληκτικά σημεία, όπως θάνατος, επανέμφραγμα, και θρόμβωση του stent. Στην νεώτερη μελέτη SYNTAX δεν υπήρξε διαφορά επιβίωσης, στο ένα έτος μεταξύ CABG και πολυαγγειακής PCI, ούτε σε επανέμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο στο ένα έτος μεταξύ CABG και πολυαγγειακής PCI ενώ τα επικαλυμμένα stents (DES) απέτυχαν να μετατρέψουν τους διαβητικούς σε μη διαβητικούς. Συμπερασματικά η πολυαγγειακή PCI στους διαβητικούς χωρίς DES σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα θανάτου και δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτός αν δεν υπάρχει άλλη χειρουργική επιλογή. Οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με PCI με χρήση DES παραμένουν σε υψηλότερο κίνδυνο για επαναληπτική επαναγγείωση με αγγειοπλαστική έναντι της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Οι θεραπευτικές στρατηγικές που έχουν σαν σκοπό την μείωση της νοσηρότητας από τον σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να περιλαμβάνουν, άριστη φαρμακευτική θεραπεία, τροποποίηση του τρόπου ζωής, αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο επιθετικής δευτερογενή πρόληψη και επεμβατική αντιμετώπιση με επαναγγείωση διαδερμική ή χειρουργική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease—a moving target amid evolving therapies? *N Engl J Med*. 2009;360(24):2570-2.
2. Dauerman HL. Percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, and death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1076-9
3. Zhang F, Dong L, Ge J. Meta-analysis of five randomized clinical trials comparing sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;105(1):64-8.
4. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
5. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V et al. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2385-95.
6. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. BARI 2D Study Group. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
7. Stefanidis A., Melidonis A., Tournis S. et al Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during coronary events in diabetic patients. *ACTA Cardiol* 2002;57(5):357-64.
8. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS et al. Type 2 diabetes and intravenous thrombolysis outcome in setting of ST elevation myocardial infarction *Diabetes Care* 2004;27(4):967-71.
9. Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S et al Effect of Intravenous Insulin Administration on Left Ventricular Performance During non-ST Elevation Acute Coronary Events in Patients with Diabetes Mellitus. *AmJCardiol*. 2003;91(10):1237-40
10. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S et al Intensive Insuline Treatment in Diabetics with NSTACS. *Clin Cardiol* 2000; 23: 160-164
11. Foussas S., Stefanidis A., Melidonis A. et al Intensive Insulin Treatmen and QT Interval. *Diabetes Care* 2003;26(3): 954-5.
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
13. Foussas SG, Zairis MN, Lyras A et al Get Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):533-7.
14. Zairis MN, Lyras AG, Bibis GP et al Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):161-7.
15. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS et al. Continuous 12-lead electrocardiographic ST monitoring adds prognostic information to the thrombolysis in myocardial infarction risk score in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2005;28(4):189-92..

2. Προδιαβήτης και Σακχαρώδης Διαβήτης: Νεότερα Δεδομένα

Ανδρέας Μελιδώνης

Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημικές διαστάσεις λαμβάνει η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη παγκόσμια.

Ο προδιαβήτης, αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του ΣΔΙΙ πρέπει να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με Life style αλλαγές ή και με μετφορμίνη διότι εξελίσσεται σε ΣΔΙΙ και συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔΙΙ έμφαση δίνεται τελευταία στις «ινκρετινικές» αγωγές και συγκεκριμένα στους αναστολείς DPP-4 και στα ινκρετινομιμητικά.

Στο χώρο της ινσουλινοθεραπείας τα βραδέα και ταχεία ανάλογα ινσουλίνης αποτελούν συστατικά στοιχεία των εντατικοποιημένων σχημάτων που αποτελούν την πλέον αποτελεσματική πρόταση ινσουλινοθεραπείας.

Τη σημερινή θεραπευτική πραγματικότητα στο ΣΔ σφραγίζουν τέλος οι εξελίξεις στις αντλίες ινσουλίνης και οι προόδοι στα συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS), ενώ προσεγγίζουμε ερευνητικά την νέα εποχή του βιοτεχνητού παγκρέατος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν τη σύγχρονη παγκόσμια πανδημία, η οποία βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Μόνο στις Η.Π.Α ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη ανέρχεται σε 21,1 εκατομμύρια, παρουσιάζοντας αύξηση κατά περίπου 3 εκατομμύρια τα δύο τελευταία χρόνια ενώ, τουλάχιστον το 25% των ατόμων με διαβήτη στις Η.Π.Α, δεν γνωρίζουν ότι έχουν ΣΔ. Καθώς ο επιπολασμός του διαβήτη συνεχώς αυξάνει, οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη νοσηρότητα και θνητότητα έχουν εξελιχθεί σε μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Στη σύγχρονη εποχή, εκτός από τις κοινωνικές παραμέτρους της νόσου, υπάρχει ακόμα μια σημαντική παράμετρος: η οικονομική πλευρά του ζητήματος. Ο διαβήτης είναι μια ακριβή νόσος. Το ετήσιο σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος στις Η.Π.Α είναι \$174 δισεκατομμύρια (περίπου το 15% του εθνικού κόστους υγείας). Το άμεσα σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος, επιπλοκές και ιατρική περίθαλψη, είναι \$116 δισεκατομμύρια, ενώ το έμμεσο κόστος της πάθησης, αναπηρία και πρόωγη θνητότητα, ανέρχεται σε \$58 δισεκατομμύρια[1].

Οι ασθενείς με διαβήτη είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές. Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τόσο την καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακές παθήσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο), όσο και την μικροαγγειακή νόσο (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και μικροαλβουμινουρία). Επιδημιο-

λογικά δεδομένα της τελευταίας 5ετίας έχουν αποδείξει ότι οι επιπλοκές στον διαβήτη ξεκινούν νωρίς κατά τη «διαδρομή» από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έως την εμφάνιση του διαβήτη. Υπάρχει ένα διάστημα στη γλυκαιμική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης και του διαβήτη, οι τιμές του οποίου δεν είναι «αθώες», αλλά αποτελούν τον προάγγελο του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Η πρώιμη διάπistωση και θεραπευτική παρέμβαση των ατόμων τα οποία βρίσκονται σε αυτήν τη γλυκαιμική κατάσταση έχει την δυναμική της μείωσης ή καθυστέρησης της εξέλιξης σε διαβήτη και της εμφάνισης των σχετιζόμενων με αυτόν μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Προδιαβήτης και πρόληψη του ΣΔΙΙ: Ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) με σάκχαρο νηστείας 100-126mg/dl, και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και μετά τη δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT) με σάκχαρο 140-199mg/dl. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ξεχωριστά ή και να συνυπάρχουν. [4] Η διάγνωση του διαβήτη στις μέρες μας τίθεται όταν το σάκχαρο νηστείας σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις είναι μεγαλύτερο από 126mg/dl, όταν είναι μεγαλύτερο από 200mg/dl 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη, όταν είναι >200mg/dl σε τυχαία μέτρηση ή όταν η HbA1c είναι

≥ 6,5% σύμφωνα με πρόσφατη δήλωση ομοφωνίας της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA).[2]

Ο προδιαβήτης είναι αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Η συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή, αν και δεν έχει κλινική συμπτωματολογία και δεν αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα, πρέπει και να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με την ανάλογη σοβαρότητα, διότι εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη και συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβλήματα.[3]

Έλεγχος προδιαβήτη: Το πρόβλημα του προδιαβήτη είναι μεγάλο και κατά τα πρότυπα του διαβήτη λαμβάνει σταδιακά διαστάσεις επιδημίας. Παγκοσμίως ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη είναι περίπου 314 εκατομμύρια, ενώ υπολογίζεται ότι το 2025 ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη θα ανέρχεται σε 418 εκατομμύρια. Είναι γνωστό ότι ο προδιαβήτης αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) από 3 έως 10 φορές με κάποιους πληθυσμούς να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο από άλλους.[4] Ο έλεγχος για προδιαβήτη πρέπει να γίνεται στον πληθυσμό εκείνο ο οποίος έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη που είναι:

- τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό Σ. Δ.
- τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο
- τα άτομα με παχυσαρκία ή καθιστική ζωή
- τα άτομα με υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία
- τα άτομα που λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα
- οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Παθοφυσιολογία του προδιαβήτη: Οι σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των μορφών διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Παρότι και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με την ινσουλinoαντίσταση, παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη θέση της ινσουλinoαντίστασης. Τα άτομα τα οποία έχουν μόνο IFG παρουσιάζουν ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ τα άτομα εκείνα τα οποία έχουν μόνο IGT έχουν φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια ή σοβαρή μυϊκή ινσουλinoαντίσταση.[5,6]

Η σημασία του γονιδιακού παράγοντα: Αν εξαιρέσουμε τις διάφορες μορφές του ΣΔτ2 που εμφανίζονται από νεαρή ηλικία (ΣΔ τύπου MODY), μέχρι πριν από μερικά χρόνια δεν είχαν βρεθεί συγκεκριμένα γονίδια υπεύθυνα για την κληρονομική προδιάθεση του ΣΔτ2. Τα τελευταία χρόνια όμως ξεκίνησαν φιλόδοξες προσπάθειες για την ανίχνευση γονιδίων τα οποία είναι

υπεύθυνα για τον προδιαβήτη και τον ΣΔτ2. Οι προσπάθειες αυτές απέδωσαν και τώρα είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε αρκετά από τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

Έτσι σήμερα, είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε γονίδια τα οποία σχετίζονται με καταστάσεις οι οποίες εξελίσσονται σταδιακά σε ΣΔτ2 όπως η μείωση της μάζας των β-κυττάρων [HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, TCF7L2], η αντίσταση στην ινσουλίνη (WSF1, PPARG) και η παχυσαρκία (FTO) [7].

Το μεγάλο ερώτημα πάντως, εξακολουθεί να ισχύει: Η ανίχνευση των γονοτύπων αυτών προσθέτει προγνωστική ισχύ στα υπάρχοντα κλινικά score (όπως το Findrisc) πρόγνωσης της εμφάνισης του ΣΔII;

Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η συμβολή της γενετικής πληροφορίας στην πρόγνωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔII είναι προς το παρόν όχι ιδιαίτερα σημαντική. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι ακρογωνιαίος λίθος για την αξιολόγηση της πρόγνωσης του ΣΔII είναι η κλινική πληροφορία, οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά.

Θεραπευτική παρέμβαση: Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση είναι απαραίτητη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με εξατομικευμένες αλλαγές και προσαρμογές. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε όμως, όπως άλλωστε έχουν αποδείξει πρόσφατες μελέτες, ότι για να έχει αποτέλεσμα η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις πτυχές της (διατροφή, άσκηση, απώλεια βάρους), αφού φαίνεται ότι αν χαθεί ένας κρίκος από την αλυσίδα της παρέμβασης, τότε τα οφέλη της ειδικά σε περιπτώσεις διαταραχής ανοχής γλυκόζης είναι αμφιλεγόμενα.

Πέραν από τους όποιους προβληματισμούς για την θεραπευτική αντιμετώπιση του προδιαβήτη, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, η χρήση μετοφρμίνης συνίσταται μόνο όταν εκτός του προδιαβήτη (IFG + IGT) συνυπάρχει κάποιος παράγοντας κινδύνου, όπως ηλικία < 60έτη, BMI ≥ 30Kg/m², οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε α' βαθμού συγγενείς, αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL, αρτηριακή υπέρταση και HbA1c > 6%.[4,8]

Παρακολούθηση και αξιολόγηση της εξέλιξης του προδιαβήτη: Όσον αφορά την εξέλιξη του προδιαβήτη η παρακολούθηση εξαρτάται από το γενικότερο επίπεδο κινδύνου των ασθενών. Γενικά η παρακολούθηση των ασθενών αυτών πρέπει να περιλαμβάνει ετήσια μέτρηση της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c και καμπίλη σακχάρου σε ασθενείς στους οποίους υποθέτουμε επιδείνωση. Τουλάχιστον μια φορά κάθε 12 μήνες έλεγχος μικροαλβουμινουρίας, συγκέντρωση λιπιδίων νηστείας και μέτρηση ΑΠ. Στο μέλλον βιοδείκτες, γενετικοί παράγοντες και εργαλεία υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης

διαβήτη θα αξιολογούν τις σχετικές πιθανότητες και θα επιτρέπουν τη στοχευμένη παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με προδιαβήτη. Η θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II «2005 – 2010: Η 5ετία των μεγάλων αλλαγών στη θεραπεία του διαβήτη»

Η τελευταία 5ετία χαρακτηρίζεται από τις μεγάλες εξελίξεις στη θεραπεία του διαβήτη τύπου II καθώς αξιοποιήθηκαν οι νέες γνώσεις για την παθοφυσιολογία του και προέκυψαν οι νέες αντιδιαβητικές αγωγές: οι ινκρετινικές αγωγές.

Πιο αναλυτικά από τον κύριο παθοφυσιολογικό πυλώνα της ελλειμματικής λειτουργίας του β παγκρεατικού κυττάρου στην 20ετία που διανύθηκε περάσαμε στη γνώση του έτερου παθοφυσιολογικού πυλώνα δημιουργίας του διαβήτη που είναι ο πυλώνας της ιστικής ινσουλινοαντίστασης. Και στην τρέχουσα δεκαετία φαίνεται να ολοκληρώνεται η γνώση του παθοφυσιολογικού παζλ του διαβήτη με την αναγνώριση της σημασίας που έχει η μειονεκτική λειτουργία των ινκρετινικών ορμονών στον διαβήτη και την συνεπακόλουθη υπεργλυκαινομαιμία. Οι νέες φαρμακευτικές αντιδιαβητικές κατηγορίες που αναπτύχθηκαν τα τελευταία πέντε χρόνια αντιστοιχούνται και αντιμετωπίζουν τις διάφορες παθοφυσιολογικές πτυχές που αναφέρθηκαν.[9, 10].

Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι η χορηγούμενη από το στόμα γλυκόζη αυξάνει την ινσουλινο-έκκριση από τα β κύτταρα του παγκρέατος πολύ περισσότερο από την αντίστοιχη αύξηση που επιτυγχάνει ενδοφλέβια χορηγούμενο ισογλυκαιμικό φορτίο γλυκόζης. Για το γεγονός αυτό, γνωστό και σαν «φαινόμενο ή δράση ινκρετίνης» φαίνεται ότι κυρίως υπεύθυνες είναι δύο γαστρεντερικές ορμόνες, η GLP-1 και η GIP, γνωστές και σαν ινκρετινικές ορμόνες.

Οι γλυκορυθμιστικές δράσεις των GLP-1 και GIP διαμεσολαβούνται διαμέσου της σύνδεσης και δραστηριοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέων (GLP-1R & GIP-R) που ευρίσκονται σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων τα α- και β-παγκρεατικά κύτταρα, τα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, κλπ.).

Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 είναι γλυκοξεαρτώμενη, μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Αμφότερα τα ινσουλινοεκκριτικά αυτά πεπτιδία συμβάλλουν σημαντικά στην δράση ινκρετίνης με αποτέλεσμα 60% της ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά να οφείλεται στην ινσουλινοτρόπη δράση των εντερικών ορμονών.

Τα άτομα με ΣΔ 2 παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης. Σε σχετικές μελέτες έχειδειχθεί ότι στα άτομα με ΣΔ υπάρχει σημαντικά μειωμένη έκκριση GLP-1, ενώ όσον αφορά το GIP εκκρίνονται μεν σχεδόν

φυσιολογικές ποσότητες GIP, ωστόσο παρατηρείται απώλεια της ικανότητας του GIP να διεγείρει την δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης.

Εκτός από την δράση όμως των εντεροπεπτιδίων στα β-κύτταρα παγκρέατος πολύ ενδιαφέρουσες είναι και οι υπόλοιπες επιδράσεις σε διάφορους ιστούς και λειτουργίες, κυρίως του GLP-1, που συμβάλλουν στην ομοιοστασία της γλυκόζης: Αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνει τον ρυθμό κένωσης του στομάχου, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής, ενώ σε πειραματόζωα έχειδειχθεί ότι αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων και προάγει την νεογένεση των παγκρεατικών νησιδίων.

Η χρήση των ινκρετινικών ορμονών στην θεραπεία του ΣΔ 2: Η χρήση όμως του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι μόνο 1-2 λεπτά, επειδή καταβολίζεται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-IV (διπεπτιδίαση-πεπτιδάση 4). Η θεραπευτική χρήση του GLP-1 προϋποθέτει έτσι συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Για να αντιμετωπισθεί το μεγάλο αυτό μειονέκτημα του ενδογενούς GLP-1 η φαρμακευτική έρευνα και βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα με δράση GLP-1 ανθεκτικά στην δράση του DPP-IV, και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-IV.

Τα πρώτα είναι αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων, ονομάστηκαν GLP-1 μιμητικά ή ινκρετινομιμητικά και προκαλούν παράταση της δράσης του GLP-1 και ήδη είναι σε κυκλοφορία η Exenatide και η Liraglutide, τα δε δεύτερα ονομάζονται αναστολείς DPP-IV και χορηγούνται per os. Από τους αναστολείς DPP-IV ήδη κυκλοφορούν το sitagliptin, η Vildagliptin και η saxagliptin.[11, 12]

Τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα και οι αναστολείς των DPP-IV αποτελούν τον νέο ορίζοντα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Τα ινκρετινομιμητικά προκαλούν σημαντική βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με συνοδή απώλεια βάρους στην πλειοψηφία των θεραπευομένων ενώ παρουσιάζουν και άλλες «πλειοτροπικές» δράσεις. Οι αναστολείς του DPP-IV αυξάνουν τα επίπεδα των ενδογενών βιολογικών δραστικών ινκρετινών με θετικές συνέπειες στον γλυκαιμικό έλεγχο, χορηγούνται από το στόμα και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες. Εάν πάντως τα ινκρετινομιμητικά ή οι αναστολείς DPP-IV θα είναι ικανά να διατηρούν αυτές τις δράσεις τους στους διαβητικούς ασθενείς μετά χρόνια αγωγής δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστό. Προς το παρόν, φαίνεται ότι τα νέα αυτά φάρμακα έχουν την δικιά τους θέση στον θεραπευτικό αλγόριθμο και ήδη στο νέο αλγόριθμο AACE-ACE 2009, τα ινκρετινομιμητικά και οι αναστολείς DPP-IV γίνονται αποδεκτά σαν μια από τις εναλλακτικές προτάσεις στο β' θεραπευτικό βήμα του αλγόριθμου αντιδιαβητικής αγωγής[13].

ΠΡΟΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔΙ: ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΑΝΤΛΙΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:

Η ινσουλinoθεραπεία αποτελεί ως γνωστό την μοναδική επιλογή για την επίτευξη του σωστού γλυκαιμικού ελέγχου στον ΣΔ τύπου Ι και ίσως την εγκυρότερη επιλογή και στον ΣΔ ΙΙ, αφού είναι η μόνη αγωγή που μπορεί να τιτλοποιηθεί χωρίς όρια προκειμένου να επιτευχθεί το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα[1].

Η μετεξέλιξη των τελευταίων δύο δεκαετιών και η μετάβαση από τις ζωικές στις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες και μετά στα ανάλογα ινσουλίνης σφράγισε με καλύτερη ποιότητα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σύγχρονης ινσουλinoθεραπείας.

Τα ανάλογα ινσουλίνης διαφέρουν δομικά από τις ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες είτε με την αντικατάσταση ενός αμινοξέος, είτε με άλλες τροποποιήσεις του μορίου. Αυτές οι τροποποιήσεις είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να διαμορφώνουν επί το λειτουργικότερο διαφορετικό profile απορρόφησης των ινσουλινών[14].

Μείγμα αναλόγων (ταχύ και βραδυ ανάλογο) και χορήγηση δις ημερησίως προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα συγκριτικά με την συμβατική (μία ή δυο φορές ημερησίως χορήγηση ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες ή μείγμα αυτών).

Εκ των πραγμάτων πάντως το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας, το σχήμα basal bolus, ο συνδυασμός δηλαδή βασικής ινσουλίνης και προγευματικών ταχείας δράσεως ινσουλινών, προβάλλει σαν πειστική, αξιόπιστη απάντηση στα προκύπτοντα προβλήματα αποτελεσματικότητας και συμμόρφωσης.

Καταλυτικό ρόλο στην καλύτερη αποτελεσματικότητα του σχήματος αυτού διαδραμάτισε και η σημερινή δυνατότητα χρήσης βραδών και ταχέων αναλόγων ινσουλίνης. Δυνατότητα που εξελίχθηκε και παγιώθηκε την τελευταία 5ετία.

Τα βραδέα ανάλογα (Glargine και Detemir) έχουν διάρκεια δράσης μέχρι 22 – 24 ώρες (κυρίως η Glargine), δεν παρουσιάζουν αιχμές δράσης και κατά συνέπεια ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (κυρίως η Detemir). Αποτελούν έτσι μια πολύ καλή πρόταση για την κάλυψη της βασικής ινσουλιναιμίας (το basal στοιχείο) στο εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας. Βεβαίως και οι ανθρωπίνου τύπου ενδιάμεσης δράσεως ινσουλίνες μπορούν να καλύψουν την βασική αναγκαία ινσουλιναιμία (χορηγούμενες όμως δις ημερησίως). Και σ' αυτή την περίπτωση όμως η παρουσία νυχτερινών υπογλυκαιμιών καθιστά μονόδρομο την χρήση μακρού αναλόγου που τεκμηριωμένα παρουσιάζει λιγότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με την ενδιάμεση (NPH) ινσουλίνη.

Τα ταχεία ανάλογα από την άλλη πλευρά (lispro, aspart, glulisine) μιμούνται την φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης (ταχεία έναρξη δράσης στα 5 – 15 min αιχμή δράσης στην 1 ώρα μεταγευματικά), προσφέρουν καλύτερη μεταγευματική ρύθμιση,

μειώνουν τις υπογλυκαιμίες συγκριτικά με τις ταχείες ανθρωπίνες ινσουλίνες και βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών καθώς χορηγούνται αμέσως πριν το γεύμα[15].

Τα σχήματα basal bolus όμως εκτός του πιθανού μειονεκτήματος των πολλαπλών καθημερινών ενέσεων απαιτούν και εντατικοποιημένη (αυτό) παρακολούθηση των ασθενών, δηλαδή συχνές και τακτικές μετρήσεις του τριχοειδικού σακχάρου, όπως επίσης και συχνές αναπροσαρμογές των δόσεων. Αυτά προϋποθέτουν κινητοποιημένους, ενεργητικούς, πειθαρχημένους και εύστροφους ασθενείς, όπως επίσης και υποστηρικτικό περιβάλλον.

