



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
«ΤΖΑΝΕΙΟ»



ΤΟΜΟΣ 16 - ΤΕΥΧΟΣ 3 - ΙΟΥΛΙΟΣ 2011 -ISSN 1791-1362

www.tzaneio.gr

Από τη Σύνταξη

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Ακόμα ένα τεύχος των Επιστημονικών Χρονικών είναι στη διάθεσή σας. Το ιατρικό σώμα στη περιδίνηση μίας απίστευτης σε μέγεθος, πολυεπίπεδης κρίσης προσπαθεί να κρατήσει την πυξίδα του επιστημονικού προσανατολισμού και να μην υποστεί τη σημαία της επιστημονικής παραγωγής και δράσης.

Πτυχή αυτής της στάσης είναι και η απρόσκοπτη έκδοση σε χαλεπούς καιρούς επιστημονικού περιοδικού.

Η Συντακτική Επιτροπή των Επιστημονικών Χρονικών ευχαριστεί όλους τους συναδέλφους μου με την επιστημονική τους συνεισφορά και με τα άρτια κείμενα τους προτρέπουν και επιτρέπουν την έκδοση ενός ακόμα υψηλού, θέλουμε να πιστεύουμε, επιπέδου τεύχους.

Καλή ανάγνωση.

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
Κ. Τζιρογιάννης	Εξειδικευμένος Διαβητολόγος

Εκδόσεις: MEDICAL GRAPHICS – Αγγελική Αμφιλοχίου
Διεύθυνση: Ζαννή 10-12, Πειραιάς 185 36, τηλ. 210 4510874, φάξ 210 4528025
e-mail: hronos@otenet.gr website: www.medicalgraphics.gr

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

Περιεχόμενα

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. **Μορφολογική ταξινόμηση των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων του νεφρού των ενηλίκων.** 107
Α. Ζήζη Σεργιαντζόγλου
Παθολογοανατομικό Τμήμα, Τζάνειο ΓΝΠ
2. **Παθοφυσιολογία. Η δεξιά καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με οξεία πνευμονική νόσο: Μέρος 1ο.** 115
Α. Πρεκατές
Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ, Τζάνειο ΓΝΠ
3. **Διάγνωση, ενδείξεις και θεραπεία εκριζώσεως της λοίμωξης από *Helicobacter Pylori*** 123
Β. Ντούλη, Χ. Τζάθας
Γαστρεντερολογική κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. **Επιπολασμός και διαγνωστική προσέγγιση ρικετσιώσεων σε νοσηλευόμενα άτομα.** 127
Μ. Τζιράκη, Α. Λαζαρίδου, Α. Γεωργιάκη, Κ. Γιαννούλη, Γ. Αλτουβάς, Χ. Πουλοπούλου, Κ. Θέμελη – Διγαλάκη
Τμήμα Κλινικής Μικροβιολογίας Γ. Ν. Πειραιά ΤΖΑΝΕΙΟ
2. **Συσχετίσεις του καρκίνου του προστάτη με της παχυσαρκία και τη στεφανιαία νόσο.** 132
Κ. Σταματιού1, Γ. Ντιλέρνια2, Ν Γαλαριώτης1, Ν Πιέρρης1, Α. Ζίζη3 Α Λαμπρακόπουλος1
1Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Ουρολογική κλινική.
2Ιατροδικαστική Υπηρεσία Αθηνών.
3Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Εργαστήριο παθολογικής ανατομίας
3. **Κολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση ανιχνευθείσα με τη χρήση ιστικού Doppler σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη** 136
Α. Θεοδόσης – Γεωργιάς1, Δ. Μπελντέκος1, Γ. Τσιαούσης1, Ε. Φουστέρης2, Ζ. Κατίδης1, Σ. Χαντανής1, Α. Μελιδώνης2, Στ. Φούσας1
1Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχοκαρδιογραφίας, Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
2Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
4. **Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αναφοράς του διαλυτού ST2, ειδικά όταν εμφανίζουν διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας.** 142
Ε. Φουστέρης 1, Α. Μελιδώνης.1, Γ. Πανουτσόπουλος.2, Α. Θεοδόσης Γεωργιάς3, Σ. Τζερεφός3, Σ. Χαντανής.3, Σ. Ματσάγγος.4, Π. Σπυροπούλου.4, Ε. Μπουτάτη5, Γ. Δημητριάδης5, Σ. Ράπτης 5
1 Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ»
2 Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης & Ποιότητας Ζωής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου
3 Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ»
4 Σταθμός Αιμοδοσίας Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ»
5 Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας, «ΑΤΤΙΚΟΝ» Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Υπεύθυνος: Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος

1. Η χρήση τοπικών και συστηματικώς χορηγουμένων στεροειδών έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην αιφνίδια απώλεια ακοής νευροαισθητηριακής αιτιολογίας 146
2. Η επίπτωση της μηνιγγίτιδας μειώνεται στις ΗΠΑ αλλά ακόμα αποτελεί θανατηφόρα νόσο 146
3. Το T score και το FRAX score προβλέπουν τον κίνδυνο καταγμάτων σε διαβητικούς ασθενείς 147
4. Η γονιδιακή θεραπεία δεν βελτιώνει την μέση επιβίωση ή το μέσο χρόνο μέχρι τον ακρωτηριασμό σε ασθενείς με σοβαρή ισχαιμία κάτω άκρων 147
5. Η προσθήκη στεροειδών στην αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική στην μείωση των ημερών παραμονής στο νοσοκομείο σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας 148
6. Η μεταμόσχευση πνευμόνων και καρδιάς έχει την ίδια αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως του χρόνου διενέργειας της 148

IV. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Συστάσεις και οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Κλινικής Βιοχημείας για τον εργαστηριακό έλεγχο κατά την διάγνωση και παρακολούθηση του σακχαρώδους διαβήτη. 149
Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος

V. ΣΥΝΕΔΡΙΑ

154

VI. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

156

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 σπανίων 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. Μορφολογική Ταξινόμηση των Νεφροκυτταρικών Νεοπλασμάτων του Νεφρού των Ενηλίκων.

Αδ. Ζήζη-Σερμπετζόγλου

Παθολογοανατομικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) αποτελεί το 2% - 3% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό και εξακολουθεί να είναι κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Είναι γνωστό ότι το ΝΚΚ δεν θεωρείται πλέον ότι αποτελεί ένα μοναδικό όγκο, αλλά μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με διαφορές σε ιστοπαθολογικό, μοριακό και γονιδιακό επίπεδο. Το πυρηνικό grade, το στάδιο της νόσου και οι ιστολογικοί υπότυποι είναι οι πιο σπουδαίοι προγνωστικοί παράγοντες. Στην πρώτη διεθνή συνάντηση που έγινε υπό την αιγίδα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας με αντικείμενο τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού έγινε αποδεκτό ότι τα κοκκιοκυτταρικά και σαρκωματοειδή καρκινώματα του νεφρού δεν είναι πλέον ξεχωριστές οντότητες. Βρέθηκε ότι το κοκκιοκυτταρικό – ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα δεν αποτελεί εύρημα ενός μόνο τύπου ΝΚΚ, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλά νεοπλάσματα όπως στο συμβατικό ΝΚΚ, στο ογκοκύττωμα, στο θήλωμα και στο χρωμόφοβο καρκίνωμα. Σε αυτό το άρθρο περιγράφονται τα μορφολογικά και ανοσοιστοχημικά χαρακτηριστικά των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων και συζητείται η διαφορική διάγνωση αυτών.

Λέξεις ευρετηρίου: Επιθηλιακά νεοπλάσματα νεφρού, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ταξινόμηση, ανοσοιστοχημεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) αποτελεί το 2% - 3% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό και εξακολουθεί να είναι κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Απαντάται σε όλες τις ηλικίες και κυρίως την 6η – 7η δεκαετία της ζωής. Η σχέση ανδρών – γυναικών είναι 2:1, ενώ δεν υπάρχει σημαντική διαφορά προσβολής μεταξύ δεξιού και αριστερού νεφρού. [1,2]

Βλαπτικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΝΚΚ είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία (δείκτης σωματικής μάζας >29) [3] και επίκτητες ή συγγενείς πολυκυστικές ασθένειες. [4] Η κλασική τριάδα πόνος – αιματουρία – ψηλαφητή μάζα, ανευρίσκεται μόνο στο 10% των ασθενών, ενώ συχνότερα εμφανίζεται πόνος (41%), αιματουρία (38%) και ψηλαφητή μάζα (24%). Πυρετός παρουσιάζεται στο 20% - 30% των ασθενών και είναι το μοναδικό σύμπτωμα στο 2%. [5] Αναιμία ανευρίσκεται στο 20% - 40% των ασθενών, ενώ δεν είναι σπάνια η μη μεταστατική

ηπατική δυσλειτουργία και η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Επίσης ελάχιστοι όγκοι συνοδεύονται από παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως αυτός του νεφρού που μερικές φορές αποτελούν και την αρχική εκδήλωση της νόσου. [6] Τέτοιου είδους συμπτώματα μπορεί να προκαλέσουν «οι μικροί σε μέγεθος όγκοι», οι οποίοι ανακαλύπτονται τυχαίως στην CT, στη MRI ή στο υπερηχογράφημα. Οι όγκοι αυτοί συχνά είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για μη χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές, (όπως η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες και η καταστροφή με κρυοπηξία).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Ιστολογικός βαθμός κακοηθείας

Ένας από τους κυριότερους προγνωστικούς παράγοντες είναι το πυρηνικό grade (nuclear grade). Υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης του βαθμού της ιστολογικής κακοηθείας στο ΝΚΚ που αναφέρονται στο πυρηνικό grade, αλλά δεν υπάρχει ομοφωνία ποιο είναι το πιο χρήσιμο και το

καθένα από αυτά εμφανίζεται να έχει ουσιαστικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. [7,8]

Το σύστημα με την ευρύτερη αποδοχή είναι το σύστημα κατά Fuhrman et al (1982) (πίνακας 1)

Πίνακας 1. Σύστημα βαθμοποίησης του ΝΚΚ κατά Fuhrman et al			
Βαθμός	Μέγεθος πυρήνα	Μορφολογία πυρήνα	Πυρήνια
1	10μm	Στρογγυλός και ομοιόμορφος	Απόντα ή πολύ μικρά
2	15μm	Ανώμαλος	Παρόντα
3	20μm	Εμφανώς ανώμαλος	Μεγάλα
4	20+μm	Bizarre ή πολύλοβος	Μεγάλα

Το σύστημα αυτό παρουσιάζει αρκετά προβλήματα αναπαραγωγιμότητας, τα σημαντικότερα των οποίων εστιάζονται στην αδυναμία αναγνώρισης των πυρήνων και στην εκτίμηση του μεγέθους των. Σε όγκους σταδίου T1 το πυρηνικό grade είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης με ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης 91%, 83%, 60% και 0% για τους βαθμούς διαφοροποίησης 1, 2, 3, 4 αντίστοιχα.

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του ΝΚΚ είναι καθοριστικής σημασίας, λόγω του ότι εκτός από την πρόγνωση καθορίζεται και η αντιμετώπιση της νόσου. Τα συστήματα σταδιοποίησης που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το σύστημα του Robson και το σύστημα της UICC/AJCC/TNM 1997 (πίνακας 2). [9]

Πίνακας 2. Παθολογοανατομική σταδιοποίηση των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού		
Robson: 1969	UICC/AJCC/TNM: 1992	UICC/AJCC/TNM: 1997
1. Ενδονεφρικό	pT1 Ενδονεφ. διαμ. <2,5εκ	pT1 Ενδονεφ. διαμ <7εκ
2. Διήθ. περινεφ. ιστών	pT2 Ενδονεφ. διαμ >2,5εκ	pT2 Ενδονεφ. διαμ. >7εκ
3. Όγκος στη ΝΦ ΚΚΦ ή στους επιχώριους λεμφαδένες	pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών, όχι περιτονία Gerota	pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών όχι περιτονία Gerota
4. Διήθ. γειτονικών οργάν. μετάσταση	pT3b Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ	pT3b Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ κάτω από διαφρ.
		pT3c Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ πάνω από διαφρ.
	pT4 Όγκος πέρα από Gerota	pT4 Όγκος πέρα από περι- τονία Gerota

ΝΦ: Νεφρική φλέβα

ΚΚΦ: Κάτω κοίλη φλέβα

Αν και το σύστημα Robson φαίνεται να προβλέπει τις διαφορές επιβίωσης ανάλογα με το στάδιο η αξία του περιορίζεται αφού κατατάσσει στο ίδιο στάδιο την επέκταση του όγκου στα αγγεία και την λεμφαδενική συμμετοχή καταστάσεις όμως που έχουν τελείως διαφορετική πρόγνωση. [10] Έτσι προτιμάται από πολλούς η ταξινόμηση TNM που καθορίζει ακριβέστερα την ανατομική επέκτασή της νόσου. Η επικρατούσα TNM του 1997 αναθεωρήθηκε και τη διαδέχθηκε η κατάταξη της WHO κατά TNM του 2002 (πίνακας 3). [11]

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση κατά TNM 2002
pT1: Ενδονεφρικός διαμ. ≤ 7εκ.
pT1a: Ενδονεφρικός διαμ ≤ 4εκ.
pT1b: Ενδονεφρικός διαμ >4 εκ και ≤ 7εκ.
pT2: Ενδονεφρικός διαμ >7εκ
pT3: Επέκταση του όγκου στις μεγάλες φλέβες, διήθηση επινεφριδίου ή περινεφρικών ιστών όχι περιτονία Gerota
pT3a: Διήθηση επινεφριδίου, περινεφρικού ή περιπυελικού λίπους όχι περιτονία Gerota
pT3b: Μακροσκοπικά διήθηση της ΝΦ ή ΚΚΦ κάτω από το διάφραγμα
pT3c: Μακροσκοπικά διήθηση της ΚΚΦ πάνω από το διάφραγμα
pT4: Διήθηση των ιστών πέραν της περιτονίας Gerota

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Είναι γνωστό ότι το νεφροκυτταρικό νεόπλασμα δεν αποτελεί πλέον ένα μοναδικό όγκο, αλλά μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με διαφορές σε ιστοπαθολογικό, μοριακό και γονιδιακό επίπεδο. Πρώτος ο Thoenes και συν. (1985) περιέγραψε ένα νέο τύπο ΝΚΚ το κυριότερο μορφολογικό χαρακτηριστικό του οποίου ήταν τα χρωμόφοβα κύτταρα. Αργότερα μια ερευνητική ομάδα επί του νεφροκυτταρικού καρκινώματος πρότεινε μια νέα ταξινόμηση (UICC/AJCC 1997, (πίνακας 4), η οποία αποτέλεσε την βάση της τελευταίας ταξινόμησης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO 2004) (πίνακας 5). [11]

Πίνακας 4. UICC/AJCC 1997		Πίνακας 5. WHO 2004	
Κακοήθη	Καλοήθη	Κακοήθη	Καλοήθη
Συμβατικό (διαυγοκυτ) ΝΚΚ		Συμβατικό(διαυγοκυτ).ΝΚΚ (6 0%-80%)	
Θηλώδεις καρκίνωμα	Θηλώδεις αδένωμα	Θηλώδεις ΝΚΚ (10% -18%)	Θηλώδεις αδένωμα
		Πολύχρωμο κυστικό ΝΚΚ	
Χρωμόφοβο καρκίνωμα	Ογκοκύττωμα	Χρωμόφοβο ΝΚΚ (2%-6%)	Ογκοκύττωμα
Καρκίνωμα αθροιστικών σωληναρίων		Καρκίνωμα αθροιστικών σωληναρίων (<1%)	
	Μετανεφρικό αδένωμα	Μυελοειδές καρκίνωμα	Μετανεφρικό αδένωμα
	Μετανεφρικό αδενόιωμα	Βλεννώδεις-σωληνώδεις και ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα (<1%)	
Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, αταξινόμητο		Αταξινόμητα νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (<1%)	

Η σημαντικότερη αλλαγή στην ταξινόμηση αυτή είναι η κατάργηση του κοκκιοκυτταρικού και σαρκωματώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Βρέθηκε ότι το κοκκιοκυτταρικό – ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα δεν αποτελεί εύρημα ενός ΝΚΚ, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλά νεοπλάσματα όπως στο συμβατικό ΝΚΚ, στο ογκοκύττωμα, στο θήλωμα και στο χρωμόφοβο καρκίνωμα.

Α. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΔΙΑΥΓΕΣ – ΑΡΑΙΟΧΡΩΜΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

1. Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΣΔΝΚΚ)

Το Συμβατικό ΝΚΚ αντιπροσωπεύει το 60 - 70% των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού. Προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιών συμπεριλαμβανομένων και παιδιών, αλλά κυρίως παρατηρείται σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Στο 90% των περιπτώσεων στο ΣΔΝΚΚ παρατηρούνται κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως η μερική ή πλήρης εξαλείψη του βραχέως σκέλους του χρωμοσώματος 3/3p με σημείο ρήξης πολύ κοντά στο γονίδιο του von Hippel – Lindau (VHL). [10,12] Μακροσκοπικά ο όγκος είναι μονήρης και η διάμετρος του μπορεί να είναι μεγαλύτερη των 7 εκ. Η επιφάνεια διατομής του έχει χρυσοκίτρινη χροιά λόγω της παρουσίας λίπους στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων.