Το γεγονός αυτό όπως και ο μεγαλύτερος κίνδυνος των υπογλυκαιμιών που συνοδεύει το εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας (τριπλάσιος ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών στην DCCT μελέτη) οδηγούν σε σχετικό πρόβλημα συμμόρφωσης και αποτελεσματικότητας με την πάροδο του χρόνου.

Αντλίες Ινσουλίνης: Η συνεχής υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion –CSII) μέσω των αντλιών χορήγησης ινσουλίνης αποτελεί σήμερα μια πολύ καλή, σύγχρονη επιλογή, απάντηση στον υπάρχοντα προβληματισμό για την άριστη γλυκαιμική ρύθμιση[9].

Με την αντλία ινσουλίνης προγραμματίζονται οι διαφορετικοί ρυθμοί εγχύσεως της βασικής ινσουλίνης καθ' όλο το 24ωρο (basal program) ενώ παράλληλα ρυθμίζεται η χορήγηση ινσουλίνης σε bolus προγευματικές δόσεις ανάλογα με τους υδατάνθρακες που θα καταναλώσει το άτομο που φέρει την αντλία.

Έτσι, το προκύπτον basal – bolus πρόγραμμα της αντλίας προσομοιάζει σημαντικά με το φυσιολογικό πρότυπο βασικής και προγευματικής έκκρισης ινσουλίνης που συμβαίνει στα μη διαβητικά άτομα. Αυτή η μίμηση του φυσιολογικού που επιτυγχάνεται με την CSII είναι η βάση της κατορθωτή με τις αντλίες.

Η τεχνολογική βελτίωση και αναβάθμιση της αντλίας χορήγησης ινσουλίνης οδήγησε σε αλματώδη αύξηση χρήσης παγκόσμια τα τελευταία χρόνια. Εκτιμάται έτσι σήμερα ότι περισσότερα από 1.000.000 άτομα παγκόσμια χρησιμοποιούν αντλίες ινσουλίνης.

Σε μεταανάλυση 22 μελετών που συνέκριναν αντλίες με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας προέκυψαν τα εξής ενδιαφέροντα δεδομένα:

A) Σαφώς καλύτερη η γλυκαιμική ρύθμιση που επιτυγχάνεται με τις αντλίες ινσουλίνης. Η μέση διαφορά στην HbA1c ήταν 0,62% (μικρότερη HbA1c με τις αντλίες).

B) Οι σοβαρές υπογλυκαιμίες μειώθηκαν ιδιαίτερα με την αντλία ινσουλίνης σε σύγκριση με το σχήμα πολλαπλών ενέσεων (risk ratio 0,24, δηλαδή με την Ε.Ι υπήρχε 4,19 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σοβαρών υπογλυκαιμιών συγκριτικά με την αντλία ινσουλίνης).

Συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS): Είναι γνωστή και απόλυτα τεκμηριωμένη (μετρήσεις και δεδομένα με τεχνητό πάγκρεας) η μεγάλη μεταβλητότητα των τιμών του σακχάρου κατά τη διάρκεια του 24ώρου, αφού μπορεί η τιμή του σακχάρου να αλλάξει μέχρι 8640 φορές!! Προέκυψε έτσι σαν προφανής η αναγκαιότητα συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής των αλλαγών των τιμών του σακχάρου, ιδίως στα άτομα που φέρουν αντλία ινσουλίνης, ώστε να καταστεί καλύτερη η θεραπευτική απόφαση και παρέμβαση[17]. Σήμερα ήδη υπάρχουν 2 συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS). Το Guardian Rt και το Glucoday.

Το CGMS περιλαμβάνει:

- α. Αισθητήρα.
- β. Συσκευή συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης.
- γ. Σταθμό επικοινωνίας. Η μονάδα διασύνδεσης, η οποία μεταδίδει δεδομένα από το CGMS σε έναν υπολογιστή.
- δ. Λογισμικό. Ένα πρόγραμμα δημιουργίας αναφορών που συνίσταται σε γραφήματα και βασικά στατιστικά στοιχεία, τα οποία διευκολύνουν στην ανάλυση και ερμηνεία των προτύπων της γλυκόζης.

Φαίνεται δε από σχετικές μελέτες ότι προκύπτουν σημαντικά οφέλη από την εφαρμογή των συστημάτων CGMS, όπως το άμεσο αποτέλεσμα, η δυνατότητα καλύτερης συνεχούς ρύθμισης, η πρόληψη της υπογλυκαιμίας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η τροποποίηση της συμπεριφοράς.

Από το JDRF CG M Study Group δημοσιεύθηκε σχετικά πρόσφατα στο έγκριτο NEJM[18] μελέτη σύγκρισης CGMS (Real Time CGMS) και αυτοπαρακολούθησης (SMBG) σύμφωνα με αυτά, οι ενήλικες >25 ετών της μελέτης που έκαναν παρακολούθηση CGMS παρουσίασαν μέση μείωση της HbA1c κατά 0,5%, ενώ οι αντίστοιχοι ενήλικες με SMBG μικρή αύξηση κατά 0,02 της A1C ($p < 0,001$).

Το μέλλον στην αντιμετώπιση του ΣΔΙ: Προσεγγίζοντας το τεχνητό πάγκρεας: Οι νέες τεχνολογίες όπως οι αντλίες ινσουλίνης και τα συστήματα συνεχούς καταγραφής σακχάρου άνοιξαν νέες προοπτικές στην προσπάθεια επίτευξης άριστης ρύθμισης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Το όραμα του βιοτεχνητού παγκρέατος δεν μοιάζει πλέον τόσο μακρινό.

Στο τεχνητό πάγκρεας θα συνδέεται η αντλία ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης (CGMS) ώστε με την βοήθεια κατάλληλου λογισμικού ηλεκτρονικού υπολογιστή συνδεδεμένου με αντλία, να παρέχεται η σωστή ποσότητα ινσουλίνης στην σωστή στιγμή, όπως συμβαίνει με το πάγκρεας στα άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη. Ο λειτουργικός συνδυασμός αισθητήρα γλυκόζης – PC – αντλίας ινσουλίνης που καταλήγει σε χορήγηση της αναγκαίας ινσουλίνης αποτελεί αυτό που ονομάζεται «κλειστό κύκλωμα»[19].

Ήδη πολλές μελέτες είναι σε εξέλιξη, η έρευνα σε λεπτομερειακά ζητήματα του τεχνητού παγκρέατος ενθαρρύνεται και χρηματοδοτείται από μεγάλους οργανισμούς και υπάρχει αισιοδοξία ότι εντός 5ετίας το τεχνητό πάγκρεας θα μπορεί να είναι μια πραγματικότητα.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται κυρίως στους αισθητήρες γλυκόζης και στο λογισμικό ανάλυσης του συνδεδεμένου με την αντλία computer/ personal data manager (PDM). Αναφορικά με τους αισθητήρες διερευνάται η προτιμητέα τοποθέτηση τους σε σχέση με την δυνατότητα αποδοχής και μη απόρριψης (επιθηλιοποίηση – απενεργοποίηση) από τον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα (εμφυτεύσιμη; ενδοφλέβια; ενδοπεριτοναϊκή;)

Σχετικά με το λογισμικό πολλά ιδρύματα επιχορηγούμενα κυρίως από το JDRF εργάζονται στην κατεύθυνση επεξεργασίας πολλών αλγορίθμων που συνεκτιμούν επίπεδα σακχάρου (από το CGMs), σύνθεση γεύματος, και κατάσταση οργανισμού για να δοθεί εντολή στην αντλία για αλλαγή έγχυσης ινσουλίνης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στους αλγόριθμους της κατάστασης (εγρήγορσης) του οργανισμού και γίνεται επεξεργασία αλγορίθμων που θα αντιστοιχούν σε πολλά είδη stress.

Οπωσδήποτε είναι πολλά τα ζητήματα που στην πορεία για το βιοτεχνητό πάγκρεας θα πρέπει να επιλυθούν (φορητότητα τεχνητού παγκρέατος, ακρίβεια CGMS ιδίως στα χαμηλά σάκχαρα, ασφάλεια, δοκιμασμένοι πολλαπλοί αλγόριθμοι του λογισμικού κλπ, κλπ). Όμως ο στόχος είναι πλέον προσδιορισμένος, η τεχνολογία ιδιαίτερα ελπιδοφόρα, και η υποστήριξη για να επιτευχθεί ο στόχος σημαντική και συνεχής.

Δικαιολογημένη συνεπώς η αισιοδοξία και η ελπιδοφόρος προσμονή για τις μελλοντικές εξελίξεις στο σημαντικό αυτό θέμα.

SUMMARY

Diabetes Mellitus II and obesity emerge as a global epidemic. In this context prediabetes, a well known initial stage in the natural history of Diabetes Mellitus type II, must be diagnosed and treated in a timely fashion. Treatment of prediabetes and compases lifestyle modifications and/or metformin is dictated by the higher risk of progression to DM II and increased cardiovascular risk.

In the recent years emphases has been placed on the pharmacotherapy of DM II with incretin-based therapies with DDP-4 inhibitors and incretinomimetics.

In the field of insulin therapy long and short acting insulin analogues constitute an essential component in intensified insulin regiments and the most effective novel approach.

Finally pharmacotherapy of DM II nowadays is greatly influenced by improvements in insulin pumps and continuous glucose monitoring systems (CGMS) while experimentally we enter the era of artificial pancreas.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Y. Zhang, TM Dall, Y. Chen et al. Medical cost associated with diabetes Popul Health Manag. 12(3):157-63 (2009). I American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007 [erratum in Diabetes Care. 31:1271 (2008)]. Diabetes Care. 31:596-615 (2008). Popul Health Manag. 12(3):157-63 (2008)
2. The International Expert Committee. The International Expert Committee Report on the Role of A1c Assay in the diagnosis of Diabetes, Diabetes Care 32: 1327-1334 (2009)
3. YS. Levitzky, MJ. Pencina, RB. D'Agostino, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 51:264-270 (2008)
4. Α. Κουτσοβασίλης, Α. Μελιδώνης: «Προδιαβήτης» στο βιβλίο του Α. Μελιδώνη «Σακχαρώδης διαβήτης 2010». Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου (2010)
5. K Faerch, K Borch-Johnson, JJ Holst, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia 9:1714-23 (2009)
6. MA Abdul-Ghani, RA DeFronzo Pathophysiology of prediabetes.. Curr Diab Rep. 3:193-9.Review (2009)
7. V Lyssenko, A Jonsson, P Almgren et al. Clinical risc factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. NEJM 359:2220-32 (2008)
8. CL Gillies, KR Abrams, PC Lambert, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 334:299 (2007)
9. Α. Μελιδώνης « Σακχ. Διαβήτης 2010» σελ. 390. Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου (2010)
10. Φ. Φιλίππιδης «Αντιδιαβητική αγωγή», στο: Α. Μελιδώνη «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος», Εκδ. Ι. Παριζιάνου, Σελ. 689-717 (2007)
11. D. Drucker and M. Nauck. The incretin systemQ glucagon like peptide 1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in type 2 diab: Lancet 368:1696-1755 (2010)
12. J Lovshin and D. Drucker. Incretin based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nature 5: 262- 269 (2009)
13. AACE – ACE Glycemic control algorithm consensus panel. Endocr. Pract. 15:541-560 (2009)
14. Irl B. Hirsch. Drug Therapy - Insulin Analogues. N Engl J Med 352: 74-83 (2005)
15. J. Plank, A. Siebenhofer, A. Berghold. Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus.
16. J. C. Pickup, A. J. Sutton. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetic Medicine 25: 765-774 (2008)
17. S Cargo, W Kelly, Voemle et al. Continuous home monitoring of glucose. Diab. Care 12: 3023 – 26 (2007)
18. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. NEJM 359: 1464-1476 (2008)
19. E. Dassan, B. Bequette, B. Buckingham et al. Detection of meal using continuous glucose monitoring. Diabetes Care 31: 295-300 (2008).

3. Οι Μοριακές Τεχνικές στην Διάγνωση των Λοιμώξεων.

Καίτη Θέμελη – Διγαλάκη

Μικροβιολογικό Εργαστήριο «Τζανείο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι Μοριακές μέθοδοι στοχεύουν στην ανίχνευση και ταυτοποίηση των μικροοργανισμών, αποτελούν επανάσταση της διαγνωστικής μικροβιολογίας και εκτελούνται πλέον σαν εξετάσεις ρουτίνας. Η Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) άνοιξε τον δρόμο σε μια νέα εποχή, επιτρέποντας την ταχεία ανίχνευση των μικροοργανισμών που προηγουμένως ήταν δύσκολο ή αδύνατο να εντοπιστούν με τις παραδοσιακές μικροβιολογικές μεθόδους. Εκτός από την ανίχνευση των απαιτητικών μικροοργανισμών εφαρμόζονται για την ταχεία ανίχνευση παθογόνων μικρόβιων, που έχουν μεγάλη σημασία για την δημόσια υγεία. Οι μοριακές μέθοδοι εφαρμόζονται για την ανίχνευση των γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής και της παροχής πληροφοριών για την υγεία, όπως το χαρακτηρισμό στελέχους με βάση τον γονότυπο. Η θεραπεία της ιογενούς λοίμωξης έχει βελτιωθεί με την μοριακή ανίχνευση της αντοχής και το προσδιορισμό του ιικού φορτίου με την εφαρμογή των τεχνικών Multiplex PCR, real-time PCR και την βελτίωση της αποδοτικότητας τους μέσω της αυτοματοποίησης, με αποτέλεσμα μείωση του κόστους. Ο ρόλος τους στην διάγνωση και θεραπεία των λοιμώξεων είναι καθοριστικός, αποδεικνύεται με πολλά παραδείγματα που έχουν αλλάξει την εργαστηριακή διάγνωση και συνεπώς, τη διαχείριση των λοιμωδών νοσημάτων.

Λέξεις Ευρετηρίου: Μοριακές τεχνικές, PCR, μικρόβια, λοιμώξεις.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανίχνευση του DNA των μικροοργανισμών επέφερε ριζική αλλαγή στις συμβατικές εργαστηριακές μεθόδους, που βασίζονται στην φαινοτυπική έκφραση των αντιγόνων ή στις βιοχημικές ιδιότητες. Οι μοριακές τεχνικές στοχεύουν στην ταχεία ταυτοποίηση των μικροβίων, εφαρμόζονται σήμερα, στην ρουτίνα του εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας και βοηθούν στην διάγνωση των λοιμώξεων από απαιτητικά βακτήρια και ιούς. Τα πλεονεκτήματα των τεχνικών αυτών εκτός της ταχείας διάγνωσης είναι η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά πρέπει να συνοδεύονται από αυστηρό ποιοτικό έλεγχο.

Η PCR (Polymerase Chain Reaction-Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης) είναι η βασικότερη μοριακή τεχνική. Αρχικά η PCR τεχνολογία συνδύασε την κυκλοποίηση για τον πολλαπλασιασμό του DNA, με την ηλεκτροφόρηση σε πηκτή. Ωστόσο, με την εισαγωγή του αυτοματισμού στα διάφορα στάδια εκχύλισης του DNA ή RNA συνδυάζει την ενίσχυση και την ανίχνευση του προϊόντος σε πραγματικό χρόνο, και έτσι η PCR γίνεται πιο αποτελεσματική και αποδοτική. Οι Μικροσυστοιχίες (Microarray)

είναι τεχνολογίες όπως το τσιπ DNA που θα βελτιώσει περαιτέρω την χρησιμότητα της μοριακής ανίχνευσης του DNA στην κλινική μικροβιολογία. Η ανασκόπηση αυτή θα βοηθήσει στην κατανόηση των κλινικών εφαρμογών των μοριακών μεθόδων για λοιμώδη νοσήματα, όπως συνοψίζονται στους Πίνακες (1) και (2). Η εφαρμογή στην ιολογία περιλαμβάνει τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιικά φάρμακα, τον ποσοτικό προσδιορισμό του ιικού φορτίου μαζί με την ανίχνευση του ιού. Στην βακτηριολογία οι μοριακές μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί για τη μελέτη της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά, την ανίχνευση απαιτητικών ή βραδέως αναπτυσσόμενων βακτηρίων και στην ταχεία ανίχνευση των σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων, ακόμα και μετά από χορήγηση αντιβιοτικών. Στην παρασιτολογία και μυκητολογία έχουν επίσης εφαρμοστεί οι μοριακές τεχνικές για την ταχεία διάγνωση λοίμωξης ακόμα και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Άλλες εφαρμογές είναι η μοριακή ανίχνευση των παραγόντων βιοασφάλειας, της επιδημιολογίας και του ελέγχου λοιμώξεων.

Το προ-ϊικό DNA μπορεί να ανιχνευτεί στα αρχικά στάδια της HIV λοίμωξης προτού να επιβεβαιωθεί αυτή με τον προσδιορισμό των HIV – αντισωμάτων με την τεχνική Western-Blot[6]. Επίσης μπορεί να

διαγνωστεί η κάθετη μετάδοση της HIV λοίμωξης στο βρέφος με την ανίχνευση του HIV-DNA [7]. Με την σύγχρονη μοριακή μέθοδο Chiron Procleix HIV-1/HCV, η οποία εφαρμόστηκε σε εθελοντές δότες βοήθησε αποτελεσματικά στην μείωση της λανθάνουσας μολυσματικής περιόδου (κλείσιμο παραθύρου). Για τον HIV-1, από τις 22 μέρες έκλεισε στις 9, ενώ για τον HCV από τις 66 μέρες στις 7 [8].

Ο προσδιορισμός του ιϊκού φορτίου χρησιμοποιείται για της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας B και C. Ασθενείς με HVC, που έλαβαν αγωγή τον συνδυασμό ιντερφερόνη-άλφα και ριμπαβιρίνη παραμένουν αρνητικοί κατά την

ανίχνευση του HCV-RNA, ακόμη και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και παραμένουν ελεύθεροι συμπτωμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση που το ιϊκό RNA είναι μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, υπάρχει πιθανότητα μακρόχρονης ορολογικής απάντησης.

Η φαινοτυπική ανίχνευση του mec A γονιδίου μπορεί καταστεί δυνατή με την ανίχνευση του nuc γονοδίου με ταχεία μοριακή ανίχνευση του *S. aureus* και επιβεβαίωση του MRSA από θετική αιμοκαλλιέργεια.

Πίνακας 1. Οι μοριακές τεχνικές στην ταυτοποίηση μικροβίων στην κλινική μικροβιολογία

Ιϊκό φορτίο	<i>Cytomegalovirus</i>
	<i>Epstein-Barr virus</i>
	<i>Hepatitis B</i>
	<i>Hepatitis C</i>
	<i>HIV</i>
Γονότυπος ιών	<i>HIV</i>
	<i>Hepatitis B</i>
	<i>Hepatitis C</i>
	<i>Human papillomavirus</i>
Ανίχνευση βακτηριακής αντοχής	<i>MRSA</i>
	<i>VRE</i>
	<i>ESBL containing E coli</i>
	<i>KPC - K pneumoniae</i>
	<i>M. tuberculosis</i>
Ευρείας κλίμακας PCR	Ενδοκαρδίτιδα -Μικροβιακή μηνιγγίτιδα
Γονότυπος βακτηρίων	<i>M. tuberculosis</i>
	<i>N. meningitidis</i>

Πίνακας 2. Μοριακές μέθοδοι που εφαρμόζονται στην διάγνωση των λοιμώξεων

Ιολογία	<i>Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus</i>
	<i>Varicella zoster virus, Human herpes virus type 6, 7, 8</i>
	<i>Respiratory viruses (such as influenza virus, Respiratory syncytial virus</i>
	<i>Parainfluenza virus, Adenovirus, Rhinovirus)</i>
	<i>SARS-CoV, Avian influenza virus</i>
	<i>HIV, Hepatitis B, Hepatitis C</i>
	<i>Human papilloma virus,</i>
	<i>Orf virus, Mulloscum contagiosum</i>
	<i>Rotavirus, Norovirus, Enteric adenoviruses</i>
	<i>Enterovirus</i>
Βακτηριολογία	<i>C. trachomatis, N. gonorrhoeae, B. pertussis, M. tuberculosis, nontuberculous</i>
	<i>Mycobacteria, T. whipplei, B. henselae, genital Mycoplasma, C. burnettii</i>
Παρασιτολογία	<i>M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella spp., N. meningitidis, S. pneumoniae</i>
	<i>Plasmodium spp</i>
Μυκητολογία	<i>T. gondii</i>
	<i>P. jiroveci</i>
Μυκητολογία	<i>Aspergillus spp</i>

ΙΟΛΟΓΙΑ

Η διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων έχει αναπτυχθεί κατά τα τελευταία χρόνια με τις κυτταροκαλλιέργειες, οι οποίες απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό, έχουν μεγάλο κόστος, και γενικά χαμηλή ευαισθησία λόγω αργής ανάπτυξης των ιών. Οι ορολογικές μέθοδοι είναι περιοριστικές, διότι στα αρχικά στάδια της λοίμωξης η ανίχνευση των αντισωμάτων δεν είναι εφικτή για αρκετούς ιούς και έχουν μικρή διαγνωστική αξία. Αντίθετα η PCR έχει μεγάλη διαγνωστική αξία στις ιώσεις. Η εγκεφαλίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) [1], είναι μια σοβαρή λοίμωξη, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάγνωση απαιτεί προηγουμένως βιοψία εγκεφάλου, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της καλλιέργειας του ιού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και της οροδιάγνωσης. Η PCR επιτρέπει πλέον την ανίχνευση του HSV-DNA από ENY με ευαισθησία [2] 95% αποφεύγοντας έτσι την βιοψία. Η ανίχνευση της ιογενούς μηνιγγίτιδας, που συνήθως προκαλείται από εντεροϊούς ή HSV 1 με την PCR έχει μεγάλη διαγνωστική αξία, σε σύγκριση με καλλιέργεια [3]. Η HSV -PCR μπορεί να είναι πολυπλεκτική (Multiplex PCR) με άλλα παθογόνα υπεύθυνα για μηνιγγίτιδα. [4] Οι μοριακές μέθοδοι έχουν βελτιώσει κατά πολύ την διάγνωση των αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και ιδιαίτερα στην ενεργό ηπατίτιδα C (HCV), που μπορεί να διαγνωστεί από την παρουσία του HCV- RNA, ενώ με την ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι του HCV, δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ πρόσφατης και παλαιάς λοίμωξης. Από την άποψη της μεταδοτικότητας μόνο τα άτομα με ανιχνεύσιμο HCV- RNA έχουν σημαντικό κίνδυνο μετάδοσης HCV [5] μετά από μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνου, τραυματισμό από βελόνη αιμοληψίας ή κάθετη μετάδοση. Η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), συνήθως μπορεί να διαγνωστεί με ορολογικές εξετάσεις. Στα αρχικά στάδια HIV λοίμωξης, μπορεί να ανιχνευθεί το προ-ϊικό DNA πριν τα HIV αντισώματα επιβεβαιωθούν με Western Blot. [6] Κάθετη μετάδοση της HIV λοίμωξης έχει επίσης ανιχνευθεί σε βρέφος ανιχνεύοντας HIV -DNA. [7] Σε εθελοντές δότες για τον HIV και HCV χρησιμοποιώντας Chiron Procleix HIV-1/HCV (μεταγραφική και μεσολαβητική μέθοδος) μειώνοντας έτσι την δυνητικά μολυσματική λανθάνουσα περίοδο (παράθυρο) από τις 22 και 66 ημέρες σε 9 και 7 ημέρες αντίστοιχα. [8] Ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου από τον

Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), [9] ιό της Ερυθράς, [10] και του ιού Ανεμευλογιάς (VZV) [11] μπορεί να διαγνωστεί με PCR του αμνιακού υγρού. Ο HSV 2 που προκαλεί έλκη ανιχνεύεται με PCR σε εξέταση ρουτίνας, λόγω της μεγάλης ευαισθησίας έναντι της καλλιέργειας του ιού. Η μοριακή ανίχνευση των ιογενών αναπνευστικών παθογόνων από δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού, όπως ρινοφαρυγγικές αναρροφήσεις φαρυγγικά επιχρίσματα και του κατώτερου αναπνευστικού, όπως πτύελα ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) είναι οικονομικά αποδοτική, λόγω της πρόληψης της εισαγωγής σε νοσοκομείο, μειώνοντας άσκοπες εργαστηριακές εξετάσεις, θεραπεία με αντιβιοτικά και χορήγηση αποτελεσματικής αγωγής [12]. Μεγάλες ή συνδυαστικές δοκιμές (Multiplex PCR) για όλους τους αναπνευστικούς ιούς μαζί με απαιτητικά βακτηρια μπορούν να διαγνώσουν τις αιτίες της πνευμονίας.

Σε ασυνήθεις αιτίες ιογενών λοιμώξεων όπως στο σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) Coronavirus (SARS-CoV) και της γρίπης A/H5N1 (Γρίπη των πτηνών), ο ιός Νέας Γρίπης (H1N3), το RNA του ιού μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση (RT-PCR). Κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS, λόγω της SARS-CoV, η εξέταση PCR των αναπνευστικών δειγμάτων για άλλους αναπνευστικούς ιούς είχε μεγάλη σημασία για να αποκλειστεί ο αριθμός των ύποπτων περιπτώσεων. Η πολυπλεκτική PCR είναι πιο χρήσιμη λόγω της ταχείας διάγνωσης (rapid screen) που παρέχει για πολλούς ιούς του αναπνευστικού συστήματος. Για την έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV, η ευαισθησία είναι 50-87% στις αρχές της νόσου. [13] Οι ορολογικές εξετάσεις για SARS-CoV είναι 100% ευαίσθητες, αλλά έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία στην αρχή της νόσου, όταν ο κίνδυνος μετάδοσης είναι μεγαλύτερος [14]. Η γρίπη των πτηνών (H5N1) σε κρούσματα στη Νοτιοανατολική Ασία κατέδειξαν επίσης την ανάγκη για ταχεία διάγνωση με μοριακές μεθόδους. Για την διάγνωση της πρόσφατης νέας γρίπης (H1N3) εφαρμόστηκε η Multiplex PCR, για τον αποκλεισμό άλλων ιών της γρίπης και την ταυτοποίηση του ιού. Παρομοίως γίνεται και η άμεση ανίχνευση με ανοσοφθορισμό με μονοκλωνικά αντισώματα της γρίπης τύπου A [15].

Οι ιογενείς γαστρεντερίτιδες είναι συχνότερες των βακτηριακών και άλλων παθογόνων σε όλο τον κόσμο. Η διάγνωση της ιογενούς διάρροιας με την

εφαρμογή PCR αποτελεί την μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση των Rotavirus και Norovirus, παλαιότερα γνωστό ως ιό Norwalk και υπεύθυνος για τις μεγάλες επιδημίες με κρούσματα τόσο στην κοινότητα και στο νοσοκομείο. Μπορεί να διαγνωστεί με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ανοσο-ενζυματική μέθοδο και PCR. Η PCR είναι η πιο γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση της λοίμωξης από Astroviruses και την παρουσία Αδενοϊών (ορότυποι 40 και 41)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Στην παρακολούθηση του ιϊκού φορτίου DNA ή RNA βασίζεται η θεραπευτική αντιμετώπιση αρκετών χρόνιων ιογενών λοιμώξεων. Η μέτρηση του ιϊκού φορτίου γίνεται είτε με RT-PCR, με ενίσχυση των σημάτων του RNA ή, την πιο πρόσφατα εφαρμοζόμενη σε πραγματικό χρόνο real time-PCR. Ο προσδιορισμός του ιϊκού φορτίου αποτελεί το βασικό εργαλείο για παρακολούθηση της επιτυχίας της αντιρετροϊκής θεραπείας και την ανίχνευση αντοχής στα αντιϊκά φάρμακα. Επίσης, έχει προγνωστική αξία στην εξέλιξη της νόσου.[16] Σύγχρονα υπερευαίσθητα τεστ όπως το Cobas Amplicor HIV-1 Monitor έχουν κυκλοφορήσει με το κατώτατο όριο ανίχνευσης ιού σε 50 copies/mL.[17]

Ο έλεγχος του ιϊκού φορτίου HCV επίσης χρησιμοποιείται στην θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C και Λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), σε ασθενείς με γονότυπο HCV, που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό ιντερφερόνης-άλφα και ριμπαβιρίνης, παραμένουν αρνητικοί για HCV RNA, έξη μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και σχεδόν πάντα παραμένουν ελεύθεροι συμπτωμάτων από το ιό για μακρό χρονικό διάστημα. Αν το ιϊκό RNA είναι μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες της θεραπείας υπάρχει 75% πιθανότητα μακρόχρονης ιολογικής απάντησης. Η μέτρηση του HBV- DNA φορτίου αποτελεί δείκτη για την παρακολούθηση της θεραπείας (ειδικά στην λαμβιβουδίνη)[18]. Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό είναι μια σοβαρή λοίμωξη σε λήπτες του μυελού των οστών, μεταμόσχευσης οργάνων και σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. [19] Με τον προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου με ποσοτική PCR γίνεται η παρακολούθηση της λοίμωξης CMV κατά τη διάρκεια ανοσοκαταστολής.

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι η αιτία σχεδόν όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Οι HPV γονότυπους χαρακτηρίζονται

σαν παράγοντες χαμηλού ή υψηλού κίνδυνου για την καρκινογένεση.

Ο έλεγχος για προνεοπλασματικές αλλοιώσεις γίνεται με τη κυτταρολογική εξέταση κατά Papanicolaou (Pap-test), αλλά η ανίχνευση των υψηλού κινδύνου γονότυπων του ιού HPV (15 τύποι) απαιτεί μοριακές μεθόδους. Η ανίχνευση μπορεί να επιτευχθεί με την ενίσχυση των σημάτων, όπως είναι η Digene Hybrid Capture 2, η δοκιμασία είναι η μόνη διαγνωστική in vitro δοκιμή που εγκρίθηκε από την Federal Drug Administration (FDA). Η ανίχνευση του υψηλού κινδύνου γονότυπων μπορεί επίσης να επιτευχθεί με πολυπλεκτική (Multi-plex PCR). Η ανίχνευση αυτών των γονότυπων μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση μιας διφορούμενης εξέτασης κατά Παπανικολάου για τις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [20]. Με τις μοριακές μεθόδους αυξήθηκε η διαγνωστική ικανότητα ανίχνευσης των ιογενών λοιμώξεων, ώστε σήμερα να αποτελούν χρήσιμο εργαλείο της διαχείρισης των λοιμώξεων.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Βακτήρια

Με την διάγνωση των λοιμώξεων από απαιτητικά βακτήρια, όπως τα *Mycobacterium spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* και η *Bordetella pertussis* και την εφαρμογή των μοριακών τεχνικών προλαμβάνονται οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Η έγκαιρη μοριακή ταυτοποίηση είναι γρήγορη, πλεονεκτεί από τη συμβατική καλλιέργεια που απαιτεί αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες και η θεραπεία είναι άμεση. Οι εμπορικές δοκιμασίες είναι διαθέσιμες για *M. tuberculosis* και *Mycobacterium avium complex*, *C. trachomatis* και *N. gonorrhoeae*. Η εισαγωγή της μοριακής ανίχνευσης για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα βακτήρια έχει οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση των ποσοστών των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων λόγω της αυξημένης ευαισθησίας της μεθόδου. Αν και οι μοριακές τεχνικές για *C. trachomatis* και *N. gonorrhoeae* δεν επιτρέπουν την παρακολούθηση της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά. Στα δείγματα ούρων η δοκιμή έδειξε ισοδύναμη ευαισθησία και ειδικότητα με την επεμβατική για την ανίχνευση του *C. trachomatis* σε άνδρες και γυναίκες, καθώς και για την ανίχνευση του *N. gonorrhoeae* στους άνδρες[21]. Επιπλέον μοριακές μέθοδοι μπορούν να εξετάσουν ταυτόχρονα πολλαπλούς παθογόνους γεννητικούς παράγοντες όπως *C.*

trachomatis, N. gonorrhoeae, και τα γεννητικά Μυκοπλασμάτα από το ίδιο επίχρισμα. Η μοριακή ανίχνευση του M. tuberculosis έχει καθοριστικό ρόλο, καθώς επιτρέπει την επιβεβαίωση της παρουσίας οξεάντοχων βακίλλων στο μικροσκόπιο με 98% ευαισθησία στην πνευμονική φυματίωση μέσα σε 24 ώρες, ενώ η καλλιέργεια απαιτεί χρόνο άνω των 4 εβδομάδων. Η Μυκοβακτηριολογία με τη χρήση μοριακών μεθόδων μπορεί να διακρίνει μεγάλο αριθμό ειδών. Με τον γενετικό προσδιορισμό της αλληλουχίας του 16S rRNA γονιδίου έχει απλοποιηθεί η διαδικασία αυτή. Για την ανίχνευση του B. Pertussis η αυξημένη ευαισθησία της PCR έχει αντικαταστήσει τον Άμεσο Ανοσοφθορισμό και την καλλιέργεια.. Άλλα αναπνευστικά παθογόνα που μπορούν γρήγορα να διαγνωστούν με μοριακές τεχνικές περιλαμβάνουν Legionella spp. Mycoplasma pneumoniae και Chlamydia pneumoniae. Μερικά βακτήρια μπορούν να ανιχνευθούν μόνο με μοριακές μεθόδους διότι η καλλιέργεια είναι είτε εξαιρετικά δύσκολη ή αδύνατο να εφαρμοστεί στο μικροβιολογικό εργαστήριο. Η νόσος Whipple είναι μια σπάνια και θανατηφόρος λοίμωξη οφείλεται στο Tropheryma whippelii, η οποία θα μπορούσε στο παρελθόν μόνο να διαγνωστεί από τις χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις από μεταθανάτιο υλικό με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και επιπλέον εκθέτει το προσωπικό του εργαστηρίου σε σημαντικό επαγγελματικό κίνδυνο. Η PCR τώρα επιτρέπει τη διάγνωση της ασθένειας αυτής καθώς και της ενδοκαρδίτιδας από T. whippelii, Bartonella henselae, πυρετός Q από Coxiella burnetii, και ουρηθρίτιδας ανδρών από Mycoplasma genitalium. [22]

ΤΑΧΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες και απαιτεί την έγκαιρη διάγνωση για τη σωστή θεραπεία με αντιβιοτικά και την έγκαιρη χημειοπροφύλαξη μετά από στενή επαφή με τον ασθενή. Η PCR προσφέρει την εργαστηριακή επιβεβαίωση επί κλινικής υποψίας. [23] Γονοτυπική τυποποίηση για ορομάδες B και Γ στελεχών N. meningitidis βοηθάει στην αντιμετώπιση. Η ταχεία ανίχνευση των άλλων βακτηριακών αιτίων μηνιγγίτιδας όπως N. meningitidis με Streptococcus pneumoniae και Haemophilus influenzae τύπου B αντιπροσωπεύουν το 90% των περιπτώσεων της βακτηριακής μηνιγγίτιδας με την μέθοδο πολυπλεκτικής PCR. [24]

Σήμερα επιτυγχάνεται επίσης η άμεση, ταυτόχρονη ανίχνευση με real-time PCR των 25 συχνότερων Gram-θετικών μικροβίων, Gram-αρνητικών μικροβίων και μυκήτων (Candida και Aspergillus) που προκαλούν βακτηριαιμία / μυκηταιμία. Η εξέταση αυτή σε συνδυασμό [25] με τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, καλλιέργεια αίματος, προκαλσιτονίνη, ποσοτική CRP) μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας, υπό αντιβιοτική αγωγή ή χημειοπροφύλαξη. Η τεχνική αυτή (SEPTI-FAST) έχει ευαισθησία 90% (έναντι της αιμοκαλλιέργειας 56,7%) και ειδικότητα 98,3% .

ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Εφαρμόζοντας την ταχεία και αξιόπιστη ανίχνευση γονοτύπου σε ανθεκτικά βακτήρια έχουμε σαν αποτέλεσμα τον έλεγχο των λοιμώξεων, όπως methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) και vancomycin resistant Enterococcus s.pp.(VRE). Το mecA γονίδιο του MRSA, ευθύνεται για την αντοχή. Η ανίχνευση του mecA γονιδίου μπορεί με το nuc γονίδιο να καταστεί δυνατή η ταχεία μοριακή ανίχνευση του S. aureus και επιβεβαίωση του MRSA από θετική καλλιέργεια αίματος . Αυτό είναι σημαντικό διότι παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επιλογή αντιβιοτικού το συντομότερο δυνατόν, δεδομένου ότι τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλότερα με λοίμωξη από MRSA σε σύγκριση με methicillin-ευαίσθητα S. aureus.[26]. Ομοίως, η ανίχνευση των VRE είναι πιο ευαίσθητη και γρήγορη με τις τεχνικές του DNA.[27] Οι εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL) της Escherichia coli και Klebsiella pneumoniae οφείλεται σε πλασμιδία. Τα βακτήρια που περιέχουν ESBL μπορεί να ξαπλωθούν γρήγορα στο νοσοκομείο και να προκαλέσουν μολύνσεις τραυμάτων, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και σηψαιμία. Η ανίχνευση τους απαιτεί ειδικές εργαστηριακές δοκιμές από αντιβιογράμμο, που δεν μπορεί να ανιχνεύσει τα στελέχη που μεταφέρουν τα γονίδια αντοχής. Τον τελευταίο καιρό έχει δημιουργηθεί μεγάλο πρόβλημα για την Klebsiella pneumoniae που παράγει καρβαπενε- μάσες (KPC- K. pneumoniae) αλλά και των ανθεκτικών στελεχών της Pseudomonas aeruginosa και Acinetobacter s.pp. Με τις μοριακές δοκιμές ανιχνεύονται τα γονίδια αντοχής, που βοηθούν στον έλεγχο των λοιμώξεων. Η πολυανθεκτική φυματίωση (ορίζεται

ως η αντοχή των τόσο ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη) είναι ένα σοβαρό πρόβλημα σε πολλά μέρη του κόσμου, όπως η Ανατολική Ευρώπη.

ΜΥΚΗΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΟΛΟΓΙΑ

Λοιμώξεις από *Pneumocysti jiroveci* 28(ένas μύκτηs που ονομαζόταν παλαιότερα *Pneumocystis carinii*) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή πνευμονία σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και άλλους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η ανίχνευση περιορίζεται σε μικροσκοπήση δειγμάτων της αναπνευστικής οδού. Η PCR έχει μεγάλη ευαισθησία. Άλλη μυκητολογική χρήση του 18S rRNA με PCR γίνεται η ανίχνευση *Aspergillus* spp. Από λοίμωξη[29] σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η διάγνωση των παρασίτων υποβοηθείται από μοριακές μεθόδους καθώς τα περισσότερα παράσιτα δεν καλλιεργούνται και ως εκ τούτου η διάγνωση βασίζεται κυρίως στις σχετικά λιγότερο ευαίσθητες μέθοδοι μικροσκοπίας ή σε ορολογικές εξετάσεις. Το *Toxoplasma gondii* μπορεί να ανιχνευτεί με PCR από αμνιοπαρακέντηση για την διάγνωση της εγκεφαλίτιδας από τοξόπλασμα. [30]

Η μικροσκοπία παραμένει η βασικότερη μέθοδος διάγνωσης της ελονοσίας, αλλά η PCR για το *Plasmodium* spp. λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας του σε σύγκριση με το μικροσκόπιο, μπορεί να διαγνώσει την ελονοσία και να χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη.

ΕΥΡΕΙΑΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ PCR

Η χρήση της PCR ευρείας εμβέλειας για τη διάγνωση των λοιμωδών νοσημάτων στοχεύει συνήθως το βακτηριακό 16S rRNA γονιδίου ή γονιδίου 18S rRNA των μικροβίων. Κάθε ενισχυμένο προϊόν περιέχει περισσότερα από 9.000 αλληλουχίες βάσεων. Διαδοχικά συγκρίνεται με διαφορετικούς οργανισμούς στο Internet databases. [31] που περιέχουν διάφορες πλήρεις βάσεις δεδομένων όπως GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov / Genbank), το EMBL Βιβλιοθήκη δεδομένων (www.ebi.ac.uk / EMBL), και το DNA Data Bank της Ιαπωνίας (www.ddbj.nig.ac.jp) με την καθημερινή ανταλλαγή δεδομένων μεταξύ τους, με τις πιο εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων υψηλής ποιότητας όπως RIDOM (www.ridom-rdna.de/) για τις βακτηριακές rDNA αλληλουχίες που χρησιμοποιούνται για μυκοβακτηριακή τυποποίηση. Ευρείας κλίμακα PCR, χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό *B. henselae* και *T. whipplei* επίσης στην διάγνωση της

βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Πιο πρόσφατα μια θεαματική χρήση της PCR ευρείας εμβέλειας ήταν ο προσδιορισμός του SARS Δεδομένου ότι η ταχεία και αξιόπιστη αιτιολογική διάγνωση ενισχύει την αποτελεσματική αντιμετώπιση των μεταδοτικών ασθενειών, η μοριακή διάγνωση έχει να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Η έλευση της μοριακής επιδημιολογίας, επιτρέπει την παρακολούθηση των παθογόνων παραγόντων με καθορισμό του γονοτύπου των μικροβιακών στελεχών.

Η ΒΙΟΑΣΦΑΛΕΙΑ

Οι βιολογικοί παράγοντες πολέμου, θεωρούνται ο βακίλος του άνθρακα, ο ιός ευλογιάς (ευλογιά), *Clostridium botulinum* (αλλαντίαση) και *Yersinia pestis* (πανούκλα) δεδομένου ότι μπορεί να είναι αόρατοι και σε πολύ μικρές ποσότητες να μεταδοθούν σε πολλούς ανθρώπους με θανατηφόρα αποτελέσματα. Η Real-time PCR υπερέχει από τις συμβατικές μεθόδους ως προς την διαγνωστική ικανότητα και την ταχύτητα. Η PCR σε πραγματικό χρόνο χρειάζεται επεξεργασία των δειγμάτων μόλις 30 λεπτά. Επιπλέον, τεχνολογίες μικροσυστοιχιών (microarray) έχουν μεγάλη εφαρμογή στον συγκεκριμένο τομέα. [32]

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Η PCR σε συνδυασμό με προσδιορισμό της αλληλουχίας έχει γίνει ένα ισχυρό εργαλείο για την διάγνωση των άγνωστων παθογόνων παραγόντων και την επιδημιολογική έρευνα των νέων και των αναδυόμενων λοιμωδών ασθενειών. Οι μοριακές μέθοδοι έχουν βοηθήσει στην ταυτοποίηση πάνω από 30 ειδών βακτηρίων που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν[33]. Η μοριακή τεχνολογία έχει προχωρήσει πέρα από την απλή αναγνώριση του αιτιολογικού μικροοργανισμού για τις μολυσματικές ασθένειες. Ούτε τώρα ούτε στο εγγύς μέλλον θα είναι κομβικής σημασίας για τη μελέτη της εξέλιξης παθογόνων παραγόντων, τη διατήρηση των μολυσματικών κύκλων στη φύση, τη διερεύνηση των αιτιών και των μηχανισμών των νέων παθογόνων παραγόντων και οι μηχανισμοί της ευαισθησίας των διαφόρων ομάδων υποδοχής και την ανάπτυξη του DNA και του RNA και γονιδίων που κωδικοποιούν παθογόνους παράγοντες. Αυτό θα επιτευχθεί με νέες μοριακές μεθόδους, όπως microarray, μικροσίπ, in situ PCR και αυτοματοποίηση. Οι προβληματισμοί που τίθενται είναι; πόσο καιρό θα πρέπει να

περιμένουμε το DNA για τη θεραπεία, και σε ποια βιολογικά υγρά ή ιστούς θα προσδιορίζεται, πώς μπορεί να γίνεται διάκριση μεταξύ αποικισμού και ενεργού λοίμωξης ;

Οι μοριακές μέθοδοι έχουν αντικαταστήσει μερικές παραδοσιακές μεθόδους στο εργαστήριο ιολογίας,

αλλά έως ότου μπορέσουν γρήγορα και ανέξοδα να εφαρμοστούν για τον καθορισμό της αιτιολογίας και της ευαισθησίας των μικροβίων, οι συμβατικές καλλιέργειες και το αντιβιογράμμα με παραδοσιακές μεθόδους θα εφαρμόζονται για αρκετό διάστημα.

SUMMARY

Molecular methods for the detection and characterisation of microbes have revolutionised diagnostic microbiology and are now part of routine specimen processing. Polymerase chain reaction (PCR) techniques have led the way into this new era by allowing rapid detection of microorganisms that were previously difficult or impossible to detect by traditional microbiological methods. In addition to detection of fastidious microbes, more rapid detection by molecular methods is now possible for pathogens of public health importance. Molecular methods have now progressed beyond identification to detect antimicrobial resistance genes and provide public health information such as strain characterisation by genotyping. Treatment of certain microorganisms has been improved by viral resistance detection and viral load testing for the monitoring of responses to antiviral therapies. With the advent of multiplex PCR, real-time PCR and improvements in efficiency through automation, the costs of molecular methods are decreasing such that the role of molecular methods will further increase. This review will focus on the clinical utility of molecular methods performed in the clinical microbiology laboratory, illustrated with the many examples of how they have changed laboratory diagnosis and therefore the management of infectious diseases.