Μικροσκοπικά το πρότυπο ανάπτυξης του νεοπλάσματος είναι σωληνώδεις, θηλώδεις, κυψελιδωτό, συμπαγές και σαρκωματώδες. Το κύριο γνώρισμα όλων των προτύπων είναι η

παρουσία στο υπόστρωμα του όγκου λεπτοτοιχωματικών αγγείων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι πολυγωνικά, κυβικά με διαυγές κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτα κυτταροπλασματικά όρια. Τα διαυγή κύτταρα είναι πλούσια σε γλυκογόνο και λιπίδια. [10]

Ανοσοφαινότυπος

LMWCK+, CK8+, CK19 +, CD10+, EMA+, Vimentin +

HMWCKs (CK5/6, 34BE2, CK903) - , P63 – . [13]

Πρόγνωση

Το πυρηνικό grade, μετά το stage είναι ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγων στο ΣΔΝΚΚ. Τα καρκινώματα βαθμού 1 αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από διαυγή κύτταρα. Επίσης υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των grade 1,2,3,4. [8]

2. Χρωμόφοβο ΝΚΚ

Το Χρωμόφοβο ΝΚΚ (ΧρΝΚΚ) πρωτοπεριγράφηκε από τους Thoenes και συν. το 1985 και αποτελεί το 5% όλων των επιθηλιακών όγκων του νεφρού. [14] Προέρχεται από τα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού. Οι γενετικές μεταβολές που παρατηρούνται είναι απώλειες των χρωμοσωμάτων Y, 1,2,6,10,13,17 και 21. [15] Μακροσκοπικά είναι ένας καλά περιγεγραμμένος όγκος, το μέγεθος του οποίου μπορεί να φθάσει και τα 23 εκ. Η επιφάνεια διατομής του έχει χροιά χαλκόχρωμη και όψη συμπαγή. Το 15% των όγκων παρουσιάζει κεντρική ίνωση.

Μικροσκοπικά το πρότυπο ανάπτυξης του νεοπλασματος είναι κυρίως συμπαγές, δοκιδώδες ή σωληνώδες. Το ΧρNKK χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων πολυγωνικών κυττάρων με αραιοχρωματικό – χρωμόφοβο κυτταρόπλασμα, στο οποίο αναγνωρίζονται λεπτοφυή ινίδια ή μικροκύστες. Αυτά αναμιγνύονται με μικρότερα κύτταρα τα οποία έχουν ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. [16] Η παρουσία περιπυρηνικής άλω στα κύτταρα του όγκου και η θετική αντίδραση τους στην ιστοχημική χρώση Hale's colloidal iron αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο υπέρ του ΧρNKK. [17]

Ανοσοφαινότυπος

Pan-cytokeratin +, EMA+ (διάχυτο), λεκτίνες+, CK7 +, CD117 +, E-cadherin+ Paralbumin + RCCαντ -/+, CD10 -, Vimentine -, AMACR-, CK20- . [13]

Πρόγνωση

Τα περισσότερα ΧρNKK είναι σταδίου T1-T2NOMO(80%) και έχουν καλή πρόγνωση (5ετής επιβίωση 78% - 92%), 10% του όγκου επεκτείνεται εκτός της κάψας, και ένα 3% διηθεί αγγεία (T3b). [18]

3. Διαγοκυτταρική ποικιλία Θηλώδες NKK

Τα διαυγή κύτταρα αποτελούν εστιακό εύρημα στο ΘNKK και μόνο στις συμπαγές περιοχές, έχουν δε παρόμοιο ανοσοφαινότυπο με αυτό του ΘNKK.

4. Επιθηλιοειδής τύπος Αγγειολιπώματος

Σπανιότατα έχει παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με το ΣΔNKK. Η προσφορά της ανοσοιστοχημείας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολύτιμη. [11]

5. Καρκίνωμα σχετιζόμενο με οικογενή διαμετάθεση/ TFE3 γονίδιο.

Το καρκίνωμα το σχετιζόμενο με οικογενή διαμετάθεση/ TFE3 γονίδιο αναφέρεται σε λίγες περιπτώσεις σε ενήλικες . Μικροσκοπικά ομοιάζει με το θηλώδες NKK.[11]

Ανοσοφαινότυπος

Το κύριο ανοσοιστοχημικό χαρακτηριστικό αυτών των νεοπλασμάτων είναι η πυρηνική ανοσοχρώση για την TFE3 protein. Επίσης το 50% αυτών εκφράζουν επιθηλιακούς δείκτες όπως EMA και Cytokeratin.

B. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΘΗΛΩΔΕΣ Ή ΣΩΛΗΝΟΔΟΘΗΛΩΔΕΣ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ

1. Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΘNKK)

Είναι ο δεύτερος πιο συχνός υπότυπος νεφροκυτταρικού καρκινώματος και παρουσιάζει ιδιαίτερες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, οι οποίες το διαχωρίζουν από τα υπόλοιπα NKK, όπως τρισωμία ή τετρασωμία 7, τρισωμία 17 ,απώλεια του χρωμοσώματος Y και απώλεια ετεροζυγωτίας του 9p13 .[11] Εμφανίζεται σε άνδρες ηλικίας 52-66 ετών και ενώ η αναλογία ανδρών/ γυναικών είναι 1,8/1 έως 3,8/1.

Μακροσκοπικά πρόκειται για σαφώς αφοριζόμενο όγκο, ο οποίος εντοπίζεται στο νεφρικό παρέγχυμα (φλοιός –μυελός 70% των περιπτώσεων) και περιβάλλεται από παχιά ινώδη ψευδοκάψα (2/3 των περιπτώσεων). Το μέγεθος του όγκου κυμαίνεται από 1,0 – 18εκ .

Μικροσκοπικά το νεόπλασμα έχει θηλώδες ή σωληνοθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης (>75%) . Οι θηλώδεις σχηματισμοί έχουν ευκρινείς αγγειοσυνδετικούς άξονες με συχνή παρουσία εντός αυτών ικανού αριθμού μακροφάγων και κρυστάλλων χοληστερίνης .

Πρόσφατα έχουν περιγραφεί δύο υπότυποι του ΘNKK:

Τύπος 1, οι θηλές επενδύονται από ένα ή δύο στοίχους μικρών επιθηλιακών κυττάρων, χαμηλού πυρηνικού grade. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς πυρήνες χωρίς εμφανείς πυρήνες και αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα . Οι θηλές είναι βραχείες και λεπτές. [11]

Τύπος 2, οι θηλές είναι μεγαλύτερες του τύπου 1 και υψηλότερου πυρηνικού grade, επενδύονται δε από κύτταρα με μεγάλους σφαιρικούς πυρήνες και προέχοντες ηωσινοφιλικούς πυρήνες. Το κυτταρόπλασμα είναι άφθονο και εντόνως ηωσινοφιλικό. [19]

Η συμπαγής ποικιλία του ΘNKK αποτελείται από ατελείς ή βραχείς θηλώδεις σχηματισμούς, οι οποίοι προσομοιάζουν με νεφρικά σπειράματα.

Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά

AMACR (P504S)+, CD10+, RCCαντ+, CK7+, EMA+, HMWCK+/-, WT1-, CD57- .

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του ΘNKK είναι πολύ καλύτερη από το ΣKNK και χειρότερη από ΧρNKK . Ο βαθμός κακοήθειας και το στάδιο έχουν προγνωστική αξία κατά την αρχική διάγνωση. Οι τύπου 1 όγκοι είναι συνήθως αρχικών σταδίων και έχουν καλύτερη πρόγνωση από ότι ο τύπος 2. Επίσης η παρουσία

ικανού αριθμού αφρωδών ιστιοκυττάρων συνοδεύεται με εξαιρετική πρόγνωση. Η απώλεια ετεροζυγωτίας του 9p13 συνοδεύεται με πτωχή πρόγνωση. [11]

2. Θηλώδες αδένωμα

Αποτελεί τυχαίο εύρημα των νεφρών των ενηλίκων. Πρόκειται για σαφώς αφοριζόμενο όγκο με φλοιώδη εντόπιση. Κύριο χαρακτηριστικά του είναι το μικρό μέγεθος (3mm – 5mm) και το χαμηλό πυρηνικό grade. Παρουσιάζει τις ίδιες γενετικές αλλοιώσεις με το ΝΚΚ με το οποίο φαίνεται σπάνια να συνυπάρχει. [11]

3. Μετανεφρικό αδένωμα

Καλά περιγεγραμμένος, μονήρης, συμπαγής όγκος διαμέτρου 0,3-20εκ.. Σε ποσοστό 50% αναγνωρίζονται θηλές ή θηλώδεις σχηματισμοί του τύπου του νεφρικού σπειράματος με εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου. Οι εν λόγω θηλές επενδύονται από ομοιόμορφα κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Μιτώσεις δεν παρατηρούνται. [11]

Ανοσοφαινότυπος

WT-1+ ,CD57+ ,CK7- ,AMACR-

4. Καρκίνωμα από αθροιστικά σωληνάρια (ΚΑΣ)

Είναι σπάνιο νεόπλασμα και αντιπροσωπεύει το 1% των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού. Προέρχεται από τα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρικού μυελού . Προσβάλλει όλες τις ηλικίες από 13 – 83 ετών (μέση ηλικία 55 έτη). [20]

Μακροσκοπικά το ΚΑΣ εντοπίζεται στην κεντρική περιοχή του νεφρού και εμφανίζεται ως μονήρης, συμπαγής ,λευκόφαιος όγκος με ασαφή όρια.

Μικροσκοπικά το νεόπλασμα έχει διάφορα πρότυπα ανάπτυξης όπως θηλώδες, σωληνώδες, συμπαγές, και ατρακτοκυτταρικό. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μετρίου μεγέθους με άφθονο ελαφρά ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, ανώμαλους πυρήνες και έντονο πυρηνίσκο. Παρατηρείται επίσης έντονη ινοβλαστική αντίδραση του στρώματος. [21] Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η δυσπλασία του επιθήλιου των παρακείμενων στο νεόπλασμα αθροιστικών σωληναρίων. [11]

Ανοσοφαινότυπος

Vimentin +,EMA+ UEA-1+,CAM.5.2+,AE1/AE3 +,HMWCK+,PAX8+, CD10-,Villin-.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του ΚΑΣ είναι πολύ φτωχή με μεταστάσεις στο 50% κατά την εμφάνιση της νόσου

και θάνατο των περισσότερων ασθενών (2/3) στα δύο πρώτα χρόνια. [21]

5. Βλεννώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα

Το βλεννώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 από τον MacLennan και συν ως «χαμηλής κακοήθειας καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων». [22] Οι περισσότεροι όγκοι είναι ασυμπτωματικοί. Η διάμετρός του κυμαίνεται από 2,2 – 12εκ. Πρόκειται για καλά περιγεγραμμένο όγκο.

Μικροσκοπικά ομοιάζει με το θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, κυρίως με το τύπο 1.

1 . Ανοσοφαινότυπος

EMA+, CK7+, CD10-/+ ,AMACR+

Γ. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΚΟΚΚΙΩΔΕΣ –ΕΩΣΙΝΟΦΙΛΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

1. Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Σε αρκετά συμβατικά ΝΚΚ αναγνωρίζονται κύτταρα με κοκκώδες- ηωσινοφιλο κυτταρόπλασμα. Αυτά τα κυτταροπλασματικά χαρακτηριστικά συσχετίζονται με όγκους υψηλής κακοήθειας και σε περιοχές παρακείμενες νέκρωσης ή αιμορραγίας. Τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά αυτού του νεοπλασματος είναι όμοια του ΣΝΚΚ.

2. Ηωσινοφιλική ποικιλία Χρωμόφοβου ΝΚΚ

Η «ηωσινοφιλική» ποικιλία του χρωμόφοβου ΝΚΚ αποτελείται εξ ολοκλήρου από κύτταρα με έντονο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα . Η θετική αντίδρασή τους στην Hale's colloidal iron έχει αναφερθεί ότι είναι εστιακή, ασθενής ή απύουσα. Στις περιπτώσεις αυτές σημαντική είναι η βοήθεια του ΗΜ με το οποίο αναγνωρίζονται μικροκυστίδια γύρω από τον πυρήνα των κυττάρων. Επίσης τα κύτταρα αυτά έχουν άφθονα μιτοχόνδρια.

3. Ογκοκυτταρική ποικιλία θηλώδους ΝΚΚ (ΟΠΝΚΚ)

Η «ογκοκυτταρική ποικιλία» του θηλώδους ΝΚΚ περιγράφηκε το 2006 και χαρακτηρίζεται από την παρουσία λεπτών θηλών επενδυομένων από ένα στοίχο κυβικών-κυλινδρικών «ογκοκυττάρων». Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς-ωοειδείς πυρήνες και ηωσινοφιλικό κοκκώδες κυτταρόπλασμα. Η «συμπαγής ογκοκυτταρική ποικιλία» είναι σπάνια και σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση θηλώδους ΝΚΚ βασίζεται στην παρουσία αφρωδών ιστιοκυττάρων, θηλών,

νεκρώσεων καθώς και στον ανοσοφαινότυπο των νεοπλασματικών κυττάρων. [23,24]

Ανοσοφαινότυπος
AMACR-, CD15-, CD117-, CK-/+, E-cadherin-/+, EM
A+/-, CD34+, Vimentin+, CD10+/-, CK20-.

4. Ογκοκύττωμα

Αποτελεί το 7% έως 10% όλων των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων. Προέρχεται από τα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού. [25]

Μακροσκοπικά είναι ένα καλά περιγεγραμμένος όγκος με χαρακτηριστική κιτρινόφαιη χροιά και συχνή κεντρική ίνωση.

Μακροσκοπικά τα νεόπλασμα αποτελείται από συμπαγείς περιοχές, θυλάκους και κυψελίδες. Το υπόστρωμα είναι υποκυτταρικό, και υαλοδοποιημένο. Τα ογκοκύτταρα είναι στρογγυλά – πολυγωνικά με άφθονο μικροκοκκιδώδες κυτταρόπλασμα, στρογγυλούς μικρούς ομοιόμορφους πυρήνες και μικρό κεντρικό πυρηνίσκο. Ο αριθμός των μιτώσεων είναι ελάχιστος. Επέκταση του νεοπλασματος στο περινεφρικό λίπος και διήθηση αγγείων παρατηρείται στο 20% και 5% των περιπτώσεων αντίστοιχα. [26]

Ανοσοφαινότυπος
CKAE1/AE3+, CD117+, RCCαντ +
Vimentin-, CK7-.

5. Αγγειομυλίωμα

Ο επιθηλιοειδής τύπος του αγγειομυλιώματος περιλαμβάνει διάχυτες ομάδες πολυγωνικών κυττάρων με κοκκώδες - ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και μεγάλους ακανόνιστους πυρήνες. Συνοδεύεται με μεταστάσεις και υποτροπές.

Ανοσοφαινότυπος
HMB45+, melan A+, SMA+, EMA-, CKs -.

D. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΑΤΡΑΚΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ

Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού σε ένα μικρό ποσοστό έχουν ατρακτοκυτταρική (σαρκωματοειδή) εμφάνιση, όπως το διαυγοκυτταρικό (5%), το χρωμόφοβο (9%), το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων (16%-36%), το βλεννώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα και το αμιγώς σαρκωματώδες ΝΚΚ. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι τόσο τα διαυγή κύτταρα όσο και το σαρκωματώδες στοιχείο προέρχονται από ένα αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο το οποίο

διαφοροποιείται προς διάφορες κατευθύνσεις. Περίπου το 3% των ΝΚΚ είναι σαρκωματώδη και σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO κατατάσσονται στην κατηγορία των αταξι-νόμητων (unclassified RCCs). [11,27]

Το σαρκωματώδες καρκίνωμα του νεφρού (ΣΚΝ) είναι όγκος μεγάλου μεγέθους σκληρής σύστασης, με περιοχές νεκρώσεως και αιμορραγίας. Μικροσκοπικά αποτελείται από ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία κυρίως έχουν στροβιλοειδή διάταξη. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν έντονο πυρηνικό πολυμορφισμό, προέχοντα πυρηνίσκο, και ικανό αριθμό μιτώσεων.

Ανοσοφαινότυπος

Ο ανοσοφαινότυπος του ΣΚΝ παρουσιάζει ετερογένεια δηλαδή το σαρκωματοειδές στοιχείο είναι θετικό στη βιμεντίνη, εστιακά θετικό στην δεσμίνη, ακτίνη, MyoD1 (κυτταροπλασματική χρώση), CD117.

Πρόγνωση

Το ΣΚΝ έχει επιθετική πορεία και ο μέσος όρος επίβιωσης είναι περίπου 4,3 μήνες.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Στη διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων του νεφρού αυτό το οποίο αξιολογείται είναι το γενικό ιστολογικό πρότυπο του νεοπλάσματος (μακρο-μικρο). Ως εκ τούτου η λήψη πολλών τομών και η γνώση των ιστολογικών προτύπων θα μας οδηγήσουν στην Τελική Διάγνωση. Η βοήθεια της ανοσοιστοχημείας, το ΗΜ και οι γενετικές μεταβολές είναι σημαντική για την επίλυση των διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων.