Key words : Molecular methods, PCR , microbes, infectious diseases

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gilbert GL, James GS, Sintchenko V. Culture shock. Molecular methods for diagnosis of infectious diseases. *Med J Aust* 1999;171:536-40.
2. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
3. van Vliet KE, Glimaker M, Lebon P, et al. Multicenter evaluation of the Amplicor Enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. The European Union Concerted Action on Viral Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:2652-7.
4. Read SJ, Jeffery KJM, Bangham CRM. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1997;35:691-6.
5. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997;315:333-7.
6. Dax EM. The window period and HIV tests. *ASHM Journal Club* 2004;13:9-11.
7. Luzuriaga K, Sullivan JL. Pathogenesis of vertical HIV-1 infection: implications for intervention and management. *Pediatr Ann* 1994;23:159-66.
8. Seed CR, Cheng A, Ismay SL, et al. Assessing the accuracy of three viral risk models in predicting the outcome of implementing HIV and HCV NAT donor screening in Australia and the implications for future HBV NAT. *Transfusion* 2002;42:1365-72.
9. Palasanthiran P, Jones C, Garland S. Cytomegalovirus. In: Management of Perinatal Infections. Palasanthiran P, Starr M, Jones C editors. Australasian Society for Infectious Diseases 2002. p 1-4.
10. Nourse C. Rubella. In: Management of Perinatal Infections. Palasanthiran P, Starr M, Jones C editors. Australasian Society for Infectious Diseases 2002. p 33-5.
11. Heuchan A, Isaacs D. Varicella zoster virus. In: Management of Perinatal Infections. Palasanthiran P, Starr M, Jones C editors. Australasian Society for Infectious Diseases 2002. p 45-50.
12. Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann* 2005;34:24-31.
13. Ng EK, Hui DS, Chan KC, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003;49:1976-80.
14. Ho PL, Chau PH, Yip PSF, et al. A prediction rule for clinical diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2005;26:474-9.
15. World Health Organisation. Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtests/en/index.html. Accessed October 17, 2005.
16. Katzenstein TL. Molecular biological assessment methods and understanding the course of the HIV infection. *APMIS* 2003;114(S):1-37.
17. Berger A, Scherzed L, Sturmer M. Comparative

- evaluation of the Cobas Amplicor HIV-1 Monitor Ultrasensitive Test, the new Cobas AmpliPrep/Cobas Amplicor HIV-1 Monitor Ultrasensitive Test and the Versant HIV RNA 3.0 assays for quantitation of HIV-1 RNA in plasma samples. *J Clin Virol* 2005;33:43-51.
18. Thomson EC, Main J. Advances in hepatitis B and C. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:449-59.
 19. Long CM, Drew L, Miner R et al. Detection of cytomegalovirus in plasma and cerebrospinal fluid specimens from human immunodeficiency virus-infected patients by the AMPLICOR CMV test. *J Clin Microbiol* 1998;36:2434-8.
 20. Brestovac B, Harnett GB, Smith DW, Multiplex PCR (MNP) assay for the detection of 15 high risk genotypes of human papillomavirus. *J Clin Virol* 2005;33:116-22.
 21. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, . Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Ann Intern Med* 2005;142:914-25.
 22. Fenollar F, Raoult D. Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *APMIS* 2004;112:785-807.
 23. Taha, MK. Simultaneous approach for nonculture PCRbased identification and serogroup prediction of Neisseria meningitidis. *J Clin Microbiol* 2000;38:855-7.
 24. Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:386-90.
 25. J. P. Casalta & F. Gouriet & V. Roux & F. Thuny & G. Habib & D. Raoult Evaluation of the LightCycler® SeptiFast test in the rapid etiologic diagnostic of infectious endocarditis *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2009) 28:569–573
 26. Cockerill FR. Rapid Detection of Pathogens and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Patients Using Nucleic Acid-Based Techniques. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63(S239):34-46.
 27. Paule SM, Trick WE, Tenover FC, et al. Comparison of PCR assay to culture for surveillance detection of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 2003;41:4805-7.
 28. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Dohn B, et al. Detection of Pneumocystis DNA in samples from patients suspected of bacterial pneumonia-a case control study. *BMC Infect Dis* 2002;25:28.
 29. Williamson ECM, Leeming JP, Palmer HM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients by polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 2000;108:132-9.
 30. Gilbert L. Toxoplasmosis. In: Management of Perinatal Infections. Palasanthiran P, Starr M, Jones C editors. Australasian Society for Infectious Diseases; 2002. p 39-41.
 31. Fredricks DN, Relman DA. Application of PCR to the diagnosis of infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1999;29:475-88.
 32. Peruski LF, Peruski AH. Rapid diagnostic assays in the genomic biology era: detection and identification of infectious disease and biological weapon agents. *Biotechniques* 2003;35:840-6.
 33. Tarasevich IV, Shaginyan IA, Mediannikov OY. Problems and perspectives of molecular epidemiology of infectious diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2003;990: 751-6.

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. Εκτίμηση των Ειδικών Αντισωμάτων Έναντι *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydothila pneumoniae* σε Ασθενείς με Αναπνευστική Λοίμωξη

Κ. Γιαννούλη, Α. Λαζαρίδου, Χ. Πουλοπούλου, Α. Γεωργάκη, Δ. Γαννέλη,
Κ. Θέμελη – Διγαλάκη

Τμήμα Κλινικής Μικροβιολογίας «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης είναι η αναζήτηση των IgM αντισωμάτων έναντι *M. pneumoniae* σε παιδιά και ενήλικες με αναπνευστική λοίμωξη και των IgA-IgG αντισωμάτων έναντι *Chlamydothila pneumoniae* σε ενήλικες, κατά την διετία 2008-2009. Το υλικό αποτέλεσαν 912 οροί ασθενών με υποψία αναπνευστικής λοίμωξης από *M. pneumoniae*. Εξ' αυτών 420 οροί αφορούσαν ενήλικες που νοσηλεύτηκαν σε παθολογικές κλινικές και ΜΕΘ και 492 οροί ήταν από νοσηλευόμενα παιδιά. Επίσης εξετάστηκαν 215 οροί ενηλίκων ασθενών με υποψία αναπνευστικής λοίμωξης από *Chlamydothila pneumoniae*. Πρόσφατη λοίμωξη από *M. pneumoniae* διαγνώστηκε σε 91 παιδιά (18,5%) και σε 48 ενήλικες (11,8%). Εποχιακή κατανομή των λοιμώξεων από *M. pneumoniae* παρατηρήθηκε σε ποσοστό 45% των παιδιών και 35% των ενηλίκων κατά την άνοιξη. Πρόσφατη λοίμωξη από *C. pneumoniae* βρέθηκε σε 9 ασθενείς, με την ανίχνευση IgA αντισωμάτων. IgG αντισώματα έναντι των *C. pneumoniae* προσδιορίστηκαν σε 66 ασθενείς (30,7%). Δεν παρατηρήθηκε εποχιακή κατανομή των λοιμώξεων από *C. pneumoniae*. Το *M. pneumoniae* ήταν συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας αναπνευστικής λοίμωξης κυρίως στα παιδιά, με εποχιακή έξαρση την άνοιξη. Τα *C. pneumoniae* ευθύνονται για λοίμωξη του αναπνευστικού σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών. Τα υψηλά ποσοστά IgG οροθετικότητας υποδηλώνουν την ικανοποιητική ανοσοποίηση του ενήλικα πληθυσμού..

Λέξεις Ευρετηρίου

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydothila pneumoniae*. Αναπνευστική λοίμωξη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae* αποτελούν συνήθη αίτια λοιμώξεων ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού. Ως επί το πλείστον οι λοιμώξεις αυτές είναι ασυμπτωματικές ή ήπιες.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η «περιπατητική πνευμονία». Εν τούτοις έχουν αναφερθεί και σοβαρές λοιμώξεις, ακόμη και με θανατηφόρο εξέλιξη. Τα άτυπα αυτά παθογόνα, εμφανίζουν συχνά εξωπνευμονικές εκδηλώσεις. Και τα δύο μικρόβια έχουν εμπλακεί στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος καθώς και στις παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Ειδικότερα τα *C. pneumoniae* έχει ενοχοποιηθεί και για την εμπλοκή του στην αθηροσκλήρωση και στην σκλήρυνση κατά πλάκας.[1-3]

Και τα δύο μικρόβια αποτελούν συχνά αίτια πνευμονίας της κοινότητας. Η διάγνωση των λοιμώξεων από τα παθογόνα αυτά αίτια

διερευνώνται σε μικρό ποσοστό ασθενών, σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντιβιοτικά ή σε πνευμονίες που απαιτούν νοσηλεία.[4]

Η απομόνωση και των δύο μικροβίων παρουσιάζει δυσκολίες. Τα Χλαμυδοφιλα της πνευμονίας είναι υποχρεωτικώς ενδοκυττάριο μικρόβιο και πρέπει να καλλιεργηθεί μέσα σε ευκαρυωτικά κύτταρα-ξενιστές. Οι πιο ευαίσθητες κυτταρικές σειρές για την καλλιέργειά του είναι η HL (ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα) και η Hep-2 (καρκινικά κύτταρα λάρυγγα). Αυτές οι καλλιέργειες παραμένουν δύσκολες, χρονοβόρες και χαμηλής ευαισθησίας. Σε ό,τι αφορά την καλλιέργεια του Μυκοπλάσματος της πνευμονίας χρειάζονται εμπλουτισμένα θρεπτικά υλικά όπως το PPLO (pleuro-pneumonia-like organisms medium) και το MBGD (Methylene-Blue-Glucose Diphasic medium). Η απομόνωση του είναι επίπονη, ακριβή και χρονοβόρα αφού μπορεί να απαιτηθούν δύο

έως και πέντε εβδομάδες για τη δημιουργία ορατών αποικιών.[5-6]

Λόγω των προαναφερθέντων δυσκολιών στην απομόνωση των δύο μικροβίων, οι ορολογικές μέθοδοι εξακολουθούν να παραμένουν σημαντικές για τη διάγνωση των λοιμώξεων από *C. pneumoniae* και *M. pneumoniae*, αλλά και για επιδημιολογικούς σκοπούς. Τα πλεονεκτήματά τους σχετίζονται με την ευκολία λήψης, αποθήκευσης, αποστολής και εξέτασης του δείγματος και στην ύπαρξη έτοιμων αντιδραστηρίων στο εμπόριο.[5,7]

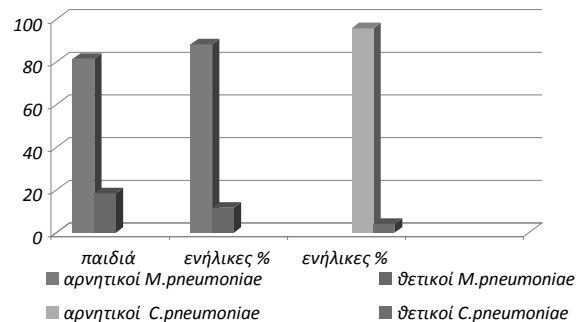
Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναζήτηση των IgM αντισωμάτων έναντι *M. pneumoniae* σε παιδιά και ενήλικες με αναπνευστική λοίμωξη και των IgA και IgG αντισωμάτων έναντι *Chlamydomphila pneumoniae* σε ενήλικες, κατά την διετία 2008-2009.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 1127 οροί ασθενών με υποψία αναπνευστικής λοίμωξης. Σε 912 ορούς ασθενών ελέγχθηκε η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *M. pneumoniae*. Εξ' αυτών 420 οροί αφορούσαν ενήλικες που νοσηλεύτηκαν σε παθολογικές κλινικές και ΜΕΘ και 492 οροί αφορούσαν νοσηλευόμενα παιδιά. Επίσης εξετάστηκαν 215 οροί ενηλίκων ασθενών με υποψία αναπνευστικής λοίμωξης από *Chlamydomphila pneumoniae*. Για την μέτρηση των IgM Abs έναντι του *M. pneumoniae* χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ανοσοχρωματογραφίας (Immunocard /Meridian, USA). Πρόκειται για ανοσοενζυμική δοκιμή σε μεμβράνη, για την εκτέλεση της οποίας δεν απαιτείται προηγουμένως διαχωρισμός των IgM ή απομάκρυνση των IgG αντισωμάτων, και αποτελεί μέθοδο ποιοτικού προσδιορισμού των ειδικών IgM αντισωμάτων έναντι του μυκοπλάσματος της πνευμονίας. Για την μέτρηση των ειδικών IgA και IgG Abs έναντι των *Chlamydomphila pneumoniae* χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του μικροανοσοφθορισμού MIF (Focus Diagnostics/ Cypress USA). Ως αντιγόνο χρησιμοποιήθηκαν κεκαθαμένα από λιποπολυσακχαρίτη στοιχειώδη σωμάτια του *C. pneumoniae* και στη μέθοδο συμπεριελήφθησαν θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ο μικροανοσοφθορισμός παραμένει μέχρι και σήμερα η μόνη προτεινόμενη ορολογική μέθοδος για την ανίχνευση λοίμωξης από *C. pneumoniae*.[8-9]

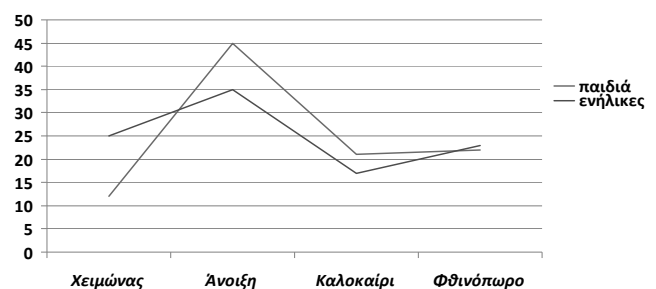
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πρόσφατη λοίμωξη από *M. pneumoniae* διαγνώστηκε σε 91 παιδιά (18,5%) και σε 48 ενήλικες (11,8%) (Εικόνα 1).



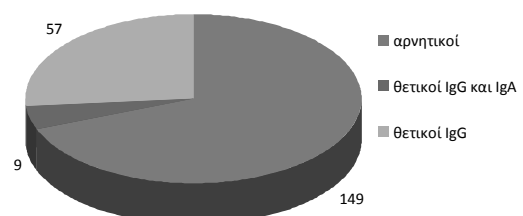
Εικόνα 1. Ποσοστά (%) ασθενών με αναπνευστική λοίμωξη από *C. pneumoniae* και *M.pneumoniae*

Εποχιακή κατανομή των λοιμώξεων από *M. pneumoniae*, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 45% των παιδιών και 35% των ενηλίκων κατά την άνοιξη (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Εποχιακή επίπτωση του Μυκοπλάσματος της πνευμονίας

Πρόσφατη λοίμωξη από *C. pneumoniae* βρέθηκε σε 9 ασθενείς, με την ανίχνευση IgA αντισωμάτων. IgG αντισώματα έναντι της *C. pneumoniae* προσδιορίστηκαν σε 66 ασθενείς (30,7%) (Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκε εποχιακή κατανομή των λοιμώξεων από *C. pneumoniae*.



Εικόνα 3. Αποτελέσματα ανίχνευσης αντισωμάτων για *Chlamydomphila pneumoniae*

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τις λοιμώξεις που προκαλεί το *M. pneumoniae*, το 20% είναι ασυμπτωματικές, το 75% εκδηλώνονται με ήπια συμπτωματολογία του αναπνευστικού (φαρυγγίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα) και μόνο ένα ποσοστό 3-10% αποτελεί αίτιο πνευμονίας.¹⁰ Ωστόσο, παγκοσμίως, το *M. pneumoniae*, ευθύνεται για 10-25% των πνευμονιών της κοινότητας και 40% των άτυπων πνευμονιών.^{3,11} Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται σε παιδιά άνω των 5 ετών και τους εφήβους, όπου ανέρχεται περίπου στο 25% και ελαττώνεται στο 10% στους νεαρούς ενήλικες. Από εκεί και μετά η συχνότητα ελαττώνεται κι άλλο, ενώ τείνει να αυξάνει η βαρύτητα της λοίμωξης.^{5,9} Και στη δική μας μελέτη, το *M. pneumoniae* ήταν συχνός αιτιολογικός παράγοντας αναπνευστικής λοίμωξης με υψηλότερη οροθετικότητα στα παιδιά. Αντιφατικά είναι τα στοιχεία από διάφορες μελέτες σε ό,τι αφορά την εποχική κατανομή των λοιμώξεων από *M. pneumoniae*. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά λοιμώξεων το χειμώνα¹¹, άλλες την άνοιξη¹² και μελέτες που δεν βρήκαν κάποια ιδιαίτερη εποχική κατανομή κατά τη διάρκεια του έτους⁵. Στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε εποχική έξαρση την άνοιξη τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Οροεπιδημιολογικές μελέτες αποδίδουν κύριο ρόλο στο *C. pneumoniae* στην αιτιολογία της πνευμονίας. Αναφέρουν ότι το 6-20% περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας (community-acquired pneumonia, CAP) και 5% λοιμώξεων της άνω αναπνευστικής οδού οφείλονται σε *C. pneumoniae*. Τα ποσοστά οροθετικότητας αυξάνουν γρήγορα στην προσχολική ηλικία και φτάνουν στο 35-45% μετά την εφηβεία. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, ο επιπολασμός του *C. pneumoniae* αυξάνει ακόμα περισσότερο. Μετά την ηλικία των 65 ετών, η οροθετικότητα ξεπερνά το 70%. Μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού θα νοσήσει από Χλαμυδοφιλα, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της ζωής του.^{5, 9} Τα ποσοστά οροθετικότητας IgA είναι ελάχιστα χαμηλότερα (περίπου 60-70%) από ότι τα IgG.⁴ Έχει προταθεί ότι τα IgA αντισώματα μπορεί να αποτελούν δείκτες εμμένουσας και χρόνιας λοίμωξης, χωρίς όμως ακόμη να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.^{3, 13-14}

Στη μελέτη μας, τα *Chlamydothila pneumoniae* ευθύνονται για πρόσφατη αναπνευστική λοίμωξη μικρού αριθμού ασθενών που μελετήθηκαν, ενώ τα υψηλά ποσοστά οροθετικότητας (30,7%)

συμβαδίζουν με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, που αποδίδονται σε πολλαπλή έκθεση στα χλαμυδόφιλα της πνευμονίας κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Επίσης πιθανόν να υπάρχουν διασταυρούμενες αντιδράσεις αντισωμάτων κατά μικροοργανισμών που φέρουν ομοιότητες με τα *C. pneumoniae*, όπως π.χ. *Simkania negevensis* and *Parachlamydia acanthamoebae* που να οδηγούν σε ψευδώς θετική ορολογική αντίδραση.⁴ Υπογραμμίζεται έτσι η αναγκαιότητα λήψης δύο δειγμάτων από τον ασθενή, σε διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων για να διαγνωστεί η οξεία λοίμωξη κατά την οποία πραγματοποιείται τετραπλασιασμός του τίτλου αντισωμάτων στη φάση της ανάρρωσης.

Επιδημιολογικές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των λοιμώξεων αναπνευστικού από *M. pneumoniae* και *C. pneumoniae*. Το *M. pneumoniae* αποτελεί συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα αναπνευστικής λοίμωξης στα παιδιά σε σχέση με το *C. pneumoniae*. Ωστόσο, μετά την ηλικία των 20 περίπου ετών, η οροθετικότητά του αυξάνεται με χαμηλότερους ρυθμούς σε σχέση με το *C. pneumoniae*, του οποίου ο επιπολασμός παραμένει μεγαλύτερος σε όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής.¹⁵ Σύμφωνα με τη μελέτη μας, εποχική έξαρση των λοιμώξεων από *M. pneumoniae* παρατηρείται την άνοιξη σε αντίθεση με το *C. pneumoniae* του οποίου οι λοιμώξεις δεν εμφανίζουν εποχική κατανομή.

Η καθυστερημένη αύξηση των IgG αντισωμάτων, η παρουσία IgG αντισωμάτων για πολύ καιρό μετά τη λοίμωξη και η απουσία εμφάνισης IgM αντισωμάτων στους ενήλικες σε κάποιες περιπτώσεις πρωτογενούς ή δευτερογενούς λοίμωξης θέτουν περιορισμούς στη χρήση των ορολογικών μεθόδων ως μοναδικό μέσο διάγνωσης λοιμώξεων από *M. pneumoniae* και *C. pneumoniae*.

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι, η συμβολή των ορολογικών εξετάσεων στην διάγνωση των αναπνευστικών λοιμώξεων από *Μυκόπλασμα* της πνευμονίας και *Χλαμυδόφιλα* της πνευμονίας είναι σημαντική διότι σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τον ακτινολογικό έλεγχο βοηθούν στην αιτιολογική θεραπεία και επιδημιολογική διερεύνηση.

SUMMARY

Evaluation of *M.pneumoniae* and *C. pneumoniae*-specific antibodies in patients with respiratory tract infection. *M.pneumoniae* IgM antibody levels were studied in adults and children with respiratory tract infection and *C. pneumoniae* IgA-IgG antibody levels were studied in adults during the two-year period 2008-2009. 912 serum specimens were collected from patients with suspicion of *M.pneumoniae* respiratory tract infection: 420 serum samples belonged to adults hospitalized in internal medicine clinics and ICU, whereas 492 serum samples were pediatric clinical specimens. 215 serum specimens were collected from patients with suspicion of *C. pneumoniae* respiratory tract infection too. Recent *M.pneumoniae* infection was detected in 91 children (18.5%) and 48 adults (11.8%). *M.pneumoniae* infection frequency was higher in spring in both children (45%) and adults (35%). Recent *C. pneumoniae* infection was found in 9 patients who tested positive for IgA antibodies. *C. pneumoniae* IgG antibodies were detected in 66 patients (30.7%). No seasonal variation was observed in *C. pneumoniae* infections. *M. pneumoniae* was a common cause of respiratory tract infections especially in children with higher infection rates in spring. Recent *C. pneumoniae* infection was detected in few patients. High background of IgG antibody prevalence is indicative of repeated past exposure to the organism. Key words : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* , respiratory tract infection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect. 2006 May; 12 Suppl 3:12-24.
2. Youn et al. Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. BMC Pediatrics 2010, 10:48.
3. Falck G, Gnarp J et al. Comparison of individuals with and without specific IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae*-Respiratory Morbidity and the Metabolic Syndrome. Chest 2002 Nov; 122(5): 1587-1593.
4. Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays; Clin Diagn Lab Immunol. 2000 September; 7(5): 734-738.
5. Μανίκα Κ, Γαβριηλάκη Ε, Χατζηδημητρίου Δ και συν. Ο ρόλος των «άτυπων» παθογόνων μικροοργανισμών στην πνευμονία της κοινότητας. Δελ Ελ Μικ Ετ 2010; 55:15-36.
6. Ginevra C, Barranger C, Ros A, et al. Development and evaluation of Chlamylege, a new commercial test allowing simultaneous detection and identification of *Legionella*, *Chlamydomphila pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae* in clinical respiratory specimens by multiplex PCR; J Clin Microbiol. 2005 July; 43(7): 3247-3254.
7. Hammerschlag MR. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children: epidemiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Pulmonol. 2003 Nov; 36(5): 384-90.
8. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis. 2001; 33(4): 492-503.
9. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. *Chlamydomphila pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2009 Jan; 15(1):29-35.
10. Σαμαντάς Κ, Γιαννάκη Μ, Κοντογιάννη Β, et al. Εκτίμηση ταχείας τεχνικής προσδιορισμού IgM ειδικών αντισωμάτων έναντι του μυκοπλάσματος της πνευμονίας. Εφαρμ Κλιν Μικροβ και Εργ Διαγν 2007; Περίοδος Β', 12(4): 224-228.
11. Sidal M, Kilic A et al. Frequency of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. J Trop Pediatr. 2007 Aug; 53(4):225-31. Epub 2007 May 21.
12. Lieberman D, Porath A. Seasonal variation in community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 1997 Oct; 10(10):2432-3.
13. de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, et al. Serologic diagnosis of chlamydial and *Mycoplasma pneumoniae* infections. Ann Biol Clin (Paris). 2006 Sep-Oct; 64(5):409-19.
14. Paldanius M et al. Measurement of *Chlamydia pneumoniae*-Specific immunoglobulin A (IgA) antibodies by the microimmunofluorescence (MIF) method: comparison of seven fluorescein-labeled anti-human IgA conjugates in an in-house MIF test using one commercial MIF and one enzyme immunoassay kit. Clin Diagn Lab Immunol. 2003 Jan; 10(1):8-12.
15. Κανσουζίδου Α, Καραμπαξόγλου Δ, Χαϊδούλη Ε, et al. Συχνότητα ανεύρεσης των IgG αντισωμάτων έναντι του *Chlamydia pneumoniae* σε υγιή άτομα. Εφαρμ Κλιν Μικροβ και Εργ Διαγν 2007; Περίοδος Β', 11(3): 176-183.