Στη Δ/Δ συμβ. ΝΚΚ από θηλ. ΝΚΚ ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις θηλές αληθείς ή ψευδείς. Οι ευδιάκριτοι αγγειοσυνδετικοί άξονες των αληθών θηλών, τα αφρώδη ιστιοκύτταρα εντός αυτών και η παρουσία κοκκίων αιμοσιδηρίνης στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων είναι στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του θηλ. ΝΚΚ. Το θηλώδες ΝΚΚ παρουσιάζει θετικότητα στην CK7 ενώ το συμβ. ΝΚΚ μορφή εκφράζει την βιμεντίνη κυρίως στους ενδιάμεσους και υψηλής κακοήθειας όγκου. Η πρακτική αξία της CK7 είναι περιορισμένη λόγω της σπάνιας έκφρασης στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα.

Το συμβ. ΝΚΚ σπανιότατα παρουσιάζει εικόνες από μεγάλα πολύμορφα διαυγή κύτταρα όμοια με εκείνα του ΧρΝΚΚ. Στις περιπτώσεις αυτές σταθερό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο του ΧρΝΚΚ

αποτελεί η παρουσία περιπυρηνικής άλως στα κύτταρα του όγκου και η θετική αντίδρασή τους στην ιστοχημική χρώση Hall's colloidal iron. Ο ανοσοφαινότυπος του ΧρNKK (Vimentin-, CK7+, CD10- CD117+) μπορεί να βοηθήσει στο δ/δ από το συμβ. NKK και το ογκοκύττωμα. Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκινώματος των αθροιστικών σωληναρίων είναι η δεσμοπλασία του στρώματος, η παραγωγή εξωκυττάριας ή ενδοκυττάριας βλέννης και ανοσοφαινότυπος του νεοπλάσματος (CEA+, Ulex Europaeus+, Λεκτίνες +) ο οποίος δεν παρατηρείται σε κανένα άλλο νεφρικό καρκίνωμα.

Ο επιθηλιοειδής τύπος του αγγειομυολιπώματος έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με το συμβ. NKK αλλά ανοσοιστοχημικά είναι θετικό στο HMB-45, SMA. και αρνητικό στις CKs και EMA.

Στη διαφορική διάγνωση από μεταστατικά καρκινώματα η συμβολή της ανοσοιστοχημείας σε

συνδυασμό με τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα (καλή γνώση ιστορικού, ακτινολογική εικόνα κτλ) συμβάλλει πιθανόν στην ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Συνηθέστερες πρωτοπαθείς εστίες αναφέρονται ο πνεύμονας (27%), ο μαστός (17%), το πάγκρεας(9%), ο στόμαχος(9%), ο οισοφάγος (6%), ο τράχηλος μήτρας(5%) και το παχύ έντερο(5%). Δυσκολία στη Δ/Δ από το NKK παρουσιάζει και το καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων. Οι όγκοι αυτοί ανοσοιστοχημικά είναι αρνητικοί στο EMA και θετικοί στην Inhibin.

Τέλος το ατρακτοκυτταρικό-σαρκωματώδες στοιχείο του NKK μπορεί να παρουσιάζει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από το ουροθηλιακό καρκίνωμα, το σάρκωμα και το μελάνωμα.

SUMMARY

Renal cell carcinoma continues to be a major cause of morbidity and mortality worldwide. It is known that this neoplasm does not constitute a unique tumor but a rather heterogeneous group of neoplasms with differences at histopathological, molecular and genomic level. Also it is well documented that tumor stage, nuclear grade, and histological subtypes are the most important prognostic indicators for predicting outcome. According to the First International Workshop held by World Health Organization for renal carcinoma the granular and sarcomatoid carcinomas are not distinct entities since they can be recognised in many tumor types. This review describes the new morphologic classification of renal epithelial tumors and discusses the histopathological and immunohistochemical findings as well as the differential diagnosis among them.

Key words :Renal epithelial tumor , renal cell carcinoma, classification, immunohistochemistry, prognosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lipworth L, Tarone RE, Mc Laguhlin JK :The epidemiology of renal cell carcinoma.J Urol 2006;176:2353-2358.
2. ParkinCM,WhelanSL,Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents.IARC Scientific publications No155.Lyon,France;International Agency for Research on Cancer 8, 2002
3. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindlad P, et al :Obesity and renal cell carcinoma – a quantitative review BrJ Cancer2001;85:984-990 .ablicationsNo 155, 2002.
4. Rackley RR, Angermeier KW, Levin H,et al.Renal cell carcinoma arising in a regressed multicystic dysplastic kidney.J Urol 1994; 152: 1543-1545
5. McDougal WS, Garnick MB .Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma.In: Vogelzand NJ, Shipley WU ,Scardino PT,et al.,eds.Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 154-159 .
6. Kim HL, Belldegrum AS, Freitas DG, Bw MH, Han KR, Dorey Fjetal :Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications of or prognosis, J Urol 170 (5): 1742- 1746 2003
7. Παπανικολάου Α., Οικονομόπουλος Γ., Λεοτσίνη Μ. Σύγχρονα δεδομένα στην ταξινόμηση των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων .Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2003,17(1)4-15
8. Καρασαββίδου Φ., Κουκούλης Γ. Προγνωστικοί παράγοντες νεφροκυτταρικού καρκινώματος . Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2007,21(3)112-121
9. Gelb AB. Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. Cancer 1997; 80Q 981 – 986
10. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Seminars Diagn. Pathology 1998; 15(1) 68-76
11. World Health Organization Classification of Tumors (WHO'04). Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by John N Eble et al 2004.
12. Hansel DE. Genetics alterations and histopathologic findings in familiar renal cell carcinoma. Histol Histopathology 21; 437-444 2006
13. Liu, Qian J, Bostwick DG "Kidney" in Diagnostic Immunohistochemistry edited by David Dabbs, Churchill Livingstone Elsevier
14. Thoenes W., Storkel S., Rumpelt JH Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract 1986, 181: 125-143
15. Kovacs A, Kovacs G.Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas.Genes Chromosomes Cancer 1992;4:267-268.
16. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T et al.Chromophobe cell carcinoma of the kidney.A clinicopathologic study of 21 cases:Am J Surg Pathol1995;19:1245-1256
17. Tickoo SK, Amin MB ,Zarbo RJ.Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms including chromophobe renal cell carcinoma:emphasis on technique and patterns of staining. Am J Surg Pathol 1998;22: 419-424 .
18. Onishi T, OishiY, Yanada S, et al.Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe renal cell carcinoma .BJU Int 2002;90:529-532.
19. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enza H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on Histopathology 18: 487-494 ,2003
20. Dimopoulos MA, LogothetisCJ, Markowitz A, et al.Collecting duct carcinoma of the kidney.Br J Urol 1993;71:388-391.
21. Tokuda N, Naito S ,Matsuzaki O,et al.Collecting duct carcinoma (Bellini duct) renal cell carcinoma :a nationwide survey in Japan J Urol 2006;176:40-43.
22. Aubert S, Duchene F,Augusto D,et al.Low- grade tubular myxoid renal cell tumors: a clinicopathological study of 3 cases.Am J Surg Pathol 2004;12:179-183
23. Lopez – Beltran A, Scarpelli M., Montironi R, Kirkali : 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults., Eur .Urol 49: 798-85, 2006
24. Reuter VE "Renal tumors exhibiting granular cytoplasm" Seminars in Diagnostic Pathology 1999 N°2 (May) 135-145
25. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, et al.Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases.Am J Surg Pathol 1997;21:871-883.
26. Licht MR,Novick AC,Tubbs RR ,et al.Renal oncocytoma.clinical and biological correlates.J Urol 1993;150:1380-1383.
27. R.J. Cohen FRCPA; J.E. Mc Neal, MD et al: Sarcomatoid Renal cell Carcinoma of Papillary Origin: A case Report and Cytogenetic Evaluation . Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2000, 124: 1830-1832

2. Παθοφυσιολογία. Η Δεξιά Καρδιακή Λειτουργία σε Ασθενείς με Οξεία Πνευμονική Νόσο: Μέρος 1ο

Αθ. Πρεκατές

ΜΕΘ, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι αλληλοεπιδράσεις της καρδιάς – πνευμόνων, γεγονός που μας επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση και κλινική εφαρμογή της πνευμονικής παθοφυσιολογίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αλληλεπιδράσεις καρδιάς-πνευμόνων είναι πολύ σημαντικές για την καρδιοπνευμονική ομοιοστάση και αποτελούν μία από τις κυριότερες παραμέτρους για την σωστή αιμοδυναμική παρακολούθηση (monitoring). Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (ΔΔΚ) τις περισσότερες φορές οφείλεται σε πνευμονικές νόσους, οξείες ή χρόνιες. Η ΔΔΚ, στους ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο ή στις Μονάδες Εντατικής ή Καρδιολογικής Θεραπείας, έχει δεχτεί μικρότερη προσοχή παρά το γεγονός ότι πάνω από τρεις δεκαετίες έχει χρησιμοποιηθεί ο καθετηριασμός της δεξιάς καρδιάς για να διαγνωστούν, να εκτιμηθούν και να αριστοποιηθούν οι διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές επεμβάσεις. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από χαμηλή καρδιακή παροχή, υπόταση, ηπατομεγαλία και αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο. Η ικανότητα να διατηρούμε σε φυσιολογικά επίπεδα την λειτουργία της δεξιάς κοιλίας έχει πολύ καλά εκτιμηθεί και αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την τελική έκβαση του ασθενούς. Αν και η πνευμονική καρδιά είναι συνήθης, η επίπτωση της ΔΔΚ σε ασθενείς με βαριά πνευμονική νόσο παραμένει άγνωστη. Επί πλέον, σε ασθενείς με προχωρημένη πνευμονική νόσο δεν είναι γνωστή η συχνότητα και η μορφή της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η καρδιογενής καταπληξία, που οφείλεται στην ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, έχει περίπου την ίδια θνητότητα με την ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, που προκαλεί καταπληξία. Επίσης, έχει βρεθεί ότι, οι σηπτικοί ασθενείς, που αποβιώνουν, έχουν δυσλειτουργία και των 2 κοιλιών, μολονότι οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Θα αναφερθούμε κυρίως στους ασθενείς, που έχουν οξεία πνευμονική νόσο (π.χ. οξεία παρόξυνση βρογχικού άσθματος ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, πνευμονική εμβολή, ARDS, κ.λ.π.), και παρουσιάζουν οξεία απορύθμιση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας.

Πνευμονικές νόσοι με επίδραση στην

καρδαγγειακή λειτουργία

Η αυξημένη αντίσταση στους αεραγωγούς μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις, που η βλάβη είναι α. στο εσωτερικό του αυλού των αεραγωγών ή β. στο τοίχωμα αυτών ή γ. στην πέριξ των αεραγωγών περιοχή.

Α. Το εσωτερικό του αυλού των αεραγωγών μπορεί να είναι μερικώς ή πλήρως αποφραγμένο, π.χ. λόγω πολλών εκκρίσεων, όπως στη χρόνια βρογχίτιδα. Μερική απόφραξη των αεραγωγών μπορεί επίσης να απαντά στις βρογχεκτασίες, στο οξύ πνευμονικό οίδημα [καρδιογενές και μη (ARDS)], στην εισρόφηση υγρών, στις διάφορες μετεγχειρητικές καταστάσεις, λόγω κατακράτησης εκκρίσεων, κ.λ.π.

Β. Αίτια, που προέρχονται από το τοίχωμα των αεραγωγών και μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση των αεραγωγών οφείλονται : 1. στη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, όπως στο βρογχικό άσθμα, 2. στην υπερτροφία των βλεννωδών αδένων, όπως στη χρόνια βρογχίτιδα και 3. στη φλεγμονή και το οίδημα του βρογχικού τοιχώματος, όπως στη χρόνια βρογχίτιδα, στο βρογχικό άσθμα κ.λ.π.

Γ. Αίτια προερχόμενα από βλάβες, που ευρίσκονται έξω από το τοίχωμα των αεραγωγών και τα οποία μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση των αεραγωγών, π.χ. ένας βρόγχος μπορεί να πιέζεται από ευμεγέθη λεμφαδένια ή νεόπλασμα. Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια της ακτινωτής έλξης των κυψελίδων και ακολούθως μείωση της διαμέτρου των αεραγωγών, όπως επί εμφυσήματος. Επίσης περιβρογχικό οίδημα που παρατηρείται στο πνευμονικό οίδημα καρδιογενές (καρδιακό άσθμα) ή μη (ARDS) μπορεί επίσης να προκαλέσει μερική απόφραξη των αεραγωγών, προερχόμενη εκ των έξω.

Η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα, το βρογχικό άσθμα, η πνευμονική εμβολή (λόγω κυτταροκινών και καταστροφής της surfactant), το καρδιογενές ή μη πνευμονικό οίδημα (λόγω περιβρογχικού οιδήματος) μπορούν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου να προκαλέσουν αυξημένη αντίσταση, τόσο

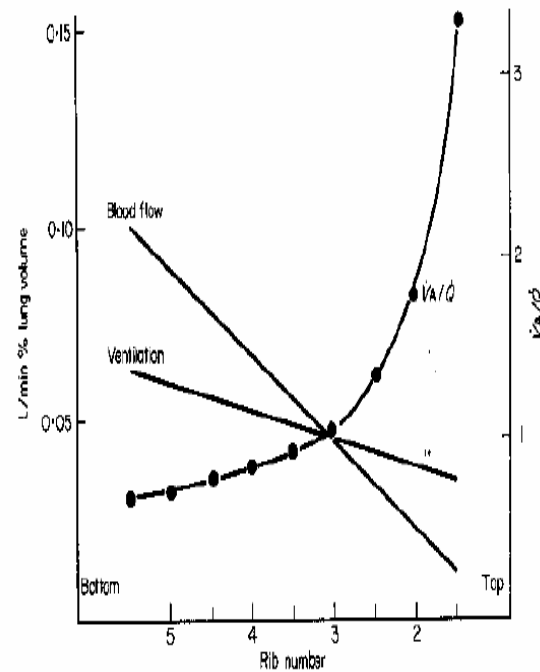
στους αεραγωγούς όσο και στα πνευμονικά αγγεία και χρήζουν ειδικής και προσεκτικής διαχείρισης και θεραπείας

Παθοφυσιολογία

Α. Πνευμονική κυκλοφορία

Η πνευμονική κυκλοφορία είναι ένα κύκλωμα με μεγάλη χωρητικότητα και χαμηλή αντίσταση και βρίσκεται μεταξύ της δεξιάς και αριστεράς κοιλίας. Ενώ κάθε όργανο δέχεται συγκεκριμένο ποσοστό της καρδιακής παροχής, οι πνεύμονες δέχονται σχεδόν όλη την καρδιακή παροχή (95% αυτής), τόσο κατά τη διάρκεια της ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Η πνευμονική κυκλοφορία διαφέρει από την συστηματική γιατί είναι σε πολύ μεγάλο ποσοστό «παθητική», δηλαδή στερείται μηχανισμών, που παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της πίεσης του αίματος. Μολονότι η φυσιολογική πνευμονική ροή είναι ίση με την συστηματική, οι σχετικά μικρές αντιστάσεις στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο μας επιτρέπουν να έχουμε χαμηλές πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία (αντιστάσεις = διαφορά πιέσεων διά ροών, $R = \Delta P / Q$). Στο επίπεδο της θάλασσας, η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, στον υγιή ενήλικα, είναι κατά προσέγγιση 9-15 mmHg (το 1/8 της συστηματικής κυκλοφορίας), η συστολική και η διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι 15-25 mmHg και 5-10 mmHg, αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ της μέσης πνευμονικής πίεσης και του αριστερού κόλπου είναι μεταξύ 5-10 mmHg. Με την αύξηση της ηλικίας, η πνευμονική αρτηριακή πίεση αυξάνεται, λόγω αυξημένων πιέσεων στην αριστερά καρδιά. Στην ηρεμία, τόσο η αιματική ροή όσο και ο αερισμός στους πνεύμονες δεν είναι ομοιόμορφος και είναι και οι δύο μεγαλύτεροι στις βάσεις και στις εξαρτώμενες από τη βαρύτητα περιοχές του πνεύμονα (σχήμα 1). Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι η σχέση αερισμού/αιμάτωσης (V_A/Q) είναι μεγαλύτερη στις κορυφές του πνεύμονα και μικρότερη στις βάσεις (σχήμα 1).



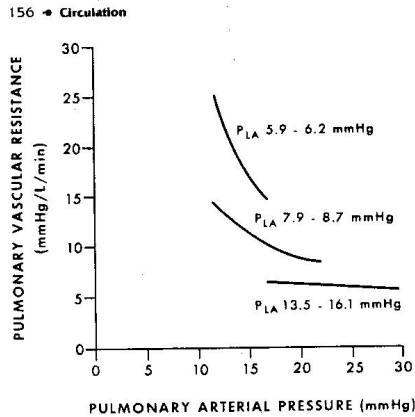
Σχήμα 1. Η κατανομή της αιμάτωσης, του αερισμού και της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στο φυσιολογικό πνεύμονα

Όταν αυξάνεται η αιματική πνευμονική ροή, τα πνευμονικά αγγεία στρατολογούνται και διατείνονται αρκετά και μετά αρχίζει να αυξάνεται η πνευμονική αρτηριακή πίεση. Παράδειγμα αποτελεί η άσκηση, κατά την οποία παρατηρείται στρατολόγηση και διάταση των πνευμονικών αγγείων, που επιτρέπουν το πνευμονικό αγγειακό δένδρο να «χωρέσει» την μεγάλη αύξηση της καρδιακής παροχής, με αποτέλεσμα η πίεση στην πνευμονική αρτηρία να αυξάνεται πολύ λίγο. Αυτός είναι ο κύριος λόγος, που κατά τη διάρκεια της άσκησης, η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία παραμένει κάτω από 30 mmHg. Στους αθλητές, που γυμνάζονται έντονα και στους οποίους η καρδιακή παροχή μπορεί να φθάσει έως στα 20 λίτρα το λεπτό, η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία μπορεί να αυξηθεί πολύ λίγο (λίγο πάνω από τα 30 mmHg), κατά τη διάρκεια της μέγιστης άσκησης, λόγω επαναστρατολόγησης και διάτασης των πνευμονικών αγγείων.

Οι πνευμονικές φλέβες έχουν λεπτά τοιχώματα, έτσι εύκολα α. «κολαψάζονται» και διατείνονται και β. επηρεάζονται από τις επιδράσεις τόσο των ενδαγγειακών όσο και εξωαγγειακών πιέσεων (π.χ. κυψελιδική πίεση).

Στην ηρεμία τα πνευμονικά αυτά αγγεία (φυσιολογικά) δεν έχουν αιματική ροή και όταν αυξάνεται καταλήγει στην αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας των αγγείων. Τα αγγεία, που «στρατολογούνται» πρώτα, είναι τα πνευμονικά αγγεία, που δεν είναι κοντά στην κυψελίδα και λέγονται «εξωκυψελιδικά» ή «corner» αγγεία. Το καθαρό αποτέλεσμα από αυτήν την επαναστρατολόγηση και διάταση των αγγείων είναι ότι παρατηρείται αφ' ενός μεν η μείωση της πίεσης

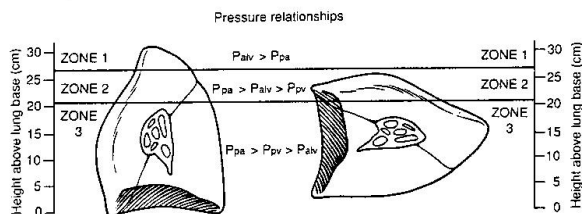
στην πνευμονική αρτηρία (σχήμα 2) και αφ' ετέρου αυξημένη ροή στα εξωκυψελιδικά αγγεία, που συμβάλλει στην αύξηση του ενδοπνευμονικού βραχυκυκλώματος (Shunt) και στην επακόλουθη αρτηριακή υποξυγοναιμία. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν μεγάλη κλινική σημασία ιδιαίτερα στους ασθενείς με υποκείμενη πνευμονική ή καρδιακή αγγειακή νόσο και πρέπει πάντα να τους σκεφτόμαστε.



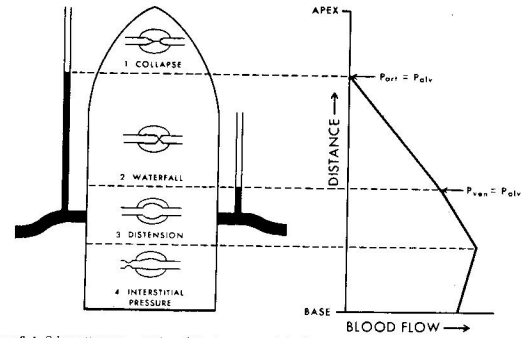
Σχήμα 2. Τα αποτελέσματα των μεταβολών της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR), σε 3 διαφορετικές πιέσεις στον αριστερό κόλπο.

B. Οι ζώνες των πνευμόνων – West

Η πίεση που αναπτύσσεται στις κυψελίδες επηρεάζει την πίεση και τη ροή της πνευμονικής κυκλοφορίας, που έχει σαν αποτέλεσμα την επίδραση στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Έτσι, όλη αυτή η δυναμική κατάσταση έχει οδηγήσει στις 4 λειτουργικές ζώνες στον πνεύμονα. Αυτές οι ζώνες ορίζονται από την σχέση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, της πνευμονικής φλεβικής πίεσης και της κυψελιδικής πίεσης (Σχήμα 3 και 4). Για να μπορέσουμε να εξηγήσουμε τις διάφορες μεταβολές, που συμβαίνουν στο αγγειακό πνευμονικό δίκτυο και στην οξυγόνωση, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πολύ καλά τις ζώνες West και την επιρροή που έχουν στις αιμοδυναμικές διαταραχές, ιδιαίτερα αν ο ασθενής είναι διασωληνωμένος και σε μηχανική αναπνοή.



Σχήμα 3. Οι λειτουργικές ζώνες του πνεύμονα (Ζώνες West) στην ύπτια και όρθια θέση



Σχήμα 4. Σχηματική παράσταση των 4 ζωνών του πνεύμονα. Το αποτέλεσμα όγκου του πνεύμονα στην κατανομή της πνευμονικής αιματικής ροής.

Ζώνη 1

Η Ζώνη 1, όταν ο πνεύμονας είναι σε όρθια θέση, ορίζεται ως η περιοχή που η κυψελιδική πίεση (P_{alv}) υπερβαίνει την πνευμονική αρτηριακή πίεση (P_{pa}) (σχήμα 1β), που με τη σειρά της υπερβαίνει την πνευμονική φλεβική πίεση (P_{pv}), δηλ. $P_{alv} > P_{pa} > P_{pv}$. Στην ζώνη 1, η κυψελιδική πίεση, που περιβάλλει την πνευμονική μικροκυκλοφορία, πιέζει τα αγγεία και μειώνει πολύ την ροή αίματος. Όταν ο ασθενής είναι σε υποογκαιμική καταπληξία ή έχει πνευμονική εμβολή η ζώνη 1 αυξάνεται, έτσι παρατηρείται αύξηση του νεκρού χώρου, που μπορεί να φανεί με τη χρήση του καπνογράφου, κατά την οποία λόγω αύξησης του νεκρού χώρου, το εκπνεόμενο $PaCO_2$ μειώνεται. Επομένως, μερικές φορές όταν έχουμε ένα ασθενή πολύ-τραυματία, που αιμορραγεί συνεχώς αλλά ήπια και κλινικά δεν έχει στοιχεία αιμορραγίας, μπορεί η μέτρηση του τελο-εκπνεόμενου CO_2 να βοηθήσει στη διάγνωση της ύπουλης υποογκαιμίας.

Ζώνη 2

Η Ζώνη 2, όταν ο πνεύμονας είναι σε όρθια θέση, ορίζεται ως η περιοχή που η πνευμονική αρτηριακή πίεση (P_{pa}) υπερβαίνει την κυψελιδική πίεση (P_{alv}), που με τη σειρά της υπερβαίνει την πνευμονική φλεβική πίεση (P_{pv}), δηλ. $P_{pa} > P_{alv} > P_{pv}$ (σχήμα 3). Η οδηγός κλίση για δημιουργία ροής είναι η διαφορά μεταξύ της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης στην κυψελίδα. Η πίεση στην πνευμονική αρτηριακή πίεση αυξάνει 1 cm H_2O ανά εκατοστό από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονα (κατακόρυφη απόσταση, λόγω βαρύτητας). Επίσης, γνωρίζουμε ότι η κυψελιδική πίεση είναι ομοιογενής σ' όλες τις ζώνες του πνεύμονα. Έτσι, η οδηγός πίεση ($P_{pa} - P_{alv}$) και η ροή αίματος αυξάνουν από την κορυφή προς τη βάση (σχήμα 1). Οι μεταβολές στις σχέσεις των πιέσεων μεταξύ των κυψελίδων και των πνευμονικών αγγείων αλλάζουν τις πιέσεις της κυψελιδικής και πνευμονικής φλεβικής πίεσης, δημιουργώντας το καλούμενο Starling resistor (σχήμα 4). Ακολούθως, η ροή στα τριχοειδή, δια μέσου της ζώνης 2, είναι διαλείπουσα, εξαρτώμενη από την πίεση στις πνευμονικές φλέβες και την πίεση στις κυψελίδες. Όταν η πνευμονική φλεβική πίεση υπερβαίνει την κυψελιδική τα τριχοειδή είναι

ανοικτά και όταν η κυψελιδική πίεση υπερβαίνει την πνευμονική φλεβική πίεση τα τριχοειδή είναι κλειστά. Όταν η ζώνη 2 στον ασθενή είναι πολύ αυξημένη τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα κατά την μέτρηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων το αποτέλεσμα να είναι ψευδές, διότι στην εκτίμηση των πνευμονικών αντιστάσεων ρόλο παίζουν μόνο οι πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία και στις πνευμονικές φλέβες. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί έτσι μπορεί να διαγνωστεί η υπερεμφύσηση του πνεύμονα (αύξηση ζώνης 2 ή 1), με τη βοήθεια του καπνογράφου, σε κάθε ασθενή που έχει βαρεία πνευμονική νόσο (π.χ. πνευμονική εμβολή, ARDS, κ.λ.π.). Επίσης, μπορεί να υπερεκτιμηθεί η πνευμονική αρτηριακή πίεση και έτσι να έχουμε «ψευδή» πνευμονική υπέρταση.

Ζώνη 3

Στη ζώνη 3 η πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι μεγαλύτερη από την πνευμονική φλεβική πίεση και αυτή είναι μεγαλύτερη από την κυψελιδική ($P_{pa} > P_{pv} > P_{alv}$) (σχήμα 3). Έτσι, η αιματική ροή στον πνεύμονα προσδιορίζεται από τη διαφορά μεταξύ πνευμονικής αρτηριακής και πνευμονικής φλεβικής πίεσης (επειδή αμφότερες υπερβαίνουν την κυψελιδική πίεση). Στη ζώνη 2, η αυξημένη ροή από την κορυφή προς τη βάση (στην περιοχή 2) είναι το αποτέλεσμα της βαρύτητας και της στρατολόγησης των αγγείων, που προηγουμένως ήταν κλειστά. Η αιματική ροή είναι υψηλότερη στη βάση του πνεύμονα ενώ η πνευμονική αγγειακή αντίσταση είναι μειωμένη, λόγω στρατολόγησης και διάτασης των πνευμονικών αγγείων. Στη ζώνη 3, η αιματική ροή επηρεάζεται από την στρατολόγηση των πνευμονικών αγγείων και από την μετέπειτα διάταση των ήδη ανοικτών αγγείων. Ουσιαστικά όταν θέλουμε να γνωρίζουμε τις πνευμονικές πιέσεις, την πίεση ενσφήνωσης και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, πρέπει ο ασθενής να είναι στη ζώνη 3, γιατί διαφορετικά τα αποτελέσματα μας θα είναι αναληθή.

Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού η αύξηση της πίεσης των αεραγωγών προκαλεί μία αύξηση στη ζώνη 2, με μείωση της ζώνης 3. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να είναι πολύ σημαντικό σε ένα ασθενή που είναι σε ύπτια θέση και σε μηχανικό αερισμό. Ας υποθέσουμε ότι η μέση πνευμονική φλεβική πίεση, στο επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής, είναι 16.5 cm H₂O και αυτή ευρίσκεται 12 cm από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, τότε η πνευμονική φλεβική πίεση στην πρόσθια επιφάνεια των πνευμόνων θα είναι 4.5 cm H₂O (δηλ. 16.5 - 12), που έμμεσα αποτελεί και τη διαπνευμονική πίεση. Έτσι, σ' αυτήν την περιοχή μία διαπνευμονική πίεση π.χ. των 5 cm H₂O, θα προκαλούσε μία μόνιμη ζώνη 2, με αποτέλεσμα να έχουμε αύξηση του νεκρού χώρου και μερικές φορές αιμοδυναμική αστάθεια και βραδυκαρδία. Έχει αποδειχτεί ότι εκείνο που έχει μεγάλη σημασία δεν είναι η κυψελιδική πίεση, αλλά η διαπνευμονική πίεση και κανονικά αυτήν πρέπει να υπολογίζουμε, όταν είναι να εξηγήσουμε την αιμοδυναμική

αστάθεια, την υπερεμφύσηση πνεύμονα, κ.λ.π. Επίσης, κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού (με ή χωρίς την εφαρμογή της PEEP), πολύ σημαντικό είναι ότι, η έμμεση απόδειξη της αύξησης του μεταφόρτιου της δεξιάς κοιλίας παρέχεται από την ύπαρξη της ανεπάρκειας της τριγλώχινος

Ζώνη 4

Η ζώνη 4 αποτελεί το πιο εξαρτώμενο τμήμα του πνεύμονα, με μειωμένη αιματική ροή, όταν ο ασθενής είναι σε όρθια θέση. Στη ζώνη 3 υπάρχει το εξής παράδοξο: να έχουμε υψηλή πίεση στα αγγεία (που οφείλεται στη βαρύτητα) και χαμηλή αιματική ροή, που δεν μπορεί να εξηγηθεί στα όρια των 3 ζωνών, που μελετώνται μόνο τα αποτελέσματα των πιέσεων, που προέρχονται από την πνευμονική αρτηρία, την πνευμονική φλέβα και τις κυψελίδες. Φαίνεται ότι, στη ζώνη 4, η αντίσταση στην αιματική ροή αφορά τα εξωκυψελιδικά και όχι τα κυψελιδικά αγγεία. Η ζώνη 4 εξαφανίζεται στη βαθιά εισπνοή, πιθανόν λόγω επαναδιανομής της αιμάτωσης, που συμβάλει στην αυξημένη αντίσταση.

Οι αναφερόμενες ζώνες δεν είναι διακριτές ανατομικές περιοχές, αλλά λειτουργικές μονάδες. Οι ζώνες αυτές μπορούν να αλλάξουν ανάλογα με τις καταστάσεις, π.χ. α. η τοποθέτηση του ασθενή σε μηχανική αναπνοή, σημαίνει θετική πίεση αεραγωγών, που αυξάνει την πίεση στις κυψελίδες και αυτό μπορεί να επηρεάσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ή β. η χορήγηση διούρησης ελαττώνει την πίεση στα αγγεία με αποτέλεσμα αύξηση της ζώνης 1 και 2 και ελάττωση της ζώνης 3. Επομένως, η γνώση της αλληλεπίδρασης των διαφόρων ζωνών στον πνεύμονα είναι πολύ σημαντική και μπορεί να εξηγήσει τις μεταβολές στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Αν παραδείγματος χάριν, ο καθετήρας της πνευμονικής αρτηρίας είναι κατά λάθος στη ζώνη 2, τότε η οδηγός πίεση είναι η διαφορά μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και της κυψελιδικής (και όχι με την πνευμονική φλεβική πίεση) και έτσι η υπολογιζόμενη πνευμονική αγγειακή αντίσταση είναι ψευδής. Εκείνο που πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα είναι ότι, στον υπολογισμό των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων ρόλο παίζουν μόνο εκείνες οι αιμοδυναμικές μετρήσεις, που γίνονται στη ζώνη 3 και σ' αυτόν συμμετέχουν η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και η πίεση στις πνευμονικές φλέβες και όχι η πίεση που προέρχεται από τις κυψελίδες.