2. Η Βαρύτητα Διαφόρων Γλυκαιμικών Δεικτών Νοσηλείας στην Λειτουργική Έκβαση του ΑΕΕ των Διαβητικών Ασθενών

Β. Δραγουμάνος¹, Δ. Αθανασόπουλος², Ε. Φουστέρης¹, Δ. Αναστασόπουλος², Π. Φουρλεμάδης², Β. Βαζιντάρης², Γ. Γιαννικόπουλος¹, Α. Μελιδώνης¹.

1. Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ

2. Τμήμα Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διαβήτης αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Συγκεκριμένα διπλασιάζει τον κίνδυνο και επιδεινώνει την επιβίωση των ασθενών μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ. Η υπεργλυκαιμία είναι συνήθης στην αρχική φάση του ΑΕΕ και σχετίζεται με την αρνητική νευρολογική έκβαση και την αυξημένη θνησιμότητα. Μελετήθηκαν 212 διαβητικοί ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ για ένα έτος. Η νευρολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS. Ο σημαντικότερος δείκτης πρόγνωσης κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο ήταν ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη (OR=0,93 95% CI: 0,89-0,98, p=0,005), στους 3 μήνες η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (OR =2,72, 95% CI: 1,27-5,83, p=0,01) και ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη (OR=0,91 95% CI: 0,86-0,96, p=0,001), στους 6 μήνες ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη (OR=1,08 95% CI: 1,01-1,15, p=0,012) και το σάκχαρο εισαγωγής (OR=1,01 95% CI: 1,00-1,03, p=0,039), στους 12 μήνες το σάκχαρο εισαγωγής (OR=1,01 95% CI: 1,00-1,03, p=0,018) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (OR=1,76 95% CI: 1,06-2,91, p=0,027). Η υπεργλυκαιμία όπως αυτή χαρακτηρίζεται από το APG (σάκχαρο εισαγωγής) και τη HbA1C (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) και ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη επιδεινώνουν την νευρολογική έκβαση του ΑΕΕ στους διαβητικούς ασθενείς. Κάθε δείκτης γλυκαιμίας αντιστοιχεί σε έναν σημαντικό πρόγνωστικό παράγοντα της λειτουργικής έκβασης σε διαφορετικό χρονικό διάστημα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Γλυκαιμικοί δείκτες, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαβητικοί ασθενείς, πρόγνωση
Glycemic indices, ischemic stroke, diabetic patients, prognosis.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) συνιστά την συχνότερη αιτία ανικανότητας και θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες και αποτελεί την πλέον συχνή, σοβαρή νευρολογική βλάβη, μετά τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Επίσης αποτελεί την τρίτη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως και τη δεύτερη στις ηλικίες άνω των 65 ετών, ενώ είναι ο πιο διαδεδομένος παράγοντας πρόκλησης νευρολογικών δυσλειτουργιών και ο δεύτερος παράγοντας εμφάνισης άνοιας.

Στους τρεις πρώτους μήνες μετά την εμφάνιση του επεισοδίου, η θνησιμότητα αγγίζει το ένα τέταρτο των συνολικών περιστατικών, ενώ για τις ηλικίες άνω των 85 ετών φτάνει μέχρι το 40%. Από τους επιζώντες το 25%-50% αποκτά αναπηρίες ή είναι εξαρτημένο, το 50% είναι ανίκανο να περπατήσει, ισάριθμο ποσοστό παραμένει σε αφασία, ενώ το 30% υποφέρει από κατάθλιψη.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

καταγράφονται ετησίως 700000 νέα περιστατικά από τα οποία τα 158000 καταλήγουν σε θάνατο, ενώ πλήρης αποκατάσταση παρατηρείται μόνο στο 10% των περιπτώσεων[1]. Η συχνότητά τους στην Ελλάδα ξεπερνά τα 250 επεισόδια ανά 100.000 άτομα το χρόνο αντιστοιχώντας σε 25.000-30.000 νέες περιπτώσεις ετησίως.

Σακχαρώδης Διαβήτης και ΑΕΕ

Ορισμένες μελέτες χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου του ΑΕΕ[2]. Ενώ το παραπάνω ενισχύεται επίσης με προηγούμενες Ευρωπαϊκές, Αμερικάνικες και Αυστραλιανές μελέτες οι οποίες δεν έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ φυσιολογικών τιμών σακχάρου αίματος και επίπτωσης του ΑΕΕ[3], κάποιες άλλες μελέτες είναι αντίθετες με αυτήν την άποψη[4].

Ωστόσο ο σακχαρώδης διαβήτης διπλασιάζει τον

κίνδυνο εγκεφαλικού συμβάμαντος και χειροτερεύει την πρόγνωση των ασθενών[5]. Άλλη μελέτη αναφέρει ότι 3 μήνες μετά από το εγκεφαλικό επεισόδιο, τα δύο τρίτα των ασθενών χωρίς διαγνωσμένο διαβήτη έχουν διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης[6]. Μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια του ΑΕΕ ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε μή διαβητικούς ασθενείς, παρατηρείται συχνά και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας.

Η υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος > 6.1mmol/L ή 121 mg/dL) είναι συνήθης στην αρχική φάση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ακόμη και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Το παραπάνω επισημαίνεται στα 2/3 όλων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και περίπου στις μισές περιπτώσεις όλων των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων[7]. Πρόσφατες μεταanalύσεις επιβεβαιώνουν τη σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης ως προγνωστικό δείκτη της έκβασης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά η αντιπαράθεση συνεχίζεται ως προς το εάν η επίδραση είναι ανεξάρτητη από την προϋπάρχουσα διάγνωση του διαβήτη.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει και να συγκρίνει διάφορους γλυκαιμικούς δείκτες εισαγωγής και νοσηλείας όπως: το σάκχαρο εισαγωγής (APG), το μέσο σάκχαρο νηστείας (FPG), το μέσο μεταγευματικό σάκχαρο (PPG), τη γλυκαιμική αιχμή (GS), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και τον χρόνο διάρκειας του διαβήτη (TOKD), στην λειτουργική έκβαση των διαβητικών ασθενών, κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, καθώς 3, 6 και 12 μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αυτή η μονοκεντρική, προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Γ.Ν.Π. 'Τζάνειο', ένα νοσοκομείο 480 κρεβατιών με 32.000 εισαγωγές ετησίως. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 212 από 1552 συνολικά ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν ΑΕΕ μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Σεπτεμβρίου 2009. Τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς σε κώμα, οι ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ, με όγκους, ή άλλες καταστάσεις που μιμούνταν το ισχαιμικό ΑΕΕ ή το Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ), αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς λήφθηκε λεπτομερές ατομικό αναμνηστικό και πραγματοποιήθηκαν γενικές εξετάσεις αίματος, βιοχημικοί δείκτες (χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL κ.α.), σάκχαρο εισαγωγής, μέσο σάκχαρο νηστείας, μεταγευματικό σάκχαρο, μέση αιχμή σακχάρου, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, χρόνοι πήξεως, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, Doppler αγγείων τραχήλου, υπέρηχος καρδιάς, υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου και σε επιλεγμένους ασθενείς οσφυονωτιαία παρακέ-

ντηση. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος που ήταν υψηλότερα από 6.1 mmol/L (121 mg/dL) αντιμετωπίστηκαν ως υπεργλυκαιμία.

Το ΑΕΕ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO): γρήγορα αναπτυσσόμενα κλινικά συμπτώματα ή σημεία εστιακής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας, αγγειακής αιτιολογίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Η διάγνωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθιερώθηκε μετά από λεπτομερή νευρολογική εξέταση και επιβεβαιώθηκε από την υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου. Η καταγραφή και αξιολόγηση του ΑΕΕ κατά την εισαγωγή, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στους 3, 6 και 12 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο, έγινε χρησιμοποιώντας την κλίμακα NIHSS[8]. Βελτίωση της λειτουργικής έκβασης θεωρήθηκε μείωση της NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες[9].

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή ηθών, και λήφθηκε η συγκατάθεση από τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους όταν οι πρώτοι δεν είχαν τη δυνατότητα επικοινωνίας, λόγω της βαρύτητας της κατάστασής τους.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Ο έλεγχος των συγκρίσεων των συνεχών μεταβλητών έγινε με το t-test. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τη νευρολογική βελτίωση βάσει της νευρολογικής κλίμακας NIHSS κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στους 3, 6 και 12 μήνες, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\leq 5\%$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 17.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 212 διαβητικοί ασθενείς [80 (37,7%) άρρενες και 132 (62,3%) θήλεα], 74,9±6 (TA) ετών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο παρατηρήθηκε νευρολογική βελτίωση, σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS, σε 32 (15,1%) άρρενες and 44 (20,8%) θήλεα [συνολικά 76 (35,8%)], 3 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο σε 48 (22,6%) άρρενες και 56 (26,4%) θήλεα [συνολικά 104 (49,1%)], 6 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο σε 72 (34%) άρρενες και 76 (35,8%) θήλεα [συνολικά 148 (69,8%)] και 12 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο σε 72 (34%) άρρενες and 80 (37,7%) θήλεα [συνολικά 152 (71,7%)].

Στατιστικά χαμηλότερες τιμές μέσου σακχάρου νηστείας (Βελτίωση: 103,7 ± 17,5 / Μη βελτίωση: 133,2 ± 29,3, $p<0,001$), μέσου μεταγευματικού σακχάρου (Βελτίωση: 184,2 ± 10,1 / Μη βελτίωση: 236,7 ± 38,3, $p<0,001$), γλυκαιμικής αιχμής (Βελτίωση: 80,4 ± 12 / Μη βελτίωση: 103,5 ± 21,2, $p<0,001$) και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Βελτίωση: 8,9 ± 1,3 / Μη βελτίωση: 7,3 ± 0,7, $p<0,001$) παρουσίασαν οι ασθενείς οι οποίοι

παρουσίασαν νευρολογική βελτίωση, σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS, κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

Τρείς μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ, επίσης στατιστικά χαμηλότερες τιμές μέσου σακχάρου νηστείας (Βελτίωση: $107,5 \pm 19,6$ / Μη βελτίωση: $137,1 \pm 29,9$, $p < 0,001$), μέσου μεταγευματικού σακχάρου (Βελτίωση: $188,4 \pm 16,4$ / Μη βελτίωση: $246,3 \pm 35,5$, $p < 0,001$), γλυκαιμικής αιχμής (Βελτίωση: $80,8 \pm 11,8$ / Μη βελτίωση: $109,1 \pm 19,6$, $p < 0,001$) και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Βελτίωση: $7,5 \pm 0,7$ / Μη βελτίωση: $9,1 \pm 1,4$, $p < 0,001$) παρουσίασαν οι ασθενείς με νευρολογική βελτίωση.

Ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη (Βελτίωση: $8,7 \pm 6,4$ / Μη βελτίωση: $12,6 \pm 9,7$, $p = 0,004$), το μέσο σάκχαρο νηστείας (Βελτίωση: $115,7 \pm 29,4$ / Μη βελτίωση: $138,6 \pm 22,1$, $p < 0,001$) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Βελτίωση: $7,9 \pm 1,1$ / Μη βελτίωση: $9,2 \pm 1,5$, $p < 0,001$) σχετίστηκαν με την έκβαση των ασθενών, 6 μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ.

Δώδεκα μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ (Πίνακας 1, Εικόνα 1), στατιστικά σημαντικές διαφορές στους διαβητικούς ασθενείς τους οποίους βελτιώθηκαν νευρολογικά, παρουσιάστηκαν στον χρόνο διάρκειας του διαβήτη (Βελτίωση: $9,2 \pm 6,3$ / Μη βελτίωση: $12,3 \pm 9,8$, $p = 0,024$), στο μέσο σάκχαρο νηστείας (Βελτίωση: $117,2 \pm 30,4$ / Μη βελτίωση: $136,4 \pm 21,1$, $p < 0,001$) και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Βελτίωση: $8 \pm 1,1$ / Μη βελτίωση: $9,2 \pm 1,5$, $p < 0,001$).

Ο σημαντικότερος δείκτης πρόγνωσης κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο ήταν ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη ($OR = 0,93$ 95% CI: 0,89-0,98, $p = 0,005$) ενώ το σάκχαρο εισαγωγής, το μέσο σάκχαρο νηστείας, το μέσο μεταγευματικό σάκχαρο, η γλυκαιμική αιχμή και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν σχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με την λειτουργική έκβαση των διαβητικών ασθενών.

Τρείς μήνες μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ, οι στατιστικώς σημαντικοί δείκτες πρόγνωσης της λειτουργικής έκβασης των ασθενών ήταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($OR = 2,72$, 95% CI: 1,27-5,83, $p = 0,01$) και ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη ($OR = 0,91$ 95% CI: 0,86-0,96, $p = 0,001$).

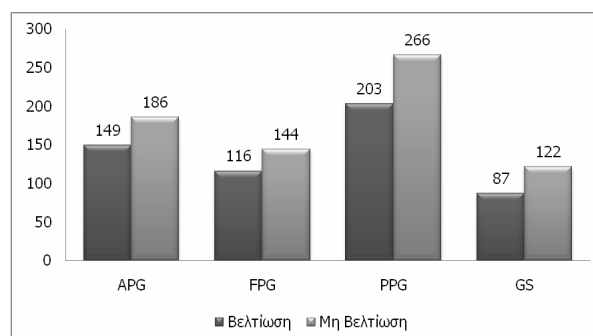
Ο υψηλός χρόνος διάρκειας του διαβήτη ήταν στατιστικά σημαντικός δείκτης επιβάρυνσης της νευρολογικής έκβασης του ΑΕΕ των διαβητικών ασθενών, 6 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο ($OR = 1,08$ 95% CI: 1,01-1,15, $p = 0,012$). Το σάκχαρο εισαγωγής ($OR = 1,01$ 95% CI: 1,00-1,03, $p = 0,039$) ήταν επίσης σημαντικός δείκτης πρόβλεψης τους 6 μήνες.

Δώδεκα μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ, το σάκχαρο εισαγωγής ($OR = 1,01$ 95% CI: 1,00-1,03, $p = 0,018$) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($OR = 1,76$ 95% CI: 1,06-2,91, $p = 0,027$) κατάφεραν να προβλέψουν την έκβαση των διαβητικών ασθενών.

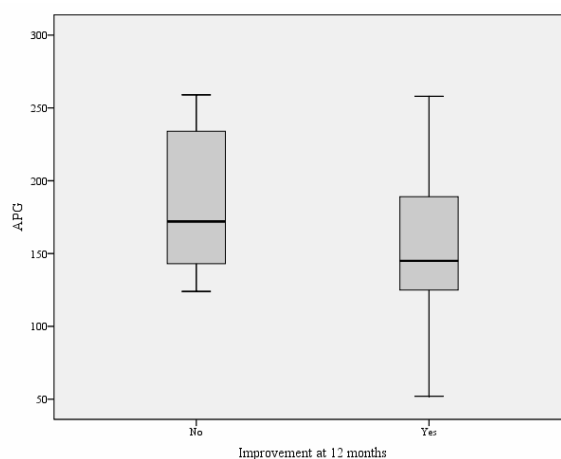
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Πίνακας 1. – Γλυκαιμικοί δείκτες νοσηλείας και διάρκεια διαβήτη σε σχέση με την νευρολογική έκβαση 12 μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ. [Σάκχαρο εισαγωγής (APG), μέσο σάκχαρο νηστείας (FPG), μέσο μεταγευματικό σάκχαρο (PPG), γλυκαιμική αιχμή (GS), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), χρόνος διάρκειας του διαβήτη (TOKD)].

	Βελτίωση (n=152)		Μη Βελτίωση (n=60)		p
	ΜΟ	ΤΑ	ΜΟ	ΤΑ	
APG	148,5	46,2	180,7	46,8	0,217
FPG	117,2	30,4	136,4	21,1	<0,001
PPG	204,1	35	252,8	29,9	0,196
GS	80,4	86,9	116,3	17,9	0,109
HbA1c	8,02	1,16	9,21	1,55	<0,001
TOKD	9,2	6,3	12,3	9,8	0,024



Εικόνα 1. – Ομαδοποιημένο ραβδόγραμμα γλυκαιμικών δεικτών νοσηλείας και διάρκεια διαβήτη σε σχέση με την νευρολογική έκβαση 12 μήνες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ. [Σάκχαρο εισαγωγής (APG), μέσο σάκχαρο νηστείας (FPG), μέσο μεταγευματικό σάκχαρο (PPG), γλυκαιμική αιχμή (GS), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), χρόνος διάρκειας του διαβήτη (TOKD)].



Εικόνα 2. – Ομαδοποιημένο θηκόγραμμα τιμών σακχάρου εισαγωγής σε σχέση με την λειτουργική έκβαση 12 μήνες μετά το ΑΕΕ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπεργλυκαιμία εισαγωγής και νοσηλείας, καθώς και ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη, χειροτερεύουν την λειτουργική έκβαση των διαβητικών ασθενών μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ. Κάθε γλυκαιμικός δείκτης αντιστοιχεί σε στατιστικά σημαντικό παράγοντα πρόγνωσης της έκβασης, σε διαφορετική χρονική περίοδο. Ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την έκβαση των διαβητικών ασθενών από το εξιτήριο από το νοσοκομείο μέχρι τον έκτο μήνα μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ, αν συνυπολογισθεί η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το σάκχαρο εισαγωγής στον τρίτο και έκτο μήνα αντιστοίχως. Το σάκχαρο εισαγωγής μαζί με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μπορούν να προβλέψουν στατιστικά σημαντικά την έκβαση των διαβητικών ασθενών, ένα χρόνο μετά το αρχικό ΑΕΕ.

Οι διάφορες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη όπως η διαβητική νεφροπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι στενά συνυφασμένες τόσο με τη διάρκεια όσο και τη ρύθμισή του. Η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Στην παρούσα μελέτη, η βραχυχρόνια πρόγνωση του ισχαιμικού ΑΕΕ σχετίζεται με τον χρόνο διάρκειας του διαβήτη.

Οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι βελτιώθηκαν νευρολογικά κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, 3, 6 και 12 μήνες μετά το ΑΕΕ, δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του σακχάρου εισαγωγής με τους ασθενείς τους οποίους δεν βελτιώθηκαν. Το σάκχαρο εισαγωγής φαίνεται ότι δεν μπορεί να προβλέψει ως ανεξάρτητος παράγοντας την λειτουργική έκβαση των διαβητικών ασθενών που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ.

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, τόσο στην πρώτη όσο και στην όψιμη περίοδο η

γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σχετίζεται με την νευρολογική βελτίωση των ασθενών. Η συνολική καλή γλυκαιμική ρύθμιση φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει την λειτουργική έκβαση σε διαβητικούς ασθενείς αν συνυπολογιστεί ο χρόνος διάρκειας του διαβήτη και το σάκχαρο εισαγωγής στο τρίτο και δωδέκατο μήνα μετά το ΑΕΕ.

Σε αποτελέσματα άλλης μελέτης, η οποία αφορούσε 10886 μη διαβητικούς ασθενείς, αναφέρεται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στον κίνδυνο ΑΕΕ. Όμως για κάθε αύξηση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κατά ένα τέταρτο άνω του φυσιολογικού αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος για ΑΕΕ[10].

Αναφέρεται ότι οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης άνω του 6% έχουν σχετιστεί με στατιστικώς σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο και ΑΕΕ σε μη διαβητικούς ασθενείς. Σε αυτά τα στοιχεία συμφωνεί και άλλη έρευνα η οποία αναφέρει ότι δεν φαίνεται να σχετίζεται η επιπλοκή ισχαιμικού ΑΕΕ με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στο γενικό πληθυσμό. Όταν όμως υπάρξει μία ήπια αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης άνω του 6%, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ[11].

Οι στενή συσχέτιση όλων των γλυκαιμικών δεικτών, μπορεί να εξηγήσει μερικώς τη βαρύτητα της προγνωστικής τους ικανότητας σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι δύσκολο να αναζητηθεί ένας μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης, όσον αφορά την μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Πολυκεντρικές μελέτες σε μεγαλύτερο πληθυσμό και διάρκεια ίσως καταλήξουν σε σημαντικότερα αποτελέσματα.