Γ. Η θεωρία της φλεβικής επιστροφής

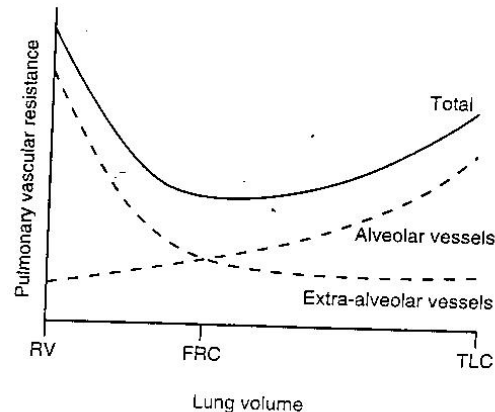
Η φλεβική επιστροφή, κατά τον Guyton, εξαρτάται από τη μέση συστηματική πίεση (που ωθεί το αίμα προς το δεξιό κόλπο) και από τη πίεση του δεξιού κόλπου, που «εμποδίζει» τη φλεβική επιστροφή. Για αρκετές δεκαετίες θεωρούνταν ότι ο αερισμός με θετικές πιέσεις αύξανε την πίεση στον υπεζωκότα και έτσι μείωνε την κλίση πίεσης για τη φλεβική επιστροφή. Ο Fessler το 1991 έδειξε, σε πειραματική μελέτη που έγινε στα σκυλιά, ότι οι

θετικές πιέσεις των αεραγωγών δεν επηρέαζαν την κλίση πίεσης για τη φλεβική επιστροφή, γιατί η πίεση στους αεραγωγούς και κατά συνέπεια η υπεζωκοτική πίεση μεταδίδονταν στον ίδιο βαθμό και στη μέση συστηματική πίεση και στην πίεση του δεξιού κόλπου. Ο Van den Berg και οι συν. απέδειξαν σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη, ότι η σταθερή αύξηση στην πίεση των αεραγωγών δεν μείωσε τη φλεβική επιστροφή, εξ' αιτίας μιας ταυτόχρονης αύξησης στην ενδοκοιλιακή πίεση. Αυτός είναι ένας ενεργός μηχανισμός στους ασθενείς που είναι ενδαγγειακά επαρκείς και με την κάτω κοίλη φλέβα να βρίσκεται στη ζώνη 3. Εν τούτοις ο Fessler και οι συν. του έδειξαν σε μία άλλη πειραματική μελέτη ότι η φλεβική επιστροφή μειώνονταν πραγματικά με τον αερισμό με θετικές πιέσεις, παρά τη διατήρηση κλίσης πίεσης. Συμπέραναν ότι, η φλεβική αντίσταση αυξάνονταν, όταν αύξανε η πίεση στους αεραγωγούς. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην ύπαρξη μιας αναδιπλούμενης αγγειακής ζώνης μεταξύ της μέσης συστηματικής πίεσης και της πίεσης στο δεξιό κόλπο. Ο Jellinek και οι συν. του, πρόσφατα επιβεβαίωσαν την αξία αυτής της θεωρίας σε ανθρώπους και υπέδειξαν ότι η κυκλοφορία στο ήπαρ θα μπορούσε να αποτελεί αυτή τη ζώνη της αγγειακής σύμπτωσης, που είναι ευαίσθητη στη μετάδοση της υπεζωκοτικής πίεσης, δια μέσου του διαφράγματος. Μία άλλη αναδιπλούμενη αγγειακή ζώνη ευρίσκεται στο θωρακικό τμήμα της άνω κοίλης φλέβας. Μεγάλη προσοχή χρειάζεται στην εκτίμηση του ασθενή, που είναι υποογκαιμικός, γιατί η άνω κοίλη φλέβα ευρίσκεται στη ζώνη 2 και μπορεί κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, λόγω του αναπνεόμενου όγκου, να συμπιεστεί μερικώς η άνω κοίλη φλέβα και έτσι να περιορίσει πρόσκαιρα την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας. Αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρείται στην κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ), γιατί το θωρακικό τμήμα της ΚΚΦ, ευρίσκεται στη Ζώνη 3 και αυτό αποτελεί μια πολύ σημαντική πληροφορία που είναι ουσιαστική στους ανθρώπους.

Δ. Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις

Οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις υπολογίζονται από τη διαφορά πιέσεων μεταξύ της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (P.A.P) και της πίεσης στον αριστερό κόλπο (L.A.P) διά της καρδιακής παροχής (C.O) [$PVR = (μέση PAP - LAP) / C.O$]. Η ροή αίματος στην πνευμονική δεν είναι γραμμική αλλά σφυγμική και στροβιλώδης. Τελικά, ο όγκος αίματος στην πνευμονική μεταβάλλεται από τις μεταβολές στην πίεση, στην αιματική ροή, στην διαθωρακική πίεση και στη θέση του σώματος. Αυτοί οι παράγοντες είναι πολύ σημαντικοί στην εξήγηση των τιμών που αφορούν τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR) και ειδικότερα στην εκτίμηση των πνευμονικών αγγειακών διαταραχών. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι σε φυσιολογικές καταστάσεις η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία ή στην πνευμονική φλέβα προκαλεί ελάττωση στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (σχήμα 2) διότι α. αυξάνεται

η στρατολόγηση των πνευμονικών αγγείων, κυρίως των εξωκυψελιδικών και β. διατείνονται τα πνευμονικά αγγεία. Οι όγκοι του πνεύμονα επηρεάζουν παθητικά τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και είναι χαμηλότερες στην λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και υψηλότερες στον υπολειπόμενο όγκο (RV) και στην ολική χωρητικότητα πνεύμονα (TLC) (Σχήμα 5). Είναι πολύ σημαντικό όταν ένας ασθενής είναι σε μηχανική αναπνοή και έχει αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις να γνωρίζουμε σε ποιους αναπνεόμενους όγκους αερίζει ο ασθενής και σε ποιους στατικούς όγκους ευρίσκεται ο ασθενής (δηλ. αν ο ασθενής είναι στην RV ή FRC ή TLC).



Σχήμα 5. Η σχέση μεταξύ των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και στατικών όγκων του πνεύμονα. Με τη βαθιά εισπνοή, από την υπολειπόμενο όγκο (RV) προς την ολική χωρητικότητα του πνεύμονα (TLC), η πνευμονική αντίσταση στα κυψελιδικά αγγεία αυξάνεται, ενώ η αντίσταση στα εξωκυψελιδικά αγγεία μειώνεται. Οι χαμηλότερες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις παρατηρούνται στη ζωτική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC).

Δηλαδή αν ο ασθενής έχει ARDS συνήθως αναπνέει κάτω από την FRC, με αποτέλεσμα ο εφαρμοζόμενος αναπνεόμενος όγκος (6ml/kg), θα επηρεάσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, που αφορούν κυρίως τα εξωκυψελιδικά αγγεία και όχι τα κυψελιδικά (σχήμα 5). Ετσι, πρέπει να γνωρίζουμε ποιες συνθήκες πρέπει να βάλουμε στον συγκεκριμένο ασθενή για να είναι καλύτερα τόσο από αιμοδυναμική όσο και από αναπνευστική κατάσταση.

Δύο είναι οι κύριοι παράγοντες, που επηρεάζουν την πνευμονική αγγειακή αντίσταση, οι παθητικοί και οι ενεργητικοί. Οι παθητικοί παράγοντες είναι οι: α. η πίεση στον αριστερό κόλπο [η αύξηση της προκαλεί ελάττωση στην υπολογιζόμενη πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR)] (σχήμα 2), β. η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, που φυσιολογικά προκαλεί ελάττωση της υπολογιζόμενης (PVR) [σχήμα 2], γ. η διαπνευμονική πίεση (επηρεάζεται από τη μείωση ή την αύξηση της FRC και από την υπεζωκοτική πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση ή μείωση της PVR), δ. ο πνευμονικός όγκος αίματος (η μετατόπιση του αίματος από την συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία προκαλεί μείωση

στην PVR) και ε. το ιξώδες του αίματος (η αύξηση του προκαλεί αύξηση στη PVR). Οι ενεργητικοί παράγοντες είναι: α. η κυψελιδική υποξία (αυξάνει την PVR), β. η οξυαιμία (αυξάνει την PVR), γ. η κυψελιδική υπερκαπνία (αυξάνει την PVR), δ. διάφορες χυμικές ουσίες [(όπως οι κατεχολαμίνες, οι προσταγλαδίνες της F- σειράς και E-σειράς, οι ενδοθηλίνες και η αγγειοτενσίνη), που αυξάνουν την PVR], και ε. η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη και η προστακυκλίνη, που αυξάνουν την PVR.

Ε. Γενικά περί παθοφυσιολογίας

Στην οξεία πνευμονική καρδιά (ΟΠΚ) παρατηρείται διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, που οφείλεται στην αύξηση του μεταφόρτιου. Οι πιο συχνές αιτίες οξείας πνευμονικής καρδιάς (cor pulmonale) είναι η πνευμονική εμβολή, το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και οι επιπλοκές από την εφαρμογή της μηχανικής αναπνοής. Λιγότερο συχνές αιτίες είναι το οξύ έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας και η οξεία απορύθμιση της αντιρρόπησης της χρόνιας πνευμονικής υπέρτασης. Επίσης, το status Asthmaticus (βαρύτατο οξύ βρογχικό άσθμα) ή η οξεία παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, μπορούν να προκαλέσουν οξεία δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας. Η σήψη συνήθως συνοδεύεται από δυσλειτουργία και των δύο κοιλιών (επηρεάζεται η λειτουργία τόσο της αριστεράς όσο και της δεξιάς κοιλίας), η οποία παρουσιάζεται με διάταση της δεξιάς και αριστεράς κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και με μειωμένη διατασιμότητα. Άλλες αιτίες δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας φαίνονται στον πίνακα 1 και περιλαμβάνουν αίτια, που η πνευμονική υπέρταση μπορεί να επιπλέκει την πρωτοπαθή παθολογία.

Το γεωμετρικό σχήμα της δεξιάς κοιλίας περιγράφεται σαν σχήμα πυραμίδας με τριγωνική βάση και με το ελεύθερο τοίχωμά της να είναι ελλειπτικό, ημισελινοειδές ή τραπεζοειδές. Το σχήμα και η διαφορετική συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας συντελεί στο να είναι η σύσπαση της «συσφυκτική» και αυτό να οδηγεί στο πλήρες άδειασμα της. Στην αριστερά κοιλία, κατά τη διάρκεια της συστολής της δημιουργείται μία υψηλή πίεση, που μαζί με την ανατομική της διαμόρφωση ωθούν το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς τη δεξιά κοιλιακή κοιλότητα. Η δυναμική αυτή κατάσταση αναφέρεται ως διαστολική κοιλιακή αλληλεπίδραση. Η δεξιά κοιλιακή λειτουργία προσδιορίζεται από την συσταλτικότητά της, από το προφόρτιο και από το μεταφόρτιο. Η παθοφυσιολογία ως εκ τούτου προσδιορίζεται από το πως οι διάφορες ασθένειες επηρεάζουν αυτές τις πλευρές. Η δεξιά κοιλία είναι καλύτερα προσαρμοσμένη από την αριστερά κοιλία στην αντιμετώπιση των καταστάσεων, που σχετίζονται με υπερφόρτωση όγκου, αλλά το αυξημένο μεταφόρτιο επηρεάζει περισσότερο τη δεξιά. Οι χαμηλές πιέσεις στη δεξιά καρδιά οφείλονται στην υψηλή διατασιμότητα της πνευμονικής κυκλοφορίας και στο λεπτό τοίχωμα της κοιλίας. Η έλλειψη όμως αρκετής

μυοκαρδιακής μάζας της δεξιάς κοιλίας σημαίνει ότι, η επαρκής συσταλτικότητά της δεν μπορεί να διατηρηθεί για μακρύ χρονικό διάστημα, όταν η πνευμονική αγγειακή αντίσταση είναι αυξημένη και έτσι απαντά μετά από κάποιο διάστημα η διάταση της δεξιάς κοιλίας σαν αντιρροπιστικός μηχανισμός. Καθώς ο αντιρροπιστικός μηχανισμός της διάτασης αρχίζει να επιδεινώνεται, η κοιλία αρχίζει να ανεπαρκεί και τα κλινικά σημεία της ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας γίνονται εμφανή. Επίσης, περίπου στο ίδιο χρονικό διάστημα, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να συντελέσει στην μεταβολή της μεσοκοιλιακής διαφραγματικής κλήσης, αντιστρέφοντας τη διαστολική κοιλιακή αλληλεπίδραση (ευθυσμός ή D shape εικόνα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος), με επακόλουθο την «απρόσκλητο» εισβολή της δεξιάς κοιλίας μέσα στην αριστερά. Αυτό έχει σαν συνέπεια να μην παρατηρούνται έκδηλα οι ενδείξεις της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, τουλάχιστον αρχικά, αλλά το αριστερό κοιλιακό προφόρτιο να μειώνεται, με αποτέλεσμα να έχουμε συμπτώματα από την αριστερά κοιλία, τα οποία να οφείλονται στη χαμηλή καρδιακή παροχή. Επί πλέον, η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να υφίσταται, χωρίς όμως ενδείξεις δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

Η παθογένεση της πνευμονικής υπέρτασης στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) σχετίζεται κυρίως με τη χρόνια υποξυγοναιμία και υπερκαπνία και τον συνοδό αυξημένο ενδοαγγειακό όγκο. Αν η δεξιά κοιλία αντιρροπίζει την πνευμονική υπέρταση και η κατάσταση ευρίσκεται υπό έλεγχο τότε παρατηρείται υπερτροφία αυτής. Ο υπερτροφικός μυς της δεξιάς κοιλίας μπορεί να αντιρροπήσει τη διάταση, αλλά το αυξημένο μυϊκό φορτίο και οι αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο παίζουν σπουδαίο ρόλο στην αντιρρόπηση ή μη της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Σ' όλες αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει ένα κρίσιμο σημείο (critical point), που αν υπερκεραστεί, η δεξιά δεν θα μπορεί πλέον να αντιρροπήσει. Επακόλουθα των ανωτέρω είναι ότι, α. η κλίση της μεσοκοιλιακής διαφραγματικής πίεσης αντιστρέφεται (κλίνει προς τα αριστερά), β. Παρατηρείται ανώμαλη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, γ. Οι πιέσεις στους κόλπους αυξάνονται και δ. Παρατηρείται ανεπάρκεια τριγλώχινος. Σε μερικές καταστάσεις η ανεπάρκεια της τριγλώχινος μπορεί να μην αναγνωρίζεται, ακόμη και με την εκτέλεση του υπερηχογραφήματος καρδιάς, χωρίς όμως τούτο να αποτελεί σίγουρο σημείο, ότι πράγματι δεν υπάρχει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Έτσι, όταν η αντιρρόπηση καταρρίπτεται αναπόφευκτα καταλήγουμε στην ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Στη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας η ανεπάρκεια της (κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40-45%) καταλήγει σε πτωτική πορεία. Έτσι, ο αυξημένος όγκος και η αυξημένη πίεση της δεξιάς κοιλίας, καταλήγει σε αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο, στην ελάττωση της οδηγούς πίεσης στα στεφανιαία

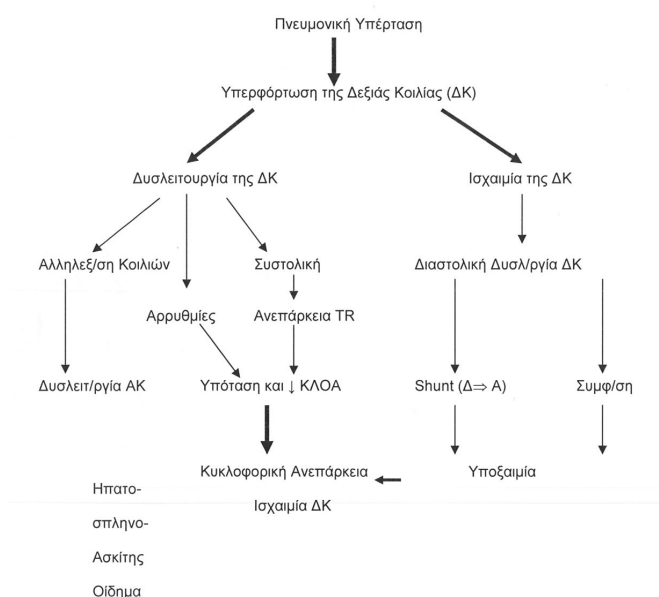
αγγεία [Διαστολική αρτηριακή πίεση – πίεση στην κεντρική φλεβική πίεση (αύξηση αυτής)] και στην επιδείνωση της καρδιακής παροχής της δεξιάς κοιλίας. Η χαμηλή καρδιακή παροχή της δεξιάς κοιλίας προκαλεί ελάττωση του προφόρτιου της αριστεράς κοιλίας, που συμβάλλει στην υπόταση. Η δυσκινησία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η δημιουργούμενη αντιστροφή των ενδοκοιλιακών πιέσεων χειροτερεύει ακόμη περισσότερο την αρτηριακή πίεση, προκαλώντας υπόταση, που είναι επιζήμια για όλα τα όργανα. Επίσης, η χαμηλή αρτηριακή πίεση (κυρίως η διαστολική για τα στεφανιαία) και η χαμηλή φλεβική επιστροφή,

λόγω καταπληξίας, οδηγούν σε απώτερη ελάττωση των πιέσεων στα στεφανιαία. Αυτό δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο που ονομάζεται αυτο-επιδείνωση (auto-aggravation). Επιπρόσθετα, πολύ σημαντικό είναι ότι η αυξημένη πίεση στο δεξιό κόλπο, οδηγεί σε περιφερικό οίδημα και διάταση-διόγκωση των οργάνων (ηπατομεγαλία, διόγκωση σφαγίτιδων, οίδημα κάτω άκρων, ασκίτη, κλ.π.), που πρέπει να αντιμετωπιστεί έγκαιρα, γιατί αν δεν αντιμετωπιστεί θα οδηγήσει σιγά-σιγά σε δυσλειτουργία και ανεπάρκεια αυτών.

Πίνακας 1. Αιτίες της οξείας δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας: πρωτογενή αίτια και απορύθμιση των χρόνιων καταστάσεων με πνευμονική υπέρταση	
Πρωτογενή αίτια	Απορύθμιση χρόνιων νόσων
1. Ογκος/πίεση υπερφόρτωση * Ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας * ARDS * Μαζική Πνευμονική Εμβολή * Εμβολή Αμνιακού Υγρού	1. Αναπνευστική νόσος * Πνευμονική καρδιά – Διάμεση πνευμον/θεια * Χρ. Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια –COPD * Απνοια–Υπνου και κυψελιδικός υποαερισμός
2. Μηχανικά * Μηχανικός αερισμός	2. Μυϊκή αδυναμία 3. Νευρομυϊκή νόσος * Πολιομυελίτιδα * Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση
3. Άλλα * Σήψη	3. Νόσοι του Συνδετικού ιστού * Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού * Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος * Ρευματοειδής Αρθρίτιδα * Ήπατο Πυλαίο-Πνευμονικό Σύνδρομο
4. Καρδιακές νόσοι * Καρδιομυοπάθειες – διατατική ισχαιμική * Ανεπάρκεια τριγλώχινας / Πν/κής * Ρήξη τριγλ/νας (τραύμα, λοίμωξη)	4. Καρδιακές νόσοι * Απορύθμιση συγγεν. καρδιοπάθειας/ενήλικα Ενδοκαρδιακό Shunt Καρδιομυοπάθεια – διατατική / ισχαιμική

Οι διάφορες πνευμονικοί νόσοι (COPD, βαριά κρίση βρογχικού άσθματος, πνευμονική εμβολή, ARDS, κ.λ.π.) μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική υπέρταση, που προκαλεί αύξηση του μεταφόρτιου της δεξιάς κοιλίας με επακόλουθο αύξηση της πίεσης στη δεξιά κοιλία (Σχήμα 6). Η αύξηση του μεταφόρτιου της δεξιάς κοιλίας προκαλεί α. δυσλειτουργία στη δεξιά κοιλία και β. ισχαιμία στο μυοκάρδιο της δεξιάς. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας προκαλεί α. λόγω αλληλεξάρτησης των 2 κοιλιών δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (τόσο κατά την συστολή όσο και κατά τη διαστολή), που οδηγεί σε χαμηλή καρδιακή παροχή, β. αρρυθμίες, που οδηγούν στη χαμηλή καρδιακή παροχή και στην υπόταση, και γ. συστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, που οδηγεί αφ' ενός μεν στην ανεπάρκεια τριγλώχινος και αφ' ετέρου στη χαμηλή καρδιακή παροχή και στην υπόταση. Τελικά, το σύνδρομο της χαμηλής

καρδιακής παροχής και υπότασης οδηγεί σε κυκλοφορική ανεπάρκεια και ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας (Σχήμα 6). Επίσης, λόγω αυξημένων πιέσεων στη δεξιά κοιλία και υπερφόρτωσης δημιουργείται ισχαιμία στη δεξιά κοιλία, που προκαλεί δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (κυρίως κατά τη διαστολική φάση), που οδηγεί α. σε Shunt από δεξιά προς τα αριστερά (λόγω αυξημένων πιέσεων στη δεξιά κοιλία που συντελεί στη διάνοιξη του ωοειδούς ή βοταλείου τρήματος) και β. σε συμφόρηση. Η δημιουργία ή η αύξηση του Shunt οδηγεί σε υποξυγοναιμία, η οποία οδηγεί πάλι σε κυκλοφορική ανεπάρκεια και ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας (σχήμα 6). Επίσης, η συμφόρηση οδηγεί σε ηπατομεγαλία, ασκίτη, και περιφερικό οίδημα. Δημιουργείται δηλαδή ένας φαύλος κύκλος, που είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστεί.



Σχήμα 6. Οι επίδραση της πνευμονικής υπέρτασης στην λειτουργία της δεξιάς και αριστεράς κοιλίας

Συμπέρασμα

Η πολύ καλή γνώση της παθοφυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος (πνευμονικό παρέγχυμα, αναπνευστική αντλία και πνευμονικό αγγειακό δίκτυο) βοηθά πολύ στην επίλυση δύσκολων καταστάσεων, που αφορούν κλινικά προβλήματα της δεξιάς καρδιάς και ειδικότερα τους ασθενείς που είναι σε μηχανική αναπνοή και παρουσιάζουν οξεία πνευμονική εμβολή, ARDS, βαρύ βρογχικό άσθμα, οξεία παρόξυνση χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας (όπως σε COPD), οξεία μετεγχειρητική ανεπάρκεια, κ.λ.π.

SUMMARY

The clinical application of lung pathophysiology requires a good understanding of the concept of the interaction of the function of the lung and pulmonary circulation..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bleeker G, Steendijk P, Holman E, et al. Acquired right ventricular dysfunction. Heart 2006; 92:i14-i18
2. Mebazaa A, Nieminen M, Packer M, et al. For the Survive investigations. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007; 297:1883-1891
3. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. Chest 1998; 113; 576-583
4. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. Crit Care Med 2006; 34:2287-2293
5. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. Intensive Care Med 2003; 29:1426-1434
6. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. Curr Opin Crit Care 2007; 13:532-540
7. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. Eur Respir J 1996; 9:1283-1292
8. Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S, et al. Randomized clinical trials with levosimendan. Am J Cardiol 2005; 96(suppl 6A):74-79G
9. Mebazaa A., Karpati P., Renaud E., et al. Acute right ventricular failure: from pathophysiology to new treatments. Intensive Care Med 2004; 30:185-196
10. Follath F., Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study) (a randomized doubled-blind trial). Lancet 2002; 360:196-202
11. Mebazaa A., Barraud D., Welschbillig S. Randomized clinical trials with levosimendan. Am J Cardiol 2005; 96 (Suppl 6A):74G-79G
12. Palevsky HI. Pulmonary Circulation. In Grippi MA. Pulmonary Pathophysiology. Ed. J.B.Lippincott Company. Philadelphia 1995 pp: 179-194
13. Fessler H, Brower R, Wise R, Premutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. Am Rev Respir Dis 1991; 145:19-24
14. Jellinek H, Krenn H, et al. Influence of superior vena caval zone conditions on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. Anesthesiology 2000; 95:1083-1088.

3. Διάγνωση, Ενδείξεις και Θεραπεία Εκρίζωσης της Λοίμωξης από *Helicobacter Pylori*.

Ντούλη Β., Τζάθας Χ.

Γαστρεντερολογική κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης αναλύεται η παθοφυσιολογία, η επιδημιολογία, η διαγνωστική προσέγγιση, οι ενδείξεις εκρίζωσης και η αντιβιοτική θεραπεία της λοίμωξης από *Helicobacter Pylori*.

Λέξεις ευρετηρίου: *Helicobacter Pylori*, γαστρίτιδα, εκρίζωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1983 οι Warren και Marshall ανακοίνωσαν την ανακάλυψη ενός νέου για την εποχή βακτηριδίου που ονόμασαν αρχικά *Campylobacter Pyloridis* και ακολούθως *Campylobacter Pylori*. Η τελική ονομασία όμως, η οποία καθιερώθηκε και με την οποία είναι γνωστό σήμερα είναι *Helicobacter Pylori* (H.P.).[1]

Η ανακάλυψη αυτή ήρθε να ανατρέψει τις ως τότε πεποιθήσεις που ήθελαν το στομάχι να μην αποικίζεται από βακτηριακή χλωρίδα.[2] Μάλιστα, το H.Pylori επιβιώνει και αποικίζει εκλεκτικά τον γαστρικό βλεννογόνο, εξαιτίας της αντοχής του σε όξινο περιβάλλον.

Πρόκειται για το πρώτο βακτήριο που χαρακτηρίστηκε ως ανθρώπινο καρκινογόνο τάξης [1] (βέβαιο) το 1994[3], αν και παρά την εκτεταμένη έρευνα οι μηχανισμοί της H.P. σχετιζόμενης γαστρικής καρκινογένεσης δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί.[4,5]

Παρόλα αυτά, η συχνότερη, αλλά και ευρύτερα μελετημένη επιπλοκή της λοίμωξης από H Pylori είναι το πεπτικό έλκος.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Πρόκειται για ένα Gram αρνητικό σπειροειδούς σχήματος βακτήριο, πλάτους 0,5-1 μm και μήκους περίπου 3μm.[2] Μοιάζει με τα Καμπυλοβακτηρίδια στο ότι είναι αυστηρά μικροαερόφιλο και απαιτεί διοξειδίο του άνθρακα για την ανάπτυξη του, με τη διαφορά όμως πως έχει αρκετά πολωμένα μαστίγια με περίβλημα σε αντίθεση με το μοναδικό και χωρίς περίβλημα πολωμένο μαστίγιο των Καμπυλοβακτηριδίων.[2]

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η οδός μετάδοσης είναι τόσο η στόματο-στοματική, όσο και κόπρο-στοματική, με τους συγγενείς 1ου βαθμού (γονείς και αδέρφια) να παίζουν ρόλο στον τρόπο μετάδοσης.

Η εγκατάσταση του ελικοβακτηριδίου στον γαστρικό βλεννογόνο είναι αποτέλεσμα των χαρακτηριστικών του, που του επιτρέπουν να επιβιώσει στις αντίξοες συνθήκες του γαστρικού περιβάλλοντος. Πρακτικά η H.P. λοίμωξη σημαίνει επικράτηση του ελικοβακτηριδίου στον γαστρικό βλεννογόνο σε αριθμό μεγαλύτερο από το 50% του συνολικού αριθμού των μικροβίων στο στομάχι.[6] Η H.P. λοίμωξη οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, η οποία ουσιαστικά παραμένει δια βίου. Σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, η χρόνια λοίμωξη θα οδηγήσει σε απώλεια γαστρικών αδένων και συνεπώς σε μείωση της εκκριτικής λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, δηλαδή σε ατροφική γαστρίτιδα.[7] Η κατάσταση αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε εντερική μεταπλασία, ακολούθως δυσπλασία και τελικά γαστρικό καρκίνο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια από τις συχνότερες χρόνιες λοιμώξεις στον άνθρωπο, που μπορεί να αποκτηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως αποκτάται νωρίς στην παιδική ηλικία. Εάν δε δεν χορηγηθεί θεραπεία, παραμένει για το υπόλοιπο του βίου του ασθενή.[1,8] Σε παγκόσμιο επίπεδο, τουλάχιστον το 50% του πληθυσμού έχει μολυνθεί.[1] Στις δυτικές χώρες ο επιπολασμός της H.P. λοίμωξης αναφέρεται μεταξύ 30-40%, ενώ στην Ασία ανέρχεται στο 60%. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μείωση των ποσοστών λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες με

την πάροδο των ετών, εξαιτίας της συνεχούς βελτίωσης των κοινωνικό-οικονομικών συνθηκών διαβίωσης κυρίως στην παιδική ηλικία. Αντίθετα αύξηση των ποσοστών λοίμωξης παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες.[1,6,8]

Η Η.Ρ. λοίμωξη φαίνεται να απαντά με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα, αν οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα επαναλοίμωξης (5-8%) από ότι οι άντρες.[1]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση της Η.Ρ. λοίμωξης γίνεται με διαφορετικές μεθόδους ανάλογα με το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Έτσι οι μέθοδοι που επιστρατεύονται είναι:

- Η. Pylori αντιγόνο κοπράνων
- Δοκιμασία αναπνοής
- Ορολογικό τεστ
- Αντιβιογράμμα.

Αναλυτικότερα:

- Το Η.Ρ. αντιγόνο κοπράνων βασίζεται στην ανοσοχρωματογραφία μονοκλωνικού αντισώματος σε δείγμα κοπράνων. Έχει υψηλή ειδικότητα (98%) και ευαισθησία (94%). Το τεστ θετικοποιείται από τα αρχικά στάδια της λοίμωξης, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί και για τον έλεγχο του αποτελέσματος της θεραπείας εκρίζωσης.
- Η δοκιμασία αναπνοής βασίζεται στην ανίχνευση των παραγόμενων από τον καταβολισμό της ουρίας προϊόντων. Στους ασθενείς, αφού φυσήξουν σε ένα δείγμα ελέγχου, ζητείται να πουν ουρία, σεσημασμένη με άνθρακα 13 ή 14. Μετά από μισή ώρα μετράται η συγκέντρωση του σεσημασμένου άνθρακα στην αναπνοή. Η συγκέντρωση είναι υψηλή μόνο όταν υπάρχει ενζυμική δραστηριότητα ουρεάσης στο στομάχι, γεγονός που ισχύει μόνο στην περίπτωση της Η.Ρ. λοίμωξης. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν κυρίως: 1)το κόστος των αναλυτών και 2)τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (είτε λόγω λοίμωξης με ορισμένες μορφές Η. Pylori που δεν παράγουν αρκετή ουρεάση, είτε λόγω πρόσφατης χρήσης αντιβιοτικών, βισμούθιου, H2 blockers, PPIs).
- Το ορολογικό τεστ έχει υψηλή ειδικότητα (>90%) και ευαισθησία. Βασίζεται στον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών G των αντισωμάτων κατά του Η.Ρ. Είναι χρήσιμο για την αρχική διάγνωση ασθενών με Η.Ρ. λοίμωξη (κυρίως νεαρών χωρίς παράγοντες κινδύνου που δεν χρήζουν ενδοσκοπήσεως), δεν μπορεί όμως να διαγνώσει την επιτυχία ή όχι της θεραπείας εκρίζωσης, αφού οι τίτλοι αντισωμάτων παραμένουν υψηλοί αρκετό καιρό μετά από την εκρίζωση του Η.Ρ.
- Το αντιβιογράμμα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο

προσδιορισμού της θεραπείας σε γεωγραφικές περιοχές με αυξημένη αντίσταση στην μετρονιδαζόλη και την κλαριθρομυκίνη. Τα εν λόγω αντιβιοτικά δεν πρέπει να συνιστανται σε θεραπεία πρώτης γραμμής στις γεωγραφικές αυτές περιοχές.[1]

Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση της Η.Ρ. λοίμωξης. Χρήσιμες μπορεί να είναι μόνο σε ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη (π.χ. πεπτικό έλκος, γαστρικό καρκίνο, MALT λέμφωμα).[1]

Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν:

- Ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως σε ασθενείς με συμπτώματα πεπτικού έλκους, προκειμένου να ελεγχθεί ο βλεννογόνος του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου και να ληφθούν βιοψίες κυρίως από το άντρο του στομάχου.
- Ιστολογική εξέταση σε δείγματα βιοψιών από βλάβες του στομάχου.[1]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht III σε εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού προχωρούμε στις εξής περιπτώσεις:

Με ισχυρή ένδειξη:

- Πεπτικό έλκος (με ενεργό ή μη αιμορραγία, είτε επιπλεγμένο, είτε όχι)
- Ατροφική γαστρίτιδα
- Χαμηλής κακοήθειας HP(+) MALT λέμφωμα σταδίου 1
- Μετά από αφαίρεση γαστρικού καρκίνου
- Σε συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο
- Μετά από επιθυμία του ασθενούς (εφόσον έχει προηγηθεί ολοκληρωμένη ενημέρωση από τον ιατρό)
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία
- Σε επικείμενη έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ, όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει χρονίως ΜΣΑΦ.

Με μέτρια ένδειξη:

- Μετά από χειρουργηθέν πεπτικό έλκος
- Μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενή που παρουσίασε αιμορραγία από το πεπτικό
- Δυσπεπτικά ενοχλήματα (μετά από διερεύνηση σε ασθενείς >45 ετών, εμπειρικά σε ασθενείς <45 ετών)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με PPIs λόγω ΓΟΠΝ.[9]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht III για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού χρησιμοποιούμε ως θεραπεία εκλογής:

Την θεραπεία πρώτης γραμμής, που περιλαμβάνει

το τριπλό σχήμα: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 για 10 ημέρες.

Εναλλακτικό σχήμα πρώτης γραμμής θεωρείται και το παρακάτω: PPIs x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 και μετρονιδαζόλη 500mg x2 για 10 ημέρες. Το σχήμα αυτό όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις μονήρους αντοχής στην κλαριθρομυκίνη, αλλά μόνο σε περιοχές όπου η αντοχή στην μετρονιδαζόλη είναι <40%, γεγονός το οποίο ΔΕΝ ισχύει για την χώρα μας.

Ως θεραπεία πρώτης ή και δεύτερης γραμμής προτείνεται το τετραπλό σχήμα: PPIs x2, μετρονιδαζόλη 500mg x3, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300mg x4, υδροχλωρική τετρακυκλίνη 500mg x4. Στο σχήμα αυτό τα ποσοστά εκρίζωσης εμφανίζονται υψηλά, ακόμα και σε χώρες με αυξημένη αντοχή στην μετρονιδαζόλη, όπως η χώρα μας. Η χρήση του σχήματος στη χώρα μας αντιμετωπίζει το πρόβλημα της μη διάθεσης της υδροχλωρικής τετρακυκλίνης (hostacyclin). Η αντικατάστασή της με άλλη τετρακυκλίνη π.χ. δοξυκυκλίνη (vibramycin), όπως φαίνεται από διάφορες μελέτες, επιφέρει εκρίζωση σε σαφώς μικρότερα ποσοστά, οπότε και δεν συνίσταται ευρέως.

Τελευταία δοκιμάζεται –με σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα, όπως δείχνουν διάφορες μελέτες– το λεγόμενο διαδοχικό σχήμα ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σύμφωνα με το σχήμα αυτό χορηγούμε: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2 για τις 5 πρώτες μέρες και κατόπιν PPIs x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 και ή τινιδαζόλη (Fasigyn)x2 ή μετρονιδαζόλη 500mg x2 για τις επόμενες 5 ημέρες.[9]

Είναι βέβαια γνωστό ότι ένα ποσοστό της τάξης του 20-30% των ασθενών που θα λάβουν ως θεραπεία εκρίζωσης το κλασικό τριπλό σχήμα της

πρώτης γραμμής δεν θα καταφέρουν να εκριζώσουν το ελικοβακτηρίδιο και θα χρειαστεί να καταφύγουν στις θεραπείες δεύτερης και τρίτης γραμμής.