SUMMARY

Diabetes is well recognized as a major risk factor for the development of stroke. It doubles the risk of ischemic stroke (IS) and worsens survival of patients with acute stroke. The study population consisted of 212 diabetic patients that suffered IS for one year period time. Neurological examination was developed according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Improvement of neurological outcome was considered a modification of equal or less than 4 points in NIHSS. At discharge diabetes duration (OR=0.93 95% CI: 0.89-0.98, p=0.005) was significant predictor of outcome, at 3 months significant prediction of outcome was made by diabetes duration (OR=0.91 95% CI: 0.86-0.96, p=0.001) and HbA1c (OR =2.72, 95% CI: 1.27-5.83, p=0.01), at 6th month significant predictors of aggravation were diabetes duration (OR=1.08 95% CI: 1.01-1.15, p=0.012) and APG (OR=1.01 95% CI: 1.00-1.03, p=0.039), at 12th month APG (OR=1.01 95% CI: 1.00-1.03, p=0.018) and HbA1c (OR=1.76 95% CI: 1.06-2.91, p=0.027) predicted significantly the outcome. Hyperglycemia worsens the neurological outcome of IS in diabetic patients. Each glycemic index corresponds to a significant predicting factor in different time period..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
2. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28:355-359.
3. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, et al. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-causes mortality and coronary heart disease risk. *Aust NZ J Med*. 2000;30:41- 47.
4. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement of healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-82.
5. Gray CS, Scott JF, French JM, et al. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33:71-7.
6. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005; 165:227-33.
7. Klijn CMJ, Hankey GJ, et al. Management of acute ischemic stroke: new guidelines from American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet* 2003;2:698-701.
8. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53:126-31.
9. John R. Sims, Guy Rordorf, Eric E. Smith, et al. Arterial Occlusion Revealed by CT Angiography Predicts NIH Stroke Score and Acute Outcomes after IV tPA Treatment. *American Journal of Neuroradiology* February 2005;26:246-251.
10. Selvin E, Coresh J, Shahar E, et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Neurol*. 2005;4
11. Sunaga K, Miura K, Naruse Y, et al. Glycated hemoglobin and risk of stroke, ischemic and hemorrhagic, in Japanese men and women. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(3):310 6.

3. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του EGFR και VEGF στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και η συσχέτισή τους με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά.

Ε. Σκαφίδα¹, Χ. Γλαβά¹, Ε. Μούστου¹, Ξ. Γραμματόγλου¹, Κ. Μανωλουδάκη¹, Δ. Ζήσης², Θ. Βασιλακάκη¹.

¹ Παθολογοανατομικό εργαστήριο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

² Γαστρεντερολογική κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι υπεύθυνος για το 10% των θανάτων κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ανοσοϊστοχημική έκφραση του VEGF και του EGFR στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και η συσχέτισή τους με διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

Υλικό και μέθοδος: Το υλικό μας αποτέλεσαν 90 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου από παρασκευάσματα κολεκτομής. Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4μm από κύβους παραφίνης στις οποίες έγιναν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για τους δείκτες EGFR και VEGF. Πληροφορίες που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος και την τοπογραφία του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης (grade), τη διηθητική ανάπτυξη, την παρουσία νέκρωσης, τη φλεγμονώδη αντίδραση, τη διήθηση αγγειακών χώρων και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων καταγράφησαν από όλους τους ασθενείς.

Όλες οι περιπτώσεις ταξινομήθηκαν ανάλογα με την έκφραση των EGFR και VEGF σε δύο κατηγορίες που αντιστοιχούσαν στο ποσοστό των θετικώς χρωσθέντων νεοπλασματικών κυττάρων: χαμηλή ($\leq 25\%$) και υψηλή ($>25\%$).

Η ένταση των χρώσεων αξιολογήθηκε ως ακολούθως: ασθενής, μέτρια και έντονη.

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των δεικτών συσχετίσθηκε στατιστικά με όλες τις ανωτέρω παραμέτρους.

Αποτελέσματα: Το EGFR (μεμβρανική χρώση) ήταν θετικό σε 42 από τις 90 περιπτώσεις που εξετάστηκαν (47%). Το VEGF (κυτταροπλασματική χρώση) ήταν θετικό σε 81 περιπτώσεις (90%). Η ένταση των χρώσεων και για τους δύο δείκτες ήταν μέτρια έως έντονη. Όλες οι περιπτώσεις των θετικών στο VEGF καρκινωμάτων είχαν υψηλή έκφραση ($>25\%$) και από την ομάδα των θετικών στο EGFR περιστατικών υψηλή έκφραση ($>25\%$) παρατηρήθηκε σε 33 περιπτώσεις.

Δέν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της έκφρασης των δεικτών EGFR και VEGF με όλες τις ανωτέρω παραμέτρους ($p > 0.05$).

Συμπέρασμα: Οι δείκτες EGFR και VEGF δεν φαίνεται να αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου.

Λέξεις-κλειδιά: EGFR, VEGF, αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, ανοσοϊστοχημεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι υπεύθυνος για το 10% των θανάτων κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Αποτελεί τη μεγαλύτερη ομάδα καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος στο Δυτικό κόσμο, είναι η δεύτερη αιτία θανάτου για τους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και η τρίτη στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Ως σήμερα, σε διάφορες μελέτες

έχει χρησιμοποιηθεί πληθώρα δεικτών στην προσπάθεια να προβλέψουν τη βιολογική συμπεριφορά και να καθορίσουν τους όγκους που ανθίστανται στους διάφορους θεραπευτικούς χειρισμούς.[1,2]

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ανοσοϊστοχημική έκφραση του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντος ανάπτυξης (EGFR) και

του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντος ανάπτυξης (VEGF) στα αδενοκαρκινώματα και η συσχέτιση τους με διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό μας αποτέλεσαν 90 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου από παρασκευάσματα κολεκτομής που εξετάστηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά τη χρονική περίοδο 2000-2005.

Πληροφορίες που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος και την τοπογραφία του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης (grade), τη διηθητική ανάπτυξη, την παρουσία νέκρωσης, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την διήθηση αγγειακών χώρων και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων καταγράφησαν από όλους τους ασθενείς.

Τα περιστατικά αφορούσαν 54 άνδρες και 36 γυναίκες ηλικίας από 41 έως 83 ετών. Η μέγιστη διάμετρος του όγκου ήταν από 2 έως 11 εκ. Σε 12 περιπτώσεις ήταν ανωτέρας, 74 μετρίας και 4 χαμηλής διαφοροποίησης.

Ο όγκος παρουσίαζε εστίες νεκρώσεως σε 21 περιπτώσεις, σε 85 συνοδευόταν από φλεγμονώδεις διηθήσεις και σε 27 περιπτώσεις υπήρχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Όσον αφορά την τοπογραφία του όγκου 22 περιπτώσεις εντοπίζονταν στο τυφλό, σε 2 στο ανιόν, σε 7 στο εγκάρσιο, σε 3 στο κατίον, σε 33 στο σιγμοειδές και 23 στο ορθό.

Το νεόπλασμα επεκτεινόταν και διηθούσε τον περιτολικό λιπώδη ιστό σε 51 περιπτώσεις, όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος σε 23, τον μυϊκό χιτώνα σε 10 περιπτώσεις και σε 6 περιπτώσεις έφθανε στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

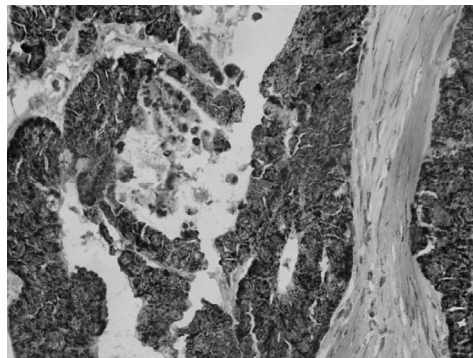
Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4 μm. από κύβους παραφίνης που περιέκλειαν ικανή ποσότητα νεοπλασματικής μάζας. Οι αντιοροί που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: α) Mouse anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Clone:H11 της Dako σε φιαλίδιο του 1ml και αραιώση 1:80. Β) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Ab3, Clone:IH 121 της Neomarkers σε φιαλίδιο του 1ml και αραιώση 1:50.

Για την εκτίμηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του κάθε δείκτη αξιολογήθηκε η εκατοστιαία αναλογία των θετικών χρωσθέντων νεοπλασματικών κυττάρων κάθε περίπτωσης. Για την εξαγωγή του εκατοστιαίου ποσοστού μετρήθηκαν

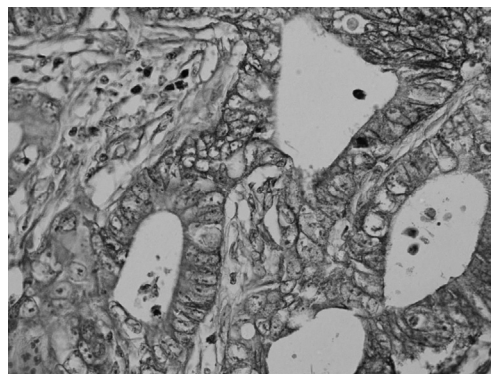
σε κάθε περίπτωση 1000 κακοήγη κύτταρα σε τυχαία οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης και οι περιπτώσεις μας ταξινομήθηκαν ανάλογα με την έκφραση των EGFR και VEGF σε δύο κατηγορίες που αντιστοιχούσαν στο ποσοστό των θετικά χρωσθέντων νεοπλασματικών κυττάρων: χαμηλή ($\leq 25\%$) και υψηλή ($\geq 25\%$). Η ένταση των χρώσεων αξιολογήθηκε ως ακολούθως: ασθενής, μέτρια και έντονη. Ακολούθως η ανοσοϊστοχημική έκφραση των ανωτέρω δεικτών συσχετίστηκε με τις ακόλουθες παραμέτρους: φύλο, ηλικία, τοπογραφία, μέγεθος του όγκου, παρουσία νέκρωσης, φλεγμονώδης αντίδραση, διήθηση αγγειακών χώρων, διηθητική ανάπτυξη, ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και βαθμό διαφοροποίησης. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήθηκε το test ανεξαρτησίας χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των χρώσεων ήταν πολύ ικανοποιητικά. Το EGFR ήταν θετικό σε 42 από τις 90 περιπτώσεις που εξετάστηκαν (47%). Η ένταση της χρώσης ήταν από μέτρια έως έντονη και αφορούσε την κυτταρική μεμβράνη (φωτογραφίες 1-2).

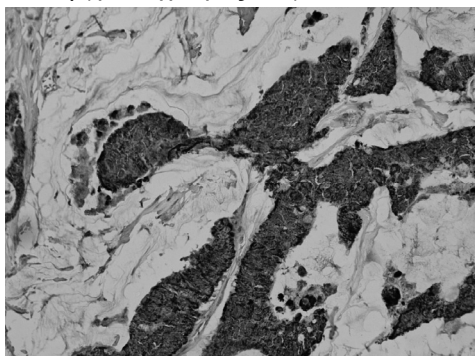


Φωτογραφία 1: ΑδενοCa παχέος εντέρου EGFRX200

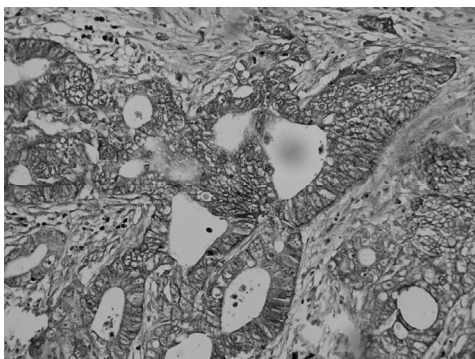


Φωτογραφία 2: ΑδενοCa παχέος εντέρου EGFRX400

Το VEGF ήταν θετικό σε 81 περιπτώσεις (90%). Η χρωστική αντίδραση ήταν κυρίως κυτταροπλασματική και η έντασή της από μέτρια έως έντονη (φωτογραφίες 3-4).



Φωτογραφία 3: ΑδενοCa παχέος εντέρου VEGFX200



Φωτογραφία 4: ΑδενοCa παχέος εντέρου VEGFX400

Όλες οι περιπτώσεις των θετικών στο VEGF είχαν υψηλή έκφραση (>25%) ενώ από την ομάδα των θετικών στο EGFR περιπτώσεων υψηλή έκφραση (>25%) παρατηρήθηκε σε 9 και χαμηλή σε ($\leq 25\%$) σε 33.

Δέν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασης των ανωτέρω δεικτών ($p > 0.05$) με το φύλο, την ηλικία, την τοπογραφία, το μέγεθος του όγκου, την ύπαρξη νέκρωσης, τη φλεγμονώδη αντίδραση, τη διήθηση αγγειακών χώρων, τη διηθητική ανάπτυξη, την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και το βαθμό διαφοροποίησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου αποτελεί ένα από τα συχνότερα νεοπλάσματα, στις ανεπτυγμένες κυρίως χώρες και έχουν γίνει και γίνονται πολλές μελέτες με καινούργιους δείκτες, σε μια

προσπάθεια να προβλέψουν την πρόγνωση και να καθορίσουν, για να αντιμετωπίσουν καλύτερα, νεοπλασματικούς όγκους που ανθίστανται στη θεραπεία.[1,2]. Είναι γνωστό ότι ο υποδοχέας του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης (EGFR) εμπλέκεται στην γένεση πολλών όγκων κατέχοντας σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό του νεοπλάσματος, την αγγειογένεση και την επέκταση-διηθητικότητα του όγκου. Όσον αφορά τα καρκινώματα του παχέος εντέρου, σε ορισμένες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι ο EGFR δείκτης σχετίζεται με κακή πρόγνωση ενώ σε άλλες δεν έχει αποδειχθεί καμία συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του EGFR και της επιβίωσης. Επίσης έχει αναφερθεί σημαντική έκφραση του EGFR στους χαμηλής διαφοροποίησης και υψηλού σταδίου όγκους[1,2,3,4,5,6,7,8].

Η αγγειογένεση έχει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων. Είναι γνωστό ότι πολλοί παράγοντες σχετίζονται με την αγγειογένεση και ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης (VEGF) είναι από τους σπουδαιότερους και από τους πλέον μελετηθέντες. Σε ορισμένες δε μελέτες αναφέρεται ότι εκφράζεται στα υψηλού σταδίου καρκινώματα του παχέος εντέρου. Αν και γενικά θεωρείται ότι η έκφραση του VEGF είναι δείκτης κακής πρόγνωσης σε πολλούς τύπους νεοπλασμάτων (καρκινώματα στομάχου, ουροδόχου κύστεως, προστάτη, ήπατος, κόλπου, πλακώδη), κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί όσον αφορά τα καρκινώματα του παχέος εντέρου [1,2,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το EGFR και το VEGF αποτελούν τους νεώτερους θεραπευτικούς στόχους για πολλούς όγκους και η χημειοθεραπεία anti-EGFR και anti-VEGF θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου με θετική έκφραση αντίστοιχα στα EGFR και VEGF αντίστοιχα [19].

Ωστόσο σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, το EGFR και το VEGF δεν φαίνεται να αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες στα καρκινώματα του παχέος εντέρου.

SUMMARY

Background: Colorectal carcinomas account for about 10% of deaths in the world, especially in developed countries. The aim of this study was to investigate the EGFR and VEGF expression in colorectal carcinoma and to correlate them with the available clinicopathological parameters.

Methods: Immunohistochemical staining for EGFR and VEGF was carried out on paraffin embedded tissue sections of 4 µm thick from specimens of 90 patients who underwent surgery for colorectal cancer.

Data about sex, age, size and location of the tumor, grade, necrosis, depth of invasion, inflammatory response, vascular invasion and status of lymph nodes were obtained from all patients.

The staining degree was evaluated as in the following: weak moderate and strong. VEGF and EGFR expression was classified in two groups corresponding to the percentage of positive carcinoma cells: low ($\leq 25\%$) and high ($>25\%$).

Results: Tumor cells showed positive staining for EGFR in 42 cases (47%) and for VEGF in 81 cases (90%). The degree of staining with EGFR antibody was moderate to strong in the cell's membrane. The degree of staining with VEGF antibody was moderate to strong and observed mainly in the cytoplasm. All the cases of the VEGF positive group had high expression ($>25\%$) while the EGFR positive group had high expression ($>25\%$) in 9 cases and low expression ($<25\%$) in 33 cases. There wasn't any relationship between the expression of EGFR and VEGF and all of the above parameters ($p>0.05$).

Conclusion: This study suggests that EGFR and VEGF appear not to be reliable prognostic factors in colorectal carcinomas.

Key words: EGFR, VEGF, colorectal carcinoma, immunohistochemistry.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meteoglu I, Meydan N, Erkuw M. Id-1: regulator of EGFR and VEGF and potential target for colorectal cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Nov 12; 27:69.
2. Zheng S, Han MY, Xiao ZX et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003 Jun; 9(6): 1227-30.
3. Uheral I, Kolar Z, Trojanec R. et al. The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol*. 2008 Apr; 84(2): 79-89. Epub 2008 Jan 5.
4. McKay JA, Murray LJ, Curran S et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2002 Nov; 38(17): 2258-64.
5. Kopp R, Rothbauer E, Mueller E et al. Reduced survival of rectal cancer patients with increased tumor epidermal growth factor receptor levels. *Dis Colon Rectum*. 2003 Oct; 46(10): 1391-9.
6. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M et al. Clinical implications of the EGFR receptor/ligand system for tumor progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Reent Results Cancer Res*. 2003; 162: 115-32.
7. Zhang X, Ling MT, Feng H et al. Id-1 stimulates cell proliferation through activation of EGFR in ovarian cancer cells. *Br J Cancer*. 2004 Dec 13; 91(12): 2042-7.
8. Ling MT, Wng X, Lee DT et al. Id-1 expression induces androgen independent prostate cancer cell growth through activation of epidermal growth factor receptor (EGFR). *Carcinogenesis* 2004 Apr; 25(4): 517-25. Epub 2003 Dec 19.
9. Abdou AG, Aiad H, Asaad N et al. Immunohistochemical evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) IN COLORECTAL CARCINOMA. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2006 Dec; 18(4): 311-22.
10. Bendardaf R, Buhmeida A, Hilska M et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage and long-term disease-specific survival. *Anticancer Res*. 2008 Nov-Dec; 28(6B): 3865-70.
11. George ML, Tutton MG, Janssen F et al. VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia*. 2001 Sep-Oct; 3(5): 420-7.
12. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers: a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg*. 2003 Jul; 238(1): 9-28.
13. Zafirellis K, Agrogiannis G, Zachaki A et al. Prognostic significance of VEGF expression evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in colorectal cancer. *J Surg Res*. 2008 Jun 1; 147(1): 99-107.
14. Lee TK, Poon RT, Yuen AP et al. Regulation of angiogenesis by Id-1 through hypoxia inducible factor-1alpha-mediated vascular endothelial growth factor up-regulation in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 1; 12(23): 6910-9.
15. Ling MT, Lau TC, Zhou C et al. Overexpression of Id-1 in prostate cancer cells promotes angiogenesis through the activation of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Carcinogenesis*. 2005 Oct; 26(10): 1668-76.
16. Obermair A, Khlberger P, Bancher-Todesca D et al. Influence of microvessel density and vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression on prognosis in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 Nov; 63(2): 204-9.
17. Inoue K, Slaton JW, Karashima T et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec; 6(12): 4866-73.
18. Shen GH, Ghazizadeh M, Kawanami O et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2000 Jul; 83(2): 196-203.
19. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jun; 13(6): 823-35. Epub 2006 April 18.

4. Φλεγμονώδης Μυοϊνοβλαστικός Όγκος Λάρυγγα. Περιγραφή Περιπτώσεως και Ανοσοϊστοχημική Μελέτη.

**Ε. Μούστου, Ε. Αρκουμάνη, Π. Κοντοβούρκης, Ξ. Γραμματόγλου, Ε. Σκαφίδα,
Θ. Βασιλακάκη**

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος είναι ένας σπάνιος όγκος άγνωστου προελεύσεως, οριακής κακοήθειας, ο οποίος εντοπίζεται σε διάφορες θέσεις κυρίως στα μαλακά μόρια, σπλάχνα, την κεφαλή και τον τράχηλο. Μόνο 22 περιπτώσεις στον λάρυγγα έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία έως σήμερα το 80% των οποίων εντοπιζόταν στις φωνητικές χορδές.

Η περίπτωση μας αφορά άνδρα 62 ετών ο οποίος προσήλθε με βράγχος φωνής από τριμήνου. Στην λαρυγγοσκόπηση παρατηρήθηκε πολυποειδικό μόρφωμα μ.δ.: 1εκ. στη δεξιά γνήσια φωνητική χορδή το οποίο εξαιρέθηκε χειρουργικά.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε εικόνα φλεγμονώδους μυοϊνοβλαστικού όγκου χωρίς στοιχεία νεκρώσεως. Η βλάβη διερευνήθηκε ανοσοϊστοχημικά.

Ο ασθενής δεν έλαβε μετεγχειρητικά ουδεμία φαρμακευτική αγωγή και ένα μήνα μετά την επέμβαση η λαρυγγοσκόπηση ήταν φυσιολογική. Δυο έτη αργότερα ο ασθενής ήταν ελεύθερος στοιχείων υποτροπής.

Λέξεις – κλειδιά: Νεοπλάσματα λάρυγγα, φλεγμονώδης ψευδοόγκος, διαφορική διάγνωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

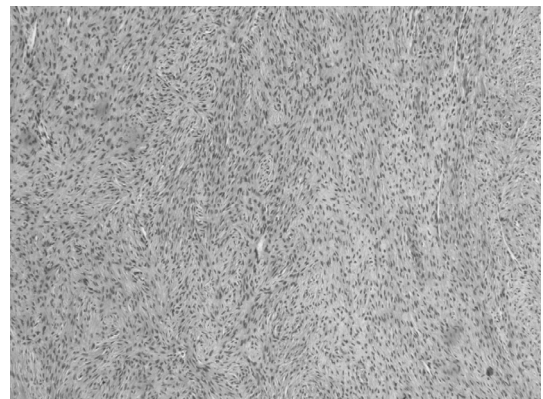
Ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος είναι ένας σπάνιος όγκος, άγνωστου προελεύσεως, οριακής κακοήθειας ο οποίος εντοπίζεται σε διαφορές θέσεις κυρίως στα μαλακά μόρια, σπλάχνα, την κεφαλή και τον τράχηλο. Μόνο 22 περιπτώσεις στον λάρυγγα έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία έως σήμερα το 80% των οποίων εντοπιζόνταν στις φωνητικές χορδές [1,2,3,4]. Ο όγκος κλινικά και ακτινολογικά μοιάζει με νεόπλασμα και δύσκολα διαγιγνώσκεται προεγχειρητικά [1,5,6].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

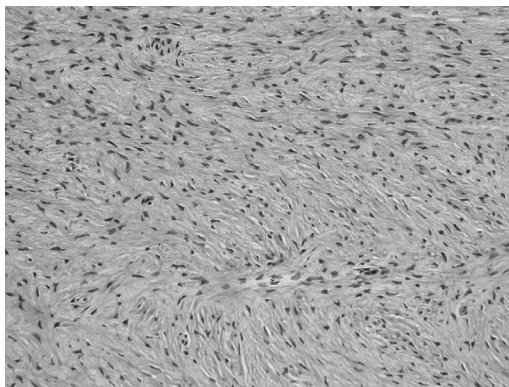
Η περίπτωση μας αφορά άνδρα 62 ετών ο οποίος προσήλθε στο Νοσοκομείο με βράγχος φωνής από τριμήνου. Ο ασθενής δεν ήταν καπνιστής και δεν ανέφερε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή φαινόμενα αλλεργίας. Στην λαρυγγοσκόπηση παρατηρήθηκε οίδημα και ερυθρότητα της δεξιάς γνήσιας φωνητικής χορδής καθώς και πολυποειδικό μόρφωμα μ.δ.: 1εκ. το οποίο εξαιρέθηκε χειρουργικά.