Ως θεραπεία δεύτερης γραμμής προτείνεται το τετραπλό σχήμα με βισμούθιο που αναφέρθηκε πιο πάνω, με βασικό βέβαια πρόβλημα για τη χώρα μας τη έλλειψη διαθεσιμότητας της υδροχλωρικής τετρακυκλίνης (hostacyclin).

Έτσι στη χώρα μας στις περιπτώσεις αποτυχίας εκρίζωσης του H.P. με τις θεραπείες πρώτης γραμμής καταφεύγουμε σε σχήματα που συνδυάζουν τη λεβοφλοξασίνη: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, λεβοφλοξασίνη 500mg x2 για 10 ημέρες.

Ασθενείς με HP λοίμωξη που δεν ανταποκρίνονται στις προαναφερθείσες θεραπείες χρησιμοποιείται το εξής σχήμα:

PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, ριφαμπουτίνη 150mg x. Εναλλακτικά: φουραζολιδόνη (συνθετικό παράγωγο της νιτροφουραντοίνης) σε συνδυασμό με PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2.[11]

Τελευταία επιλογή σε ασθενείς που, μετά την χρήση των ανωτέρω σχημάτων, δεν επιτεύχθηκε η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου είναι η καλλιέργειά του και ο έλεγχος της ευαισθησίας-αντοχής του στα αντιβιοτικά.[10] Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι ο ρόλος και η χρήση της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος στην περίπτωση της H.P. λοίμωξης εγείρει συχνά ερωτηματικά και σκεπτικισμό, λόγω της αύξησης του κόστους που συνεπάγεται, αλλά και της δυσκολίας εφαρμογής της ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα (σε περιπτώσεις χαμηλού μικροβιακού φορτίου και εξαιτίας της διάστασης στην in vitro και in vivo αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών).[11]

SUMMARY

In this discussion, after a short description of the microbial agent named *Helicobacter Pylori* and its pathogenicity in the gastric mucosa, we will attempt to pinpoint its epidemiological aspects which will enable us to understand its significance as well as the need for “to the point cure”. We will walk through the basic means for its diagnosis at the different stages of the infection. Moreover, we will revise the indications for eradication of this specific microbial agent and we will conclude by analyzing of the different possibilities for treatment-eradication nowadays.

Key words: *Helicobacter Pylori*, gastritis, infection eradication.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://emedicine.medscape.com/article/176938-overview> (25/4/2011).
2. Greenwood D., Slack R., Peutherer J., Medical Microbiology, A guide to microbial infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control, Churchill Livingstone, 4th ed., UK, 1992.
3. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter Pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon 7-14. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1-241.
4. Israel DA, Peek RM. Surreptitious manipulation of the human host by Helicobacter Pylori. Gut Microbes 2010; 1:119-127.
5. Σουγιουλτζής Στ., Μποβαρέτος Ν., Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού-Μεταγραφική ρύθμιση και επιγενετικοί μηχανισμοί, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011.
6. Μεντής Α., Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπου: Νέα δεδομένα από το Human Microbiome Project., Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:93.
7. Αποστολόπουλος Π., Προνεοπλασματικές αλλοιώσεις και κίνδυνος εμφάνισης γαστρικών κακοηθειών, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:55.
8. Machado J.C., Gastric carcinogenesis: is there a role for genetic susceptibility?, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:83.
9. Μελά Μ., Διαδοχική έναντι άλλων θεραπειών πρώτης γραμμής, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:98-105.
10. Θωμόπουλος Κ., Εναλλακτικές λύσεις θεραπείας δεύτερης γραμμής, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:106-110.
11. Χατζηνικολάου Αθ., Πολυανθεκτικά στελέχη του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού: εναλλακτικές επιλογές για την εκρίζωση, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:111-116.

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. Επιπολασμός και Διαγνωστική Προσέγγιση Ρικετσιώσεων σε Νοσηλευόμενα Ατομα

Μ. Τζιράκη, Α. Λαζαρίδου, Α. Γεωργάκη, Κ. Γιαννούλη, Γ. Αλτουβάς, Χ. Πουλοπούλου, Κ. Θέμελη – Διγαλάκη.

Τμήμα Κλινικής Μικροβιολογίας «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εργαστηριακή επιβεβαίωση Ρικετσιώσεων σε ασθενείς του νοσοκομείου μας με ύποπτη κλινική συμπτωματολογία, κατά την τελευταία διετία.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 353 ασθενείς, που νοσηλεύτηκαν την διετία 2009-2010, με παρατεινόμενο εμπύρετο και με κλινικά συμπτώματα όπως καταβολή, μυαλγία αρθραλγία και εξάνθημα. Προσδιορίστηκαν σε 361 δείγματα ορού τα ειδικά IgM και IgG αντισώματα (Abs) για την *R.rickettsii* και την *R.typhi* με την μικρομέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (MIF- test) και αξιολογήθηκαν τίτλοι ≥ 64 μον. Προηγήθηκε ως screening test η συγκολλητινική αντίδραση Weil Felix.

Τα 300/361 δείγματα ορού ήταν αρνητικά και με τις δύο τεχνικές (83,1%). Με την Weil Felix ψευδώς θετικά ήταν 43/361 δείγματα (11,9%) στα οποία δεν ανιχνεύτηκαν ειδικά Abs. Σε 18 δείγματα από 10 ασθενείς τα αποτελέσματα ήταν θετικά και με τις δύο τεχνικές (2,83%). Σε 6/10 ασθενείς βρέθηκαν ειδικά IgM και IgG Abs έναντι της *R.typhi* και σε 4/10 ασθενείς προσδιορίστηκαν ειδικά IgM και IgG Abs έναντι της *R.rickettsii*. Τέσσερις εξ αυτών επανεξετάσθηκαν δύο και έξι μήνες μετά την διάγνωση της νόσου και τα δείγματα τους διατηρούσαν θετικούς IgG τίτλους.

Συμπεράσματικά διαπιστώνεται ότι, στο πλαίσιο διερεύνησης εμπύρετων αγνώστου αιτιολογίας ο αριθμός επιβεβαιωμένων κλινικά και εργαστηριακά Ρικετσιώσεων είναι σημαντικός. Η Weil Felix κατευθύνει την διάγνωση ως προκαταρκτική εξέταση.

Λέξεις ευρετηριασμού: Ρικετσιώση, διάγνωση έμμεσου ανοσοφθορισμού (MIF- test), συγκολλητινική αντίδραση Weil Felix.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ρικετσιώσεις είναι νόσοι με παγκόσμια διασπορά και με κλινικές εκδηλώσεις κυμαινόμενης βαρύτητας από ήπιες έως βαριές και σπανίως θανατηφόρες. Οφείλονται στις Ρικέτσιες, μικρά gram (-) κινητά κοκκοβακτηρίδια που ζουν και αναπαράγονται υποχρεωτικά ενδοκυτταρίως[1,2]. Προσβάλλουν το ενδοθήλιο μικρών και μεσαίων αγγείων προκαλώντας εκτεταμένη αγγειίτιδα, εξάνθημα και οίδημα ζωτικών οργάνων.[1] Οι Ρικέτσιες μεταδίδονται στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων μολυσμένων ξενιστών που είναι διάφορα είδη αρθροπόδων (κρότωνα, ψύλλοι, ψείρες και ακάρεα) είτε μέσω νυγμού, είτε μέσω των περιττωμάτων τους.[1] Η ταξινόμηση των

Ρικετσιών υφίσταται μεταβολές λόγω της εκτεταμένης μελέτης του γονιδιώματος τους και συμπεριλαμβάνονται συνεχώς νέα μέλη. Σήμερα στην Οικογένεια Rickettsiaceae εντάσσονται 2 γένη. Το γένος *Orientia* με αντιπροσωπευτικό είδος την *O. tsutsugamushi* και το γένος των Ρικετσιών που διαχωρίζεται σε τρεις ομάδες:

- 1) την ομάδα του εξανθηματικού τύφου (Typhus Group, TG) που εκπροσωπείται από τρία είδη την *R. typhi*, την *R. prowazekii* και την *R. candidans*.
- 2) την ομάδα του κηλιδοβλατιδώδους πυρετού (Spotted Fever Group, SPG) που περιλαμβάνει 15 είδη μεταξύ των οποίων τα *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. japonica* και *R. sibirica*.
- 3) την ομάδα των αταξινόμητων ρικετσιών.

Ανάλογα με το είδος της ρικέτσιας που προκαλεί

την λοίμωξη διακρίνονται οι παρακάτω μορφές της νόσου:

Επιδημικός εξανθηματικός τύφος που οφείλεται στην *R. prowazekii*. Είναι η μόνη από τις ρικετσιώσεις που μπορεί να εμφανιστεί υπό επιδημική μορφή.[3] Κρούσματα της νόσου αναφέρονται στην Νότια Αφρική, στις ορεινές περιοχές της Νότιας Αμερικής και στην Ασία.

Η νόσος Brill-Zinsser οφείλεται επίσης στην *R. prowazekii* και χαρακτηρίζεται ως υποτροπιάζων επιδημικός τύφος.

Ενδημικός ή μυϊκός τύφος. Αιτιολογικός παράγοντας της νόσου είναι η *R. typhi* (mooseri) και μεταδίδεται με διάφορα είδη ψύλλου. Επικρατεί περισσότερο στις θερμότερες χώρες. Κρούσματα της νόσου έχουν αναφερθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ασία. Στην Ελλάδα έχουν διαγνωσθεί κρούσματα της νόσου [4,6].

Κηλιδώδης πυρετός των βραχωδών ορέων. Αιτία της νόσου είναι η *R. rickettsii* και παραμένει η σοβαρότερη νόσος από ρικέτσια, διότι παρουσιάζει την υψηλότερη θνητότητα που ανέρχεται στο 3-5% παρά την εφαρμογή θεραπείας. Τα περισσότερα κρούσματα αναφέρονται στην Κεντρική και Νότια Αμερική [1].

Κηλιδοβλατιδώδης πυρετός της Μεσογείου. Αιτία της νόσου είναι η *R. conorii* και ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου. [9] Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εμφάνιση της εσχάρας (tache noire).

Πυρετός της λόχμης (scrub fever-O). Προκαλείται από την *O. tsutsugamusi*. Παρατηρείται κυρίως σε άτομα που εργάζονται σε θαμνώδεις περιοχές στην νοτιοανατολική Ασία, στην Αυστραλία, στην Ινδία και στο δυτικό Ειρηνικό.

Κοινά κλινικά σημεία όλων των ρικετσιώσεων είναι ο υψηλός πυρετός, η κεφαλαλγία ή έντονη μυαλγία καθώς και η εμφάνιση χαρακτηριστικού εξανθήματος.

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι πολύ σημαντική για την διάγνωση της νόσου. Η ανεύρεση κρότωννα στο σώμα ασθενούς, η ενασχόλησή του με την κτηνοτροφία, τη γεωργία ή την υλοτομία ή μόνιμη ή περιστασιακή διαβίωση σε περιοχή που υπάρχουν κρότωνα, ποντικοί, ανθυγιεινές συνθήκες διαβίωσης, ιδιαίτερα όταν η περιοχή είναι γνωστή ενδημική της νόσου, αποτελούν στοιχεία που πάντα σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, θέτουν την υποψία για ρικετσιώση.

Η εργαστηριακή διάγνωση της νόσου επιτυγχάνεται:

α) με την απομόνωση και την ταυτοποίηση των

ρικετσιών μετά από εμβολιασμό παθολογικών υλικών σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας, σε πειραματόζωα και σε καλλιέργειες κυττάρων. Η συγκεκριμένη μέθοδος εφαρμόζεται αποκλειστικά σε εργαστήρια με βιοασφάλεια επιπέδου 3.

β) Ορολογικές μέθοδοι

Η πρώτη ορολογική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την διάγνωση των ρικετσιών ήταν η συγκολλητινοαντίδραση Weil felix και παραμένει η πλέον εφαρμοσμένη μέθοδος ελέγχου της δημόσιας υγείας σε ενδημικές περιοχές.

Συχνά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές μέθοδοι διάγνωσης είναι οι ορολογικές δοκιμασίες. Με αυτές τις μεθόδους ανιχνεύονται στον ορό τα ειδικά αντισώματα IgM και IgG έναντι του βακτηριδίου. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η μέθοδος του έμμεσου μικροανοσοφθορισμού, (MIF-test) και η ανοσοενζυματική μέθοδος ELISA.[14] Άλλες ορολογικοί μέθοδοι είναι η δοκιμασία της σύνδεσης του συμπληρώματος (CF), η δοκιμασία της μικροσυγκόλλησης και η παθητική αιμοσυγκόλληση, όλες με χαμηλή ευαισθησία.

γ) Μοριακές μέθοδοι

Η μέθοδος επιλογής όμως με την μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα είναι η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Η PCR πλεονεκτεί έναντι των άλλων ως προς την ταχύτητα της εξέτασης, τη δυνατότητα της διάγνωσης της νόσου στα αρχικά στάδια και ως προς την ταυτοποίηση του είδους.

Η θεραπεία εκλογής για τις ρικετσιώσεις είναι η τετρακυκλίνη και τα παράγωγά της [13]. Η δοξκυκλίνη είναι το αντιβιοτικό εκλογής για τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό, με δοσολογία 200mg/ημ. για 5-7 ημέρες.[13] Η josamycin είναι αποτελεσματική και χορηγείται σε παιδιά και εγκύους. Σε εγκύους συνιστάται η χορήγηση 3g/ημ για 7 ημέρες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εργαστηριακή διάγνωση ρικετσιώσεων σε ασθενείς με ύποπτη κλινική σημειολογία, στην διάρκεια μιας διετίας σε Γενικό Νοσοκομείο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εξετάστηκαν 361 δείγματα ορού αίματος τα οποία είχαν σταλεί στο εργαστήριο, κατά τα έτη 2009-2010. Οι οροί είχαν ληφθεί από 353 ασθενείς (346 ενήλικες και 7 παιδιά) που νοσηλεύτηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειο" με υποψία λοίμωξης από ρικέτσιες. Όλοι οι ασθενείς είχαν πυρετό, και κάποιοι από αυτούς καταβολή, μυαλγία, αρθραλγία και εξάνθημα.

Οι 18 από αυτούς είχαν περισσότερα του ενός δείγματα. Όλα τα δείγματα ορού ελήφθησαν μετά από φυγοκέντρηση σε 3000 στροφές για 10 λεπτά και φυλάσσονταν στους -20 C μέχρι να εξεταστούν. Τα δείγματα εξετάστηκαν με τις δύο ορολογικές μεθόδους που εφαρμόζονται στο εργαστήριο σε όλες τις περιπτώσεις.

1. Η συγκολλητινοαντίδραση Weil Felix (fortress diagnostics), που εφαρμόστηκε ως screening test και αξιολογήθηκαν τίτλοι θετικοί σε αραιώση >160 με το αντιγόνο OX19 στον Εξανθηματικό τύφο και με το αντιγόνο OX2 στον Κηλιδοβλατηδώδη πυρετό της Μεσογείου.

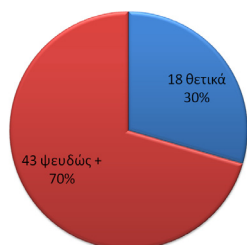
2. Η μέθοδος του έμμεσου μικροανοσοφθορισμού MIF-test (FOCUS diagnostics), όπου αναζητήθηκαν τα ειδικά αντισώματα IgM και IgG έναντι της *R.rickettsii* και της *R.typhi*. Τίτλοι >64 χαρακτηρίστηκαν ως θετικοί.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα 300 από τα 361 εξεταζόμενα δείγματα ορού αίματος ήταν αρνητικά και με τις δύο μεθόδους σε ποσοστό 83,1%.

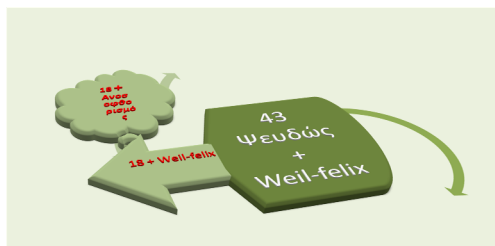
Τα 43 (11,9%) ήταν ψευδώς θετικά με την Weil Felix και δεν ανιχνεύτηκαν ειδικά αντισώματα Πίνακας (1).

Ποσοστό θετικών δειγμάτων με την μέθοδο Weil-Felix



Πίνακας (1).

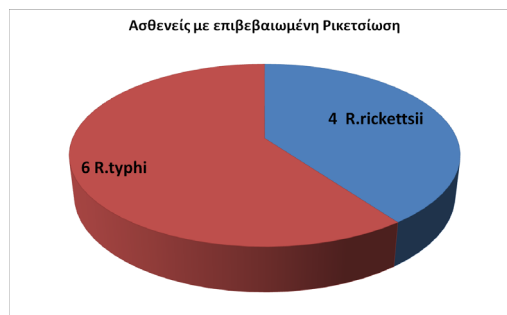
Σε 18 (2,83%) δείγματα ορού αίματος από 10 ασθενείς τα αποτελέσματα ήταν θετικά και με τις δύο τεχνικές Πίνακας (2).