Στην ιστολογική εξέταση το πολυποειδικό μόρφωμα επενδύετο από μη κερατινοποιούμενο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο το οποίο

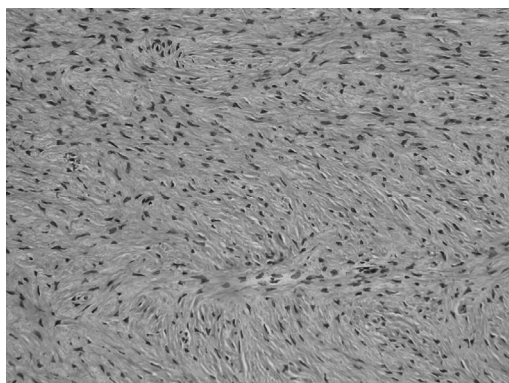
παρουσίαζε εστιακά δυσπλαστικά φαινόμενα. Στο χαλαρό υπόστρωμα παρατηρήθηκαν οίδημα, αγγειοβρίθεια και παραγωγή ατρακτοκυττάρων τα οποία θύμιζαν ινοβλάστες ή μυοϊνοβλάστες και διατάσσονταν σε δέσμες εστιακά μεταξύ των οποίων αναγνωρίστηκε ικανός αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων αρκετών πλασματοκυττάρων (φωτογραφίες 1,2,3).



Φωτογραφία 1: Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος H-Ex100

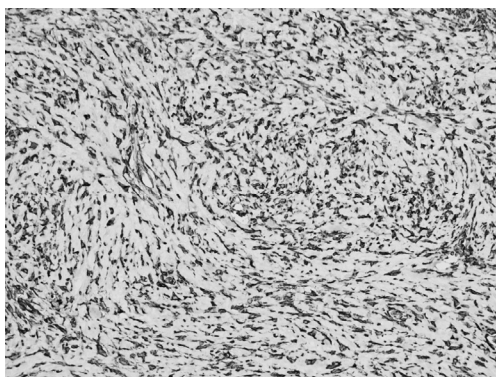


Φωτογραφία 2: Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος H-Ex200



Φωτογραφία 3: Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος H-Ex400

Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο θετική ήταν η χρώση για βιμεντίνη ενώ θετικές σε ορισμένο αριθμό κυττάρων ήταν οι χρώσεις για ακτίνη και CD68 (φωτογραφία 4). Αρνητικές ήταν οι χρώσεις για CKAE1, CKAE3, ALK-1, bcl2 και δεσμίνη.



Φωτογραφία 4: Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος Χρώση με ακτίνη x200

Μετεγχειρητικά δεν χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή με κορτιζόνη και περίπου ένα μήνα μετά την επέμβαση η λαρυγγοσκόπηση ήταν φυσιολογική. Δυο έτη αργότερα ο ασθενής ήταν ελεύθερος στοιχείων υποτροπής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος του λάρυγγα είναι ένας σπάνιος όγκος που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1992 και απαντά συνήθως σε ενήλικες εν αντιθέσει με τον φλεγμονώδη μυοϊνοβλαστικό όγκο των μαλακών μορίων και σπλάχνων που ανευρίσκεται κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Μια μόνο περίπτωση έχει αναφερθεί σε παιδί ηλικίας 2 ετών [1,7,8]

Η νόσος εμφανίζεται με βράγχος φωνής, δύσπνοια, συριγμό και αίσθημα ξένου σώματος στο λαιμό. Άλλα συμπτώματα όπως πυρετός, αναιμία και απώλεια βάρους παρατηρούνται κυρίως σε εξωλαρυγγικές εντοπίσεις της βλάβης (1,4,6,7).

Η αιτιολογία του φλεγμονώδους μυοϊνοβλαστικού όγκου είναι άγνωστη και η αρχική εντύπωση ότι επρόκειτο για αντιδραστική μη νεοπλασματική βλάβη έχει απορριφθεί από γενετικές μελέτες. Κάποιοι συγγραφείς θεώρησαν ότι σχετίζεται με τραυματισμό, μη ειδικές λοιμώξεις και λοίμωξη από HHV8 και EBV (6,7). Σήμερα πάντως η εν λόγω οντότητα θεωρείται νεόπλασμα διότι μπορεί να υποτροπιάζει τοπικά, να παρουσιάζει πολυεστιακή ανάπτυξη, να επεκτείνεται διηθητικά, να διηθεί αγγειακούς χώρους και να εμφανίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις (1,6,7).

Ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση από άλλες κακοήθειες του λάρυγγα διότι τόσο τα κλινικά όσο και τα ιστολογικά ευρήματα της βλάβης είναι αρκετά όμοια με αυτά ενός κακοήθους όγκου (μαλπιγγιακό καρκίνωμα, λειομυοσάρκωμα, κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα) και απαιτείται ενδελεχής ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για την τεκμηρίωση διαγνώσεως (1,6,7). Οι λαρυγγικοί φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι εκφράζουν κυρίως βιμεντίνη και ακτίνη και σπανιότερα άλλους δείκτες όπως δεσμίνη, ALK-1, bcl2, cyclin-D1 και κυτοκερατίνες (6). Οποσδήποτε η έκφραση του p53 δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό κριτήριο στη διαφορική διάγνωση.

Η θεραπεία εκλογής για τον φλεγμονώδη μυοϊνοβλαστικό όγκο είναι η χειρουργική εξαίρεση αυτού. Κορτικοστεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία διότι βοηθούν στην υποστροφή της αλλοιώσεως, ειδικά στα αρχικά στάδια αυτής. Χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία εφαρμόσθηκε κυρίως στις περιπτώσεις που ο όγκος εντοπιζόταν στο οπισθοπεριτόναιο χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία στους περισσότερους των ασθενών (9,10,11,12)..

SUMMARY

Inflammatory myofibroblastic tumour is a rare borderline lesion which occurs predominantly in the soft tissue, and viscera but also in the head and neck. Only twenty-two cases of inflammatory myofibroblastic tumour in the larynx have been described in the indexed literature. Eighty percent of the patients have this laryngeal disease on their vocal folds.

We report a case of a 62 year old man who present with hoarseness for three months. Laryngoscopy revealed redness and edema on the right vocal fold and a polypoid lesion measured 1cm which removed. Histologic and immunohistochemical features of the lesion were diagnostic for inflammatory myofibroblastic tumour.

After surgery the patient didn't receive steroid therapy for further treatment and he had a normal laryngoscopy a month after surgery. Two years later the patient showed no evidence of recurrence.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Barreto DM, Rodriguez LF, Patrocinio LG, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor in the larynx. Rev Braz. Otorrinolaringol, 2008, 74(4):638
- 2) Suh SI, Seol HY, Lee JH, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx. Head Neck 2006, 28(4):369-72
- 3) Wenig BM, Devaney K, Bisceglia M: Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx. A clinicopathologic study of eight cases simulating a malignant spindle cell neoplasm. Cancer 1995, 76:2217-29
- 4) Martinez S, Bosch R, Padro J, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx. J Laryngol Otol. 2001, 115(2):140-2
- 5) Firat O, Ozturk S, Akalin T, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor. J can chir 2009,52(3)
- 6) Volker HU, Scheich M, Hollr S, et al: Differential diagnosis of laryngeal spindle cell carcinoma and inflammatory myofibroblastic tumor – report of two cases with similar morphology. Diagnostic Pathology 2007,2:1
- 7) Pathology and Conetics of Head and Neck Tumors. WHO classification of Tumors, Volume 9. Edited by: Barnes L, Eveson JW, Reichart P and Sidransky D, World Health Organization,2005
- 8) Rodrigues M, Taylor RJ, Sun CC et al: Inflammatory Myofibroblastic tumor of the larynx in a 2 year old male. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2005, 67:101-105
- 9) Bergez A, Kim C, Hagstrom N et al: Succesful preoperative treatment of pediatric bladder inflammatory myofibroblastic tumor with anti-inflammatory therapy. Urology 2007,70:372
- 10) Constantino G, Sasaki F, Tavares RA et al: Inflammatory pseudotumors of the paranasal sinuses. Rev. Bras Otorrinolaringo, 2008, 74(2):297-302
- 11) Chang GC, LIN H-C, Huang C-W: Inflammatory Pseudotumor of the sinonasal track. J Formos Med Assoc. 2007, 106(2):165-168
- 12) Su W, Ko A, O'Connell T et al: Treatment pseudotumors with non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pediatr. Surg 2000,35:1635-1637.

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Υπεύθυνοι: Χαράμης Άγγελος, Ειδικός Παθολόγος
Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος
Χρυσομάλλης Ιωάννης, Γενικός Ιατρός

1. Η Θεραπεία με Διουρητικά Αποδεικνύεται

Αποτελεσματικότερη από Λοιπές Θεραπείες στην Πρόληψη της Καρδιακής Ανεπάρκειας σε Υπερτασικούς Ασθενείς

Η υπέρταση αποτελεί γνωστή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας και η αντιυπερτασική αγωγή είναι σημαντική στην πρόληψη της. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μεταανάλυσης από 26 συνολικά μελέτες τα διουρητικά είναι αποτελεσματικότερα στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας σε υπερτασικούς ασθενείς ακολουθούμενα από τους ΜΕΑ και τις σαρτάνες. Η αντιυπερτασική θεραπεία με β-αναστολείς ή α αναστολείς σαν θεραπείες πρώτης εκλογής ήταν αναποτελεσματική στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μεταανάλυσης (ίδια αποτελεσματικότητα με το placebo) ενώ η θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με τα διουρητικά και πιθανόν τους αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης.

Η προστατευτική δράση των διουρητικών στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας δεν αποδείχθηκε ότι οφείλεται στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από αυτά και οι ερευνητές στην παρούσα μεταανάλυση θεωρούν κάτι τέτοιο μάλλον απίθανο. Οι ερευνητές προτείνουν επίσης

την θεραπεία με διουρητικά ή αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε υπερτασικούς ασθενείς. Στην μεταανάλυση συμπεριελήφθησαν 200.000 περίπου υπερτασικοί ασθενείς από 26 συνολικά μελέτες και ποσοστό περίπου 4% των ασθενών ανέπτυξε καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς να παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Οι ερευνητές τόνισαν επίσης ότι η υπέρταση σαν αιτία καρδιακής ανεπάρκειας μάλλον υποεκτιμάται από τους κλινικούς. Η πραγματικότητα στην κλινική πράξη τονίζεται όμως ότι είναι περίπλοκη δεδομένου ότι οι διάφορες αντιυπερτασικές θεραπείες θα πρέπει να αξιολογούνται επίσης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και φυσικά την επίδραση τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Έτσι η επιλογή πρώτης γραμμής αντιυπερτασικής θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή.

**Arch Intern Med 2010; doi:10.1001/
archinternmed.2010.427**

2. Τα Ιχθυέλαια Αποδुकνεύονται Αναποτελεσματικά στην Πρόληψη Υποτροπών Κολπικής Μαρμαρυγής.

Η χορήγηση ιχθυελαίων για την πρόληψη επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής έχει θεωρητική βάση. Παρά όμως το παραπάνω τέτοια δράση δεν έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης η χορήγηση ω 3 λιπαρών οξέων ακόμα και σε δόση 4 gr ημερησίως ήταν αναποτελεσματική στην πρόληψη υποτροπών επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού. Η παραπάνω υψηλή δόση παρουσίασε την ίδια αποτελεσματικότητα με το placebo σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή [συχνότητα υποτροπών 52% (135/258) στην ομάδα των ω3 λιπαρών οξέων σε σχέση με 48% (126/269) στην ομάδα placebo, αναλογία κινδύνου 1.15, 95% CI 0.9-1.46] όπως επίσης και σε μικρότερη ομάδα ασθενών με πρόσφατο ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής που μετατράπηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό μετά αγωγή (αναλογία κινδύνου 1.64 CI 0.92-2.92, υπέρ του placebo)

Οι συμμετέχοντες στην μελέτη ασθενείς ήταν σχετικά νεαρής ηλικίας, με καλή φυσική κατάσταση και χωρίς ενδείξεις καρδιακής νόσου. Ποσοστό 45% (298/663) ελάμβανε στατίνες και 39% (259/663) ελάμβανε αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης (259/663) ενώ μόνο 13% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατά την διάρκεια της εξάμηνης περιόδου παρακολούθησης.

Οι ερευνητές της παρούσας μελέτης απεδείχθησαν μάλλον υπερβολικά αισιόδοχοι στον υπολογισμό του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος με αποτέλεσμα η ισχύς της μελέτης να είναι χαμηλότερη από αυτή που είχε αρχικά σχεδιαστεί. Πιθανή προστατευτική δράση των ω 3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής είναι δυνατή αλλά όχι ιδιαίτερα πιθανή κατάληγουν.

BMJ 2010;341:c6530.

3. Η Μείωση της Χοληστερόλης Μειώνει Σημαντικά τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο.

Πρόσφατα ολοκληρώθηκε μεταανάλυση 26 συνολικά μελετών επί συνόλου 170 000 ασθενών σε σχέση με τις ευεργετικές επιδράσεις της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση επιβεβαίωσε την σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των θανάτων, κατά 20% για κάθε μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 38.67 mg/dl (1 mmol/l) (αναλογία κινδύνου 0.78, 95% CI 0.76-0.80). Η παραπάνω μεταανάλυση επιβεβαίωσε επίσης την παρατήρηση ότι η εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία μειώνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 15% σε σχέση με μη εντατική θεραπεία (4.5% vs 5.3% 95% CI 0.82-0.89) και ότι επίσης τα οφέλη είναι εμφανή σε ευρύ φάσμα ασθενών με διαφορετικά λιπιδαιμικά προφίλ συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με αρχικά επίπεδα LDL χοληστερόλης χαμηλότερα από 77.36 mg/dl (2 mmol/l). 20% των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην μετα- ανάλυση ήταν διαβητικοί, 50% έπασχαν από καρδιακή νόσο ενώ 41% των ασθενών δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. 25% του συνόλου των ασθενών ήταν γυναίκες.

Η θεραπεία με στατίνες μείωσε την συνολική θνησιμότητα κατά 10% (αναλογία κινδύνου 0.90, 0.87-0.95) για κάθε μείωση της LDL κατά 38.67

mg/dl (1 mmol/l) κυρίως μέσω της πρόληψης των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Η θεραπεία με στατίνες δεν μείωσε την επίπτωση θανάτου από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Από την παρούσα μεταανάλυση δεν προέκυψε σχέση μεταξύ της θεραπείας με στατίνες και της επίπτωσης καρκίνου και επίσης δεν προέκυψαν οριστικά συμπεράσματα σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής νόσου ή μυοπάθειας από θεραπεία με στατίνες. Μελέτη που δημοσιεύτηκε ταυτόχρονα με την παρούσα μεταανάλυση και της οποίας τα αποτελέσματα είχαν συμπεριληφθεί στην μετα- ανάλυση κατέδειξε ότι ημερήσια δόση σιμβαστατίνης 80 mg προκάλεσε σημαντική αύξηση στην επίπτωση της μυοπάθειας σε σχέση με δόση 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (επίπτωση μυοπάθειας 0.9% vs 0.03%). Οι ερευνητές της παρούσας μεταανάλυσης δηλώνουν επίσης ότι η χρήση ισχυρότερων στατινών όπως η ροσουβάστατινη σε χαμηλότερες δόσεις αποτελεί ασφαλέστερη τακτική για την εντατικοποίηση της θεραπείας με στατίνες σε σχέση με υψηλότερες δόσεις λιγότερο ισχυρών στατινών.

Lancet 2010;

doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

4. Αρχικά Δεδομένα Συνδέουν την Δίαιτα με την Ανάπτυξη Αυτοαντισωμάτων Σακχαρώδους Διαβήτη Ι σε Νεογνά.

Η παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη Ι περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Για να απαντηθεί το ερώτημα αν οι μη μητρικές πρωτεΐνες που περιλαμβάνονται στα βρεφικά γάλατα του εμπορίου αποτελούν περιβαλλοντικό παράγοντα που πιθανώς ενέχεται στην παθογένεια του διαβήτη τύπου Ι σχεδιάστηκε πιλοτική μελέτη. Στην μελέτη αυτή νεογνά που απογαλακτίστηκαν και στην συνέχεια τρέφονταν με συμβατικές φόρμουλες γάλακτος εμπορίου ανέπτυξαν σε υψηλότερο ποσοστό αυτοαντισώματα διαβήτη τύπου Ι σε σχέση με νεογνά που έλαβαν φόρμουλα γάλακτος με υψηλού βαθμού υδρόλυση της περιεχομένης καζεΐνης. Όλα τα νεογνά που περιελήφθησαν στην μελέτη είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη Ι και υψηλού κινδύνου απλότυπο HLA. Το πρωτόκολλο της μελέτης προέβλεπε επαναλαμβανόμενες αιμοληψίες για χρονικό διάστημα 10 ετών. Τα νεογνά που έλαβαν την ειδική υδρολυμένη

φόρμουλα είχαν 49% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν ένα τουλάχιστον αυτοαντίσωμα διαβήτη τύπου Ι στο τέλος της δεκαετούς παρακολούθησης.

Οι ερευνητές της παρούσας μελέτης τόνισαν ότι τα παραπάνω αποτελέσματα δεν θα πρέπει να θεωρηθούν οριστικά και ότι απαιτείται επιβεβαίωση τους από μεγαλύτερη μελέτη που βρίσκεται αυτή την στιγμή σε εξέλιξη. Στην δεύτερη αυτή μελέτη έχουν συμπεριληφθεί 2000 παιδιά από 15 διαφορετικές χώρες στα οποία μελετάται η επίπτωση του διαβήτη τύπου Ι και όχι η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων. Το τέλος του χρόνου παρακολούθησης της δεύτερης αυτής μελέτης τοποθετείται στο 2017. Επί του παρόντος τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την παρατήρηση ότι το είδος της τροφής σε πρώιμη ηλικία επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη Ι σε παιδιά με γενετική προδιάθεση.

N Engl J Med 2010;363:1900-8.

5. Η Χρήση των Εμφυτεύσιμων Βηματοδοτών/Απινιδωτών Χρειάζεται να Μελετηθεί Εκτενέστερα σε Ηλικιωμένους Ασθενείς.

Οι εμφυτεύσιμοι βηματοδότες / απινιδωτές μειώνουν αποδεδειγμένα τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Από παρελθοντικές μελέτες έχει προκύψει όφελος από τις παραπάνω συσκευές και για νεαρότερους ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που φέρουν εμφυτεύσιμο βηματοδότη/ απινιδωτή σήμερα είναι μεγαλύτεροι από 60 ετών και 40% μεγαλύτεροι από 70 ετών και οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφελούνται λιγότερο από την εμφύτευση αυτών των συσκευών.

Οι ερευνητές ανέλυσαν δεδομένα από 5 συνολικά μεγάλες μελέτες. Από την ανάλυση των παραπάνω δεδομένων δεν προέκυψε σημαντική απόδειξη ότι η εμφύτευση βηματοδοτών/ απινιδωτών βελτιώνει την επιβίωση ηλικιωμένων ασθενών σε σχέση με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (αναλογία κινδύνου για θάνατο από όλες τις αιτίες 0.81, 95% CI 0.62-1.05, $p=0.11$). Η πλειοψηφία των ασθενών στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν έπασχε από ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και έφεραν εμφυτεύσιμο βηματοδότη/απινιδωτή στα πλαίσια πρωτοπαθούς πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.

Ηλικιωμένοι θεωρούντο ασθενείς άνω των 65 ετών σε 3 μελέτες και άνω των 60 ετών σε 2. Οι εμφυτεύσιμες συσκευές επέδειξαν καθαρό όφελος για νεαρότερους ασθενείς (σχετικός κίνδυνος 0.65, 0.50-0.83).

Οι ερευνητές στην παρούσα μεταανάλυση απέκλεισαν δεδομένα από 4 επιμέρους μελέτες στις οποίες δεν είχε γίνει διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την ηλικία. Τα αποτελέσματα της παρούσας μεταανάλυσης προέκυψαν από άθροιση δεδομένων ασθενών με βάση διάφορες ηλικιακές ομάδες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μεταανάλυσης δεν θα πρέπει να θεωρούνται οριστικά δηλώνουν οι ερευνητές της παρούσας μελέτης ενώ η εμφύτευση τέτοιων συσκευών σε ηλικιωμένους ασθενείς αναμένεται να αυξηθεί μελλοντικά λόγω της γήρανσης του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες. Τονίζεται επίσης η ανάγκη περισσότερων μελετών στο μέλλον που θα αξιολογήσουν οριστικά το όφελος από την εμφύτευση αυτών των συσκευών σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

JAMA 2010;304:2129-36

6. Η Σοκολάτα Ενάντια στην Αθηροσκλήρωση.

Σύμφωνα με μελέτη από την Αυστραλία οι γυναίκες που κατανάλωναν σοκολάτα περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα είχαν μικρότερη πιθανότητα να εκδηλώσουν νόσο του καρδιαγγειακού σε σχέση με γυναίκες που κατανάλωναν σοκολάτα λιγότερο συχνά για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 9 ετών. Η κατανάλωση σοκολάτας συνοδευόταν από σημαντικά χαμηλότερη συνολική επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (σχετικός κίνδυνος 0.76, 95%CI 0.60-0.97) όπως και επιμέρους χαμηλότερη επίπτωση ισχαιμικής καρδιακής νόσου (αναλογία κινδύνου 0.65, 0.44-0.94) όπως και καρδιακής ανεπάρκειας (0.41, 0.22-0.76). Η κατανάλωση σοκολάτας τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα συνοδευόταν επίσης από χαμηλότερο επιπολασμό αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες (0.77, 0.60-0.98). Όλες οι συγκρίσεις έγιναν μετά από τροποποίηση για την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση και την ημερήσια πρόσληψη θερμίδων.

Οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών (μέση ηλικία 75 έτη) και αρχικά στρατολογήθηκαν για μελέτη συμπληρωμάτων ασβεστίου. Οι συμμετέχουσες στην μελέτη γυναίκες κατέγραφαν την κατανάλωση σοκολάτας ημερησίως. Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι οι γυναίκες με συχνή κατανάλωση σοκολάτας κατανάλωναν 1-5 gr κακάο ημερησίως.

Η παρούσα μελέτη δεν είναι η μόνη που συνδέει την κατανάλωση σοκολάτας με μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στο σημείο αυτό απαιτούνται μεγαλύτερες καλά σχεδιασμένες προοπτικού τύπου μελέτες. Το μόνο σίγουρο είναι ότι δεν θα υπάρξει κανένα πρόβλημα στην στρατολόγηση ατόμων για μελέτες τέτοιου τύπου.

Arch Intern Med 2010; 170:1857-1888

7. Τα Ανθρακούχα Αναψυκτικά και ο Χυμός Πορτοκαλιού Φαίνεται να Συνδέονται με Επεισόδια Ουρικής Αρθρίτιδας σε Γυναίκες.

Τα ανθρακούχα αναψυκτικά και ο χυμός πορτοκαλιού είναι γνωστό ότι περιέχουν φρουκτόζη ένα μονοσακχαρίτη που αποδεδειγμένα προκαλεί αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος. Είναι δυνατό η υψηλή κατανάλωση των παραπάνω προϊόντων να πυροδοτεί επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας? Η απάντηση στο παραπάνω φαίνεται να είναι θετική δηλώνουν επιστήμονες που πρόσφατα ανακάλυψαν συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας και της ημερήσιας πρόσληψης φρουκτόζης σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού νοσηλευτριών στις ΗΠΑ. Οι νοσηλεύτριες που κατανάλωναν ανθρακούχα αναψυκτικά ή χυμό πορτοκαλιού ημερησίως παρουσίασαν υψηλότερη επίπτωση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας κατά την διάρκεια 22 ετών παρακολούθησης σε σχέση με γυναίκες που κατανάλωναν τα παραπάνω λιγότερο από μία φορά το μήνα (σχετικός κίνδυνος 2.39, 95% CI 1.34-4.26 για κατανάλωση ενός ή δύο ανθρακούχων αναψυκτικών ημερησίως και 2.42, 1.27-4.63 για κατανάλωση ενός ή δύο χυμών πορτοκαλιού ημερησίως). Η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από λοιπούς παράγοντες κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα όπως το σωματικό βάρος, η ηλικία, η παρουσία υπέρτασης, η λήψη

διουρητικών και καφεΐνης όπως και η παρουσία εμμηνόπαυσης. Οι ερευνητές της μελέτης στηρίχτηκαν σε εκτεταμένη βάση δεδομένων από περίπου 80.000 γυναίκες που κατέγραφαν τις διαιτητικές τους συνήθειες κάθε διετία από το 1984. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης είναι παρόμοια με εκείνα άλλων μελετών σε άντρες. Πριν όμως οι κλινικοί αρχίσουν να προειδοποιούν τους ασθενείς τους για τον πιθανό κίνδυνο από την αυξημένη κατανάλωση ανθρακούχων ποτών και χυμού πορτοκαλιού στην εκδήλωση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να λάβουν υπ' όψη τους ότι η ομάδα με την υψηλότερη κατανάλωση των παραπάνω παρουσίασε αύξηση των επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας μικρότερη από ένα επεισόδιο/ 1000 γυναίκες έτη. Η κατανάλωση 2 ή περισσότερων ανθρακούχων αναψυκτικών την ημέρα αύξησε την επίπτωση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας από 36 σε 68 επεισόδια/100.000 ανθρωποέτη. Οι ερευνητές της παραπάνω μελέτης καταλήγουν ότι η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης κατανάλωσης φρουκτόζης και επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας είναι υπαρκτή αλλά όχι ιδιαίτερα σημαντική στην συνολική επίπτωση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας.

JAMA 2010;304: 2270-2278

8. Τα Υπέρ και Κατά της Μετά Πληροφόρησης Συγκατάθεσης Δωρεάς Οργάνων.

Η μετά πληροφόρηση συμφωνία για δωρεά οργάνων αποτελεί αμφιλεγόμενη πράξη που στοχεύει στην αύξηση των δωρητών οργάνων προκειμένου να αντιμετωπιστεί η μεγάλη έλλειψη δωρητών που αποτελεί παγκόσμιο φαινόμενο. Η αποτελεσματικότητα της εν λόγω πολιτικής είναι δύσκολο να αξιολογηθεί και πρόσφατη σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές χώρες κατέδειξε ότι σε χώρες που η λήψη πτωματικών μοσχευμάτων γίνεται βάσει υποτιθέμενης συγκατάθεσης παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός επεμβάσεων μεταμόσχευσης νεφρών σε σχέση με χώρες που προϋποθέτουν την μετά από πληροφόρηση συγκατάθεση του ασθενούς (μέσος όρος 22.6 μοσχευμάτων/εκατομμύριο πληθυσμού vs 13.9/εκατομμύριο πληθυσμού, τροποποιημένη αναλογία επίπτωσης επεμβάσεων 2.0, 95% CI 1.2-3.4). Η παραπάνω μελέτη στηρίχθηκε σε δεδομένα από 42 μόνο χώρες με καλά οργανωμένο σύστημα μεταμοσχεύσεων και επαρκώς ακριβή καταγραφή των δεδομένων ώστε να διασφαλιστεί η αξιοπιστία της. Δύο από τα μεγαλύτερα έθνη παγκοσμίως η Κίνα και η Ινδία αποκλείστηκαν από την μελέτη. Το 50% των χωρών που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη είχαν

συνταγματικώς κατοχυρώσει την μετά πληροφόρηση εξασφάλιση γραπτής συγκατάθεσης ενώ το υπόλοιπο 50% την υποτιθέμενη συγκατάθεση.

Οι ερευνητές αναγνώρισαν περιορισμούς στην γενίκευση των συμπερασμάτων της παρούσας ανάλυσης που σχετίζονται κυρίως με διαφορές στα εθνικά χαρακτηριστικά που δεν μπορούν να ελεγχθούν στατιστικώς. Οι ερευνητές προειδοποιούν επίσης τις εθνικές κυβερνήσεις ότι η υποτιθέμενη συγκατάθεση συνδέεται με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα λήψης οργάνων από ζώντες σε σχέση με την μετά πληροφόρηση συγκατάθεση (2.4 vs 5.9 μεταμοσχεύσεις/εκατομμύριο πληθυσμού). Το παραπάνω χρειάζεται προσεκτική θεώρηση από κάθε χώρα για την θέσπιση σχετικής νομοθεσίας δεδομένου επίσης ότι η λειτουργικότητα των νεφρών από ζώντες δότες είναι κατά πολύ καλύτερη από εκείνη των πτωματικών μοσχευμάτων.

N Engl J Med 2010

11ο πανελλήνιο ρινολογικό

4 Φεβρουαρίου, 2011, Θεσσαλονίκη
Π: Τηλ 2821032656

Ημέρες Επεμβατικής Πνευμονολογίας & Θωρακικής Ενδοσκόπησης

2 – 5 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2011 & 8-11 ΙΟΥΝΙΟΥ 2011

Α Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο 'ΣΩΤΗΡΙΑ'

Ο: Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο 'Η ΣΩΤΗΡΙΑ'

Π: τηλ: 210-4122250 fax: 210-4122253, e-mail: info@icb.gr, www.icb.gr

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο

3-5 Φεβρουαρίου, 2011

Ξενοδοχείο Μακεδονία Palace, Θεσσαλονίκη

Π: Τηλ : 2310247743

Fax : 2310247746

http://www.globalevents.gr/ info@globalevents.gr

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας

4-6 Φεβρουαρίου, Αθήνα

Ο: Ελληνική Εταιρία Χειρουργικής Ογκολογίας

Π: Τηλ: 210 9880032 Fax: 210 9881303, E-mail: ets@events.gr / ets@otenet.gr

5ο Διεθνές Σεμινάριο Πειραματικών Κρημών σε Ζώντες Ιστούς με Κλινικές Εφαρμογές στην Επανορθωτική Χειρουργική των Άκρων

10 – 12 Φεβρουαρίου 2011

Ο: Κλινική Χεριού – Άνω άκρου και Μικροχειρουργικής, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Ερευνητικό Πειραματικό Κέντρο ELPEN Α.Ε Πικέρμι Αττικής

Πανεπιστήμιο Ιατρικής Φαρμακευτικής «IULIU HATIEGANU» - Cluj Napoca, Romania

Ρουμανική Εταιρεία Επανορθωτικής Χειρουργικής

Τμήμα Μικροχειρουργικής της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Τορίνο της Ιταλίας

Πανεπιστήμιο TIMISOARA – UMF «V. BABES» Ρουμανία

Π: τηλ: 210 9854313, φαξ: 210 9846925, e-mail website

6ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Τραύματος & Επείγουσας Χειρουργικής

17-19 Φεβρουαρίου, 2011

Ξενοδοχείο Μακεδονία Palace, Θεσσαλονίκη

Π: Τηλ : 2310247743

Fax : 2310247746

http://www.globalevents.gr/ info@globalevents.gr

Excellence in Rheumatology

17-19 February, Istanbul, Turkey

Istanbul Congress Centre

Π: Τηλ:2106889130,

Fax:2106844777

Email: eir-info@candc-group.com

3ο ΔΙΕΘΝΕΣ WORKSHOP ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ

24 – 26 Φεβρουαρίου 2011, Πειραιάς

Ο: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ (Ε.Ε.Μ.Π.Κ.)

Π: ICB ,τηλ: 210-4122250 fax: 210-4122253, e-mail: info@icb.gr, www.icb.gr

3ο Σεμινάριο Γυναικολογικής Ογκολογίας

Αθήνα

25-27/02/2011

Ο: Π: τηλ:2106074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.gynoncology2011.mdcongress.gr

25° ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΕΝΔΟΦΑΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON, ΑΘΗΝΑ

24-27 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2011

Ο: MEDLINE

Π: www.hsioirs.org, e-mail:info@hsioirs.org Τηλ: 210 6828708,

email: medline@otenet.gr

7η Επιστημονική Διημερίδα Παχυσαρκίας Αθήνα

25 - 26 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2011, ΑΘΗΝΑ

Π: τηλ: 210-7499300, fax: 210-7713795, e-mail , website

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΑΡΤΙΟΣ 2011

Τριήμερο της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

4 – 6 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

Π: τηλ: 210-7210052, 7210001, fax: 210- 7210051, e-mail: reception@congressworld.gr www.congressworld.gr

15ο Διεθνές Συνέδριο Ε.Ψ.Ψ.Ε.Π.

4 - 7 Μαρτίου 2010, Ξενοδοχείο Hilton Αθήνα

Π: email: congress@appac.gr www.appac.gr

4th Euroepan Conference on Head and Neck Cancer

4 - 6 Μαρτίου 2010

Ο: Hellenic Association for the Treatment of Maxillofacial Cancer

Π: τηλ: 210-3274570, fax: 210-3311021, e-mail: congress@goldair.gr , www.congress.goldair.gr

2ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις Διαταραχές του Ύπνου και το μη Επεμβατικό Αερισμό

5 - 6 Μαρτίου 2010, Ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα

Π: ICB, τηλ: 210-4122250-51, fax: 210-4122253, e-mail: info@icb.gr , www.icb.gr

5η Εκπαιδευτική Διημερίδα ΕΛ.Ι.ΓΑΣΤ

5 - 6 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Π: τηλ: 210-7499300, fax: 210-7713795, e-mail: info@triaenatours.gr , www.triaenatours.gr

7ο Διεθνές Συνέδριο Αισθητικής Οδοντιατρικής

5 - 7 Μαρτίου 2010, Θεσσαλονίκη

Ο: Ελληνική Ακαδημία Αισθητικής Οδοντιατρικής

Π: Diaskepsis - Matina Tsami, τηλ: 2310-230459, e-mail: mtsami@otenet.gr , www.diaskepsis.gr

2ο Μονοθεματικό Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Εξαρτήσεις, Συννοσηρότητα, πρόληψη και Θεραπεία

5 - 7 Μαρτίου 2010, Ξενοδοχείο Makedonia Palace Θεσσαλονίκη

Ο: Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία

Π: τηλ. 210-3215600

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπο-Ειδικότητων Παιδιατρικής

6 - 7 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Π: τηλ: 210-6889100, fax: 210-6844777, www.ped-subspec.gr

Ομάδα Εργασίας της Ε.Δ.Ε. (Εντατική ινσουλινοθεραπεία – προηγμένη τεχνολογία)

7 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

Π: τηλ: 210-7210052, 7210001, fax: 210-7210051, e-mail: reception@congressworld.gr , www.congrtessworld.gr

Ομάδα Εργασίας «ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ»

7 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

Π: τηλ: 210-7210052, 7210001, fax: 210- 7210051,

e-mail: reception@congressworld.gr www.congressworld.gr

Τελευταίες Εξελίξεις στην Μοριακή Βιολογία του Ορθοκολικού Καρκίνου και Καρκίνου του Μαστού

13 Μαρτίου 2010, Θεσσαλονίκη

Π: Global Events, τηλ. 2310-247734, fax: 2310-247746, email: info@globalevents.gr www.globalevents.gr

25th International Conference of Alzheimer Disease International (ADI2010)

10 - 13 Μαρτίου 2010

Ξενοδοχείο Grand Hotel, Θεσσαλονίκη

Π: τηλ: 210-9370205-6, 9311004-6, fax: 210-9370208, e-mail: info@eventmakers.gr , www.eventmakers.gr

Συνέδριο Παιδιατρικής Αιματολογίας

12 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: GK advertising

Π: τηλ. 210-9710130, email: info@gkad.gr www.belife.gr

5ο Σεμινάριο Υπέρτασης 2009-2010, 20η Σειρά, «Υπέρταση 2010: ΝΕΟΙ ΟΡΙΖΟΝΤΕΣ, Περιπτώσεις με ειδικά προβλήματα και επίλυσή τους»

13 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Υπέρτασης

Π: τηλ: 210-7210052, 7210001, fax: 210- 7210051, e-mail: reception@congressworld.gr www.congressworld.gr

Ο σακχαρώδης Διαβήτης και οι επιπλοκές του

12 - 13 Μαρτίου 2010, Λάρισα

Ο: Διαβητολογική εταιρεία Β. Ελλάδας

Π: τηλ. 2310-257128, 243588, email: info@forumcongress.com , www.forumcongress.com/diabetescare4

8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Υπηρεσιών Υγείας: Κοινωνικές Επιδημίες

15 - 17 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Π: 210-6889130, www.publichealthcongress.gr**8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παχυσαρκίας**

18 - 20 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Ελληνική Εταιρεία Παχυσαρκίας

Π: PCO-Convin, τηλ. 210-6833600, email: congress@pco-convin.gr**2ο Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος**

18 - 20 Μαρτίου 2010, Λάρισα

Ο: Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Π: τηλ: 2310-889244-5, fax: 2310-889246, e-mail: diastasi@diastasitravel.gr, www.diasittravel.com**25ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο (Με Πανελλήνια Συμμετοχή)**

18 - 20 Μαρτίου 2010, Θεσσαλονίκη

Ο: Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης

Π: τηλ: 2310-460682, 460652, Fax: 2310-435064, e-mail: info@praxicon.gr**3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας & Αποκατάστασης των Διαταραχών του Πυελικού Εδάφους**

19 - 21 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Π: τηλ: 210-6049215, fax: 210-6049724, e-mail: info@congressexcel.gr**9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς**

19 - 21 Μαρτίου 2010

Ξενοδοχείο Hilton Athens, Αθήνα

Ο: Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία

Π: τηλ: 210-3244932, fax: 210-3250660, e-mail: info@hvms2010.gr, www.hvms2010.gr**10ο Συνέδριο Αθλητιατρικής Εταιρίας Ελλάδος 8ο Ελλαδο - Κυπριακό Αθλητιατρικό Συνέδριο**

19 - 21 Μαρτίου 2010, Βέροια

Ο: Αθλητιατρική Εταιρεία Ελλάδος

Π: Diaskepsis - Matina Tsami, τηλ. + fax: 2310-230 459, www.diaskepsis.gr**7ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο "Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας και των Ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με διάφορες νοσολογικές οντότητες: Διάγνωση και αντιμετώπιση"**

20 Μαρτίου 2010, Αθήνα

Ο: Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Π: τηλ. 210-7210052, 7210001, fax: 210-7210051, email: reception@congressworld.gr www.congressworld.gr**Αγγειοχειρουργική Διημερίδα-Αχαϊκές Χειρουργικές Ημέρες**

27 - 28 Μαρτίου 2010, Συνεδριακό Κέντρο Πατρών, Πάτρα

Ο: Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών-ΙΕΔΕΠ

Π: τηλ: 210-9311004-6, fax: 210-9370207-208, e-mail: congress@eventmakers.gr, www.eventmakers.gr**40ο Παιδιατρικό Συμπόσιο της Παιδιατρικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος**

27 - 28 Μαρτίου 2010, Ξενοδοχείο Makedonia Palace Θεσσαλονίκη

Π: τηλ: 2310-247743, Fax: 2310-247 746, e-mail: info@globalevents.gr, www.globalevents.gr**11ο Εαρινό Συμπόσιο Πνευμονιολογίας, Φλεγμονώδεις Παθήσεις του Αναπνευστικού**

27 - 28 Μαρτίου 2010

Ο: Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Νικαίας

Π: 210-3215600, email: info@frei.gr**ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011****38ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας**

6-9 Απριλίου 2011

Ξενοδοχείο Makedonia Palace Θεσσαλονίκη

Π: Τηλ : 2310247743, Fax : 2310247746, www.globalevents.gr/ info@globalevents.gr**3ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής εταιρείας Χειρουργών Θώρακος - Καρδίας - Αγγείων**

8 - 10 Απριλίου 2011, Ιωάννινα

Π: www.hctsssymposium2011.gr**11ο Διεθνές Συνέδριο "New Trends in Cardiology"**

14-16 Απριλίου 2011, Θεσσαλονίκη

Ο: Α' Καρδιολογική Κλινική του ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Π: Τηλ. 2310 460 682, 2310 460 652 e-mail website

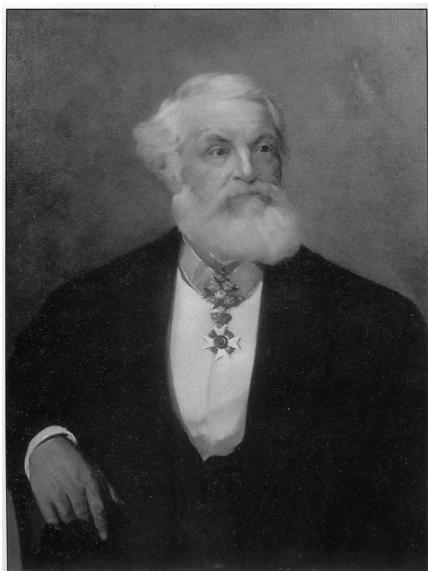
ESCI Annual Scientific Meeting

13-16 Απριλίου 2011, Ηράκλειο Κρήτης

Π: ERA, τηλ: 210-3634944, fax: 210-3631690, e-mail: info@era.gr, www.era.gr



V. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ



Στα πλαίσια των αναφορών μας, στα πρόσωπα που διετέλεσαν πρωτεύοντα ρόλο στην λειτουργία του Τζανείου Νοσοκομείου, αξίζει να γίνει ιδιαίτερη μνεία στον Θεόδωρο Αφεντούλη που καθόρισε την ίδρυση, την πορεία και τον χαρακτήρα του ιδρύματος τα πρώτα χρόνια λειτουργίας του.

Ο Θεόδωρος Αφεντούλης (Ζαγορά Πηλίου 1824 – Πειραιάς 1893) σπούδασε ιατρική στην Ελλάδα και το 1843 έως το 1848 μετεκπαιδεύτηκε στο Μόναχο, το Παρίσι και τη Βουδαπέστη. Όταν επέστρεψε στην Ελλάδα το 1848 έγινε έκτακτος Καθηγητής της Γενικής και της Παθολογικής Ανατομικής και το 1862 τακτικός Καθηγητής της Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών. Διετέλεσε Κοσμήτωρ της Ιατρικής το 1865 και το 1891 και Πρύτανης το 1887. Με το έργο του έθεσε τα θεμέλια της σύγχρονης Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών κατά τις τελευταίες δεκαετίες του 19^{ου} αιώνα. Ήταν ένας ευσυνείδητος

πανεπιστημιακός δάσκαλος, με πλούσια κοινωνική και πατριωτική δράση και αξιόλογο συγγραφικό έργο. Ήταν από τους πιο φανατικούς υποστηρικτές της επανάστασης στη Θεσσαλία (1854) και στην Κρήτη (1866, 1878). Έγινε αντιπρόεδρος στην Εθνοσυνέλευση του 1863.

Ο Θεόδωρος Αφεντούλης εκτός από τη διδακτική και συγγραφική του ενασχόληση ανέπτυξε επιτυχή δραστηριότητα σε όλους τους τομείς της ιατρικής. Το 1854-55 κυκλοφόρησε το τρίτομο σύγγραμμά του «Στοιχεία Παθολογικής Ανατομίας». Κλασικό σύγγραμμα αποτελεί η τρίτομη «Φαρμακολογία, ήτοι περί Φύσεως και Δυνάμεως και Χρήσεως Φαρμάκων» (1875) και τα «Στοιχεία Επιστημονικής Φυτολογίας» (1887).

Διετέλεσε διευθυντής επί σειρά ετών του Τζανείου Νοσοκομείου. Σημαντική ήταν η προσφορά του στη διοίκηση του νοσοκομείου ως μέλος του αδελφάτου και στην επιστημονική διεύθυνση της Παθολογικής Κλινικής. Ασκούσε την ιατρική στον Πειραιά. Ανάμεσα στα πανεπιστημιακά του καθήκοντα και το έργο του στο Τζάνειο, διέθετε χρόνο να περιθάλλει με φροντίδα τους αρρώστους ακόμη και στα σπίτια τους.

Το όνομά του συνδέθηκε άρρηκτα με το Τζάνειο Νοσοκομείο και το δόγμα του «Ουδείς Έλλην ιατρός αφιλοσόφητος». Κατά τη θεμελίωση του νοσοκομείου αναφέρει στον πανηγυρικό του λόγο: «Άνδρες, Πειραιείς έναν νέον σταθμόν θεμελιώνομεν σήμερον εις την όδον του πολιτισμού. Ένα νέον τρόπαιον δημιουργούμεν σήμερον κατά της βαρβαρότητος και κατά του στενόκαρδου εγωισμού. Μίαν νέα απόδειξιν παρέχομεν σήμερον εις τον κόσμον τον εξευγενισμένον.

Στο Τζάνειο εκτελούσε και φαρμακολογικά πειράματα, όπως αναφέρει στον τρίτο τόμο της φαρμακολογίας του, μια εποχή όπου η πειραματική φαρμακολογία ήταν άγνωστη στην Ελλάδα.

Παράλληλα, καλλιέργησε τον πεζό και ποιητικό λόγο και συγκέντρωσε τα έργα του στον τόμο «Φιλολογικά Πάρεργα» (1870-1881).

Στ. Ι. Μαγιάτης