Πίνακας (2): Επαλήθευση των θετικών Weil-Felix δειγμάτων με την ειδική τεχνική του Ανοσοφθορισμού

Σε 6 από τους 10 ασθενείς βρέθηκαν ειδικά IgM και

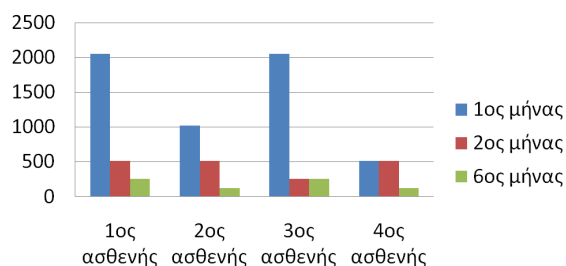
IgG αντισώματα έναντι της *R.typhi*. Σε 4 από τους 10 ασθενείς προσδιορίστηκαν ειδικά IgM και IgG αντισώματα έναντι της *R.rickettsii* (πίνακας 3).



Πίνακας (3).

Σε τέσσερις από αυτούς επανεξετάστηκαν δείγματα ορού αίματος δύο και έξι μήνες μετά την διάγνωση της νόσου και συνέχιζαν να διατηρούν θετικούς τίτλους IgG αντισωμάτων ένδειξη χρόνιας λοίμωξης (πίνακας 4).

Πορεία των ειδικών IgG αντισωμάτων σε 4 ασθενείς με Ρικετσιώση στην διάρκεια ενός εξαμήνου



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια οι ρικετσιώσεις παρουσιάζουν όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον τόσο σε ερευνητικό όσο και κλινικό επίπεδο, διότι παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων παγκοσμίως, ενώ ταυτοποιούνται νέα είδη ρικετσιών, οπότε οι ρικετσιώσεις θεωρούνται αναδυόμενο νόσημα. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προστεθεί πάνω από 10 νέα είδη, ενώ συγχρόνως διαπιστώθηκε η παθογόνος δράση στον άνθρωπο στελεχών που θεωρούνταν μη παθογόνα.[7]

Ωστόσο φαίνεται ότι συμβαίνει και πραγματική αύξηση των κρουσμάτων τα τελευταία χρόνια, εξ' αιτίας διαφόρων παραγόντων όπως η αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος που έχει αντίκτυπο στο βιολογικό κύκλο των αρθροπόδων, η αύξηση των αδέσποτων σκυλιών στις αστικές περιοχές, τα μεγάλα μεταναστευτικά ρεύματα

ανθρώπων με συνέπεια κακές συνθήκες υγιεινής, η συνεχής μετακίνηση ζώων για εμπορικούς σκοπούς και πολλές άλλες αλληλεπιδράσεις [8,12].

Οι ρικετσιώσεις δεν εμφανίζουν ειδικές κλινικές εκδηλώσεις με αποτέλεσμα να εντάσσονται στις περιπτώσεις διερεύνησης πυρετού αγνώστου αιτιολογίας. Γι' αυτό ο ρόλος του εργαστηρίου είναι καταλυτικός στην αιτιολογική διάγνωση της νόσου.

Οι μοριακές μέθοδοι για την ταυτοποίηση του είδους δεν μπορούν να εφαρμοστούν στα κλινικά εργαστήρια ως μέθοδοι ρουτίνας παρά μόνο σε ερευνητικά κέντρα σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Στην μελέτη μας η εργαστηριακή επιβεβαίωση των ρικετσιώσεων σε ασθενείς με ύποπτη κλινική συμπτωματολογία, στηρίχτηκε στην εφαρμογή δύο ορολογικών μεθόδων, την συγκολλητινοαντίδραση Weil Felix και την μέθοδο του έμμεσου μικροανοσοφθορισμού (MIF-test).

Η συγκολλητινοαντίδραση Weil Felix είναι μια απλή και χαμηλού κόστους μέθοδος και βασίζεται στις κοινές αντιγονικές θέσεις στελεχών *Proteus vulgaris* με στελέχη Ρικετσιών.

Στην μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται αντιγόνα από τρία στελέχη Πρωτέα (*P. vulgaris* OX2, *P. vulgaris* OX19 και *P. mirabilis* OXK). Η μέθοδος όμως υπολείπεται σε ευαισθησία και ειδικότητα.[1] . Συνεχίζεται όμως η εφαρμογή της ως προκαταρκτική εξέταση στο εργαστήριο μας, γιατί δεν έχουν ανευρεθεί ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ώστε να αποκλείουν τη διάγνωση μιας πιθανής ρικετσιώσεως. Πράγματι στην μελέτη μας, ανευρέθηκαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε 43 δείγματα ορού αίματος.

Μέθοδος επιλογής για την ορολογική διάγνωση των ρικετσιώσεων είναι ο έμμεσος μικροανοσοφθορισμός (MIF-test)) [15]. Πρόκειται

για μια τροποποίηση της μεθόδου του έμμεσου ανσοφθορισμού. Είναι μια αξιόπιστη δοκιμασία, που μας επιτρέπει την ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων έναντι των διαφόρων τύπων ρικετσιών. [10,11] Από τα 61 δείγματα ορού αίματος που ήταν θετικά με την μέθοδο της Weil Felix, μόλις στα 18 ανευρέθηκαν ειδικά αντισώματα με τον ανοσοφθορισμό.

Η δυνατότητα αναζήτησης ειδικών IgM και IgG αντισωμάτων μας επιτρέπει να διευκρινίσουμε και το χρονικό στάδιο της νόσου. Σε 4 από τους 10 ασθενείς που τα αποτελέσματα ήταν θετικά και με τις δύο τεχνικές, έγινε επανεξέταση δειγμάτων ορού στους δύο και έξι μήνες μετά την διάγνωση της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συνέχιζαν να διατηρούν θετικούς τίτλους IgG αντισωμάτων.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του CDC, στις Η.Π.Α αναφέρονται 400 περιπτώσεις ρικετσιώσεων σε ένα χρόνο.[6] Αναλογίζεται κανείς πόσο σημαντικός είναι ο αριθμός των επιβεβαιωμένων κλινικά και εργαστηριακά περιστατικών στο νοσοκομείο μας κατά την διετία 2009-2010 ανέρχεται σε ποσοστό 2,83%.

Η εφαρμογή της Weil Felix ως screening test σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να κατευθύνει την διάγνωση ρικετσιώσεων. Σε αυτό συμβάλλει σημαντικά και ο κλινικός γιατρός που στα πλαίσια διερεύνησης εμπύρετων αγνώστου αιτιολογίας περιλαμβάνει την αναζήτηση ειδικών αντισωμάτων έναντι των διαφόρων τύπων ρικετσιών.

Από τα ανωτέρω, διαπιστώνεται ότι η έγκαιρη και έγκυρη εργαστηριακή διάγνωση με τον προσδιορισμό ειδικών αντισωμάτων οδηγεί στην αποτελεσματική θεραπεία των ρικετσιώσεων.

SUMMARY

The aim of this study was the assessment of the serological findings of patients who presented in our hospital with clinically suspected rickettsiosis during a two-year period. Material and methods: We studied 361 serological samples from 353 patients. We applied serological methods of analysis: the Weil Felix reaction as screening test and the indirect microimmunofluorescence serologic test (MIF test) for the detection the specific IgM and IgG antibodies.

Results: 300/361 sera were negative in both methods, 43 were false positive with Weil Felix reaction and 18 were positive in both methods. In six patients were found IgM and IgG antibodies of *R. typhi* and *R. rickettsii* in four patients.

The serological diagnosis with the Weil Felix reaction as screening test and the MIF test are the more reliable methods for the final diagnosis of rickettsiosis.

Key words : rickettsiosis, diagnosis, Weil Felix reaction, MIF test

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rault D, Roux V: Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Rev Clin Microbiol.* 1997;10:694-719
2. Παπαπαναγιώτου Ι, Κυριαζοπούλου-Δαλαίνα Β. Ρικέτσιες. In: Press US, editor. *Ιατρική Μικροβιολογία & Ιολογία*. Θεσσαλονίκη; 2004. P 183-187
3. Azad AF Beard CB: Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:179-18
4. Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, et al: Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:250-253
5. Tselentis y, Psaroulaki A, Maniatis J, et al: Genotypic identification of murine typhus *Rickettsia* in rats and their fleas in an endemic area of Greece by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:413-417
6. Walker DH, Fishbein DB: Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol.* 1991;7:237-245
7. Parola P, Paddock CD, Raoult D: Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 719-756.
8. Rault D, Tissot Dupont H, Caraco P, et al: Mediterranean spotted fever in Marseille: descriptive epidemiology and the influence of climatic factors. *Eur J Epidemiol.* 1992;8:192-197
9. Olmer D, Olmer J; [Epidemiological rickettsial diseases in the Mediterranean coast; boutonneuse fever.]. *Rev Path Physiol Clin;* 1956;56:80-92
10. La Scola B, Rault D; Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2715-2727.
11. Mc Dade JE; Diagnosis of rickettsial diseases: a perspective. *Eur J Epidemiol.* 1991;7:270-275.
12. Mansueto S, Tringali G, Walker DH: Widespread simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsioses. *J Infect Dis* 1986;154:539-540.
13. Rault D, Drancourt M: Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:2457-2462
14. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, et al: Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49:2-12
15. Kularatne, SAM and IB Gawarammana. Validity of Weil Felix test in the diagnosis of acute rickettsial infections in Sri Lanka. *Trop Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:423-424.

2. Συσχέτιση του Καρκίνου του Προστάτη με την Παχυσαρκία και τη Στεφανιαία Νόσο

Κ. Σταματίου¹, Γ. Ντιλέρνια², Ν Γαλαριώτης¹, Ν Πιέρρης¹, Α. Ζίζη³.

1 Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Ουρολογική κλινική.

2. Ιατροδικαστική Υπηρεσία Αθηνών.

3. Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Εργαστήριο παθολογικής ανατομίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Ενώ η αιτιολογική συνάφεια της στεφανιαίας νόσου με τη διατροφή και την παχυσαρκία έχουν αποδειχτεί και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν τον καρκίνο του προστάτη με τις διατροφικές συνήθειες, δεν έχει διερευνηθεί η συσχέτιση του καρκίνου του προστάτη με τη στεφανιαία νόσο και την παχυσαρκία. Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας, της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη σε νεκροτομικό υλικό. Υλικό και μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 116 άτομα ανδρικού φύλου ηλικίας μεταξύ 55 και 98 ετών που απεβίωσαν από διάφορα αίτια. Σε καθένα από τα 116 άτομα μετρήθηκε η διάμετρος της μέσης και του ισχίου πριν τη διενέργεια της νεκροτομής. Το αρχικό τμήμα της αορτής, της δεξιάς και της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και η περιφερική ζώνη του προστάτη αδένος παρασκευάστηκαν και υποβλήθηκαν σε παθολογοανατομική εξέταση. Αποτελέσματα: Το 71.8% των ανδρών που εξετάστηκαν είχαν παθολογοανατομικά ευρήματα συμβατά με προχωρημένη στεφανιαία νόσο. Είκοσι από τα 116 άτομα που εξετάστηκαν είχαν ιστολογικό καρκίνο του προστάτη. Δώδεκα από αυτά απεβίωσαν από καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ 16 είχαν σοβαρή στεφανιαία νόσο. Η σχέση μεταξύ της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου και της παρουσίας ιστολογικού καρκίνου του προστάτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.02$). Αντίθετα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ δείκτη μέσης-ισχίου και της παρουσίας ιστολογικού καρκίνου του προστάτη ($p>0.05$). Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών και ο ιστολογικός καρκίνος του προστάτη θα μπορούσαν να συσχετιστούν, εντούτοις λόγω του σχετικά μικρού δείγματος, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί η σχέση αυτή.

Λέξεις ευρητηριασμού: ιστολογικός καρκίνος του προστάτη, παχυσαρκία, στεφανιαία νόσος, δείκτης μέσης-ισχίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενώ η αιτιολογική συνάφεια της στεφανιαίας νόσου με τη διατροφή και την παχυσαρκία έχουν αποδειχτεί και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν τον καρκίνο του προστάτη με τις διατροφικές συνήθειες, δεν έχει διερευνηθεί η συσχέτιση του καρκίνου του προστάτη με τη στεφανιαία νόσο και την παχυσαρκία, μολονότι, από δεκαετίας ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ τους [1]. Με δεδομένο ότι τόσο η στεφανιαία νόσος όσο και ο καρκίνος του προστάτη είναι από τα πιο συχνά νοσήματα στον -ηλικιωμένο κυρίως- ανδρικό πληθυσμό και αποτελούν κοινά αίτια θανάτου στους άνδρες των μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων [2], η συσχέτισή τους είναι δυσχερής. Για το λόγο αυτό η διερεύνηση της συνύπαρξής τους σε νεκροτομικό υλικό μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες. Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής

συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας, της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη σε νεκροτομικό υλικό.

Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 116 άτομα ανδρικού φύλου, ηλικίας μεταξύ 55 και 98 ετών οι οποίοι απεβίωσαν την περίοδο μεταξύ Αυγούστου 2008 και Ιανουαρίου 2011 που απεβίωσαν από διάφορα αίτια. Σε καθένα από τα 116 άτομα μετρήθηκε η διάμετρος της μέσης και του ισχίου πριν τη διενέργεια της νεκροτομής. Στη συνέχεια, εξαιρέθηκαν και παρασκευάστηκαν το αρχικό τμήμα της αορτής (30 mm), της δεξιάς και της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (30 mm) καθώς και ο προστάτης αδένος ο οποίος ζυγίστηκε και μετρήθηκε στις 3 διαστάσεις του. Τα παρασκευάσματα των αγγείων και η περιφερική ζώνη του προστάτη αδένος μονιμοποιήθηκαν,

ετάμησαν σε διαστήματα 4 χιλιοστών και υποβλήθηκαν σε παθολογοανατομική εξέταση. Η ιστολογική διαφοροποίηση του ιστολογικού καρκίνου του προστάτη βασίστηκε στην ταξινόμηση της WHO [3]. Οι αθηρωματικές βλάβες ταξινομήθηκαν ιστολογικά σε ήπιες-μέτριες (τύποι I, II, III) και προχωρημένες (τύποι IV, V, VI) [4]. Με όριο το 1, ανάλογα με την σχέση περιμέτρου μέσης-ισχίων τα άτομα της μελέτης χωρίστηκαν σε δυο ομάδες (παχύσαρκοι και μη παχύσαρκοι).

Αποτελέσματα

Εξήντα εννέα από τα 116 περιστατικά βρέθηκαν με παθολογοανατομικά ευρήματα ενδεικτικά προχωρημένης αθηρωμάτωσης (αλλοιώσεις τύπου IV, V, VI). Καρκίνος του προστάτη διαγνώστηκε σε 20 δείγματα. Η συχνότητα των αθηρωματικών βλαβών και του καρκίνου του προστάτη έτεινε αυξανόμενη με την αύξηση της ηλικίας και μάλιστα η μεγαλύτερη παρατηρήθηκε στους άνδρες της 8ης και 9ης δεκαετίας (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σχέσεις ηλικίας καρκίνου του προστάτη και αθηρωμάτωσης

Ηλικιακή ομάδα	Αριθμός δειγμάτων	Καρκίνος προστάτη	Βαριά αθηρωμάτωση
>85	34	8	31
75-84	32	6	23
65-74	32	3	10
55-64	18	3	5

Από τους 20 όγκους οι 13 αφορούσαν όγκους που κατελάμβαναν λιγότερο από το 5% του συνολικού όγκου του αδένος και θα κατατάσσονταν στο στάδιο T1a εάν διαγιγνώσκονταν κατά τη διάρκεια της ζωής (λανθάνων καρκίνος). Σε ένα περιστατικό ο καρκίνος του προστάτη καταλάμβανε όλο τον αδένος και έδειχνε να διηθεί τα γειτονικά όργανα. Οι περισσότεροι από τους καρκίνους του προστάτη (80%), ήταν καλής (Gleason score 2-4) και ενδιάμεσης διαφοροποίησης (Gleason score 5-7) και μόλις 4 (20%) ήταν αδιαφοροποίητοι (Gleason score 8-10). Σε δώδεκα από τους 20 άνδρες με καρκίνο του προστάτη το αίτιο θανάτου ήταν η καρδιακή ανακοπή σε έδαφος προφανούς πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεκαέξι από τους 20 άνδρες με καρκίνο του προστάτη είχαν μακροσκοπικά στοιχεία στεφανιαίας νόσου, εύρημα που επιβεβαιώθηκε στην παθολογοανατομική εξέταση. Αν και τα περισσότερα παρασκευάσματα αγγείων έφεραν αθηρωματικές αλλοιώσεις, η αναλογία των αθηρωματικών αλλοιώσεων τύπου IV-VI βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη συγκρινόμενη με εκείνη των ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη (πίνακας 2). Η παρουσία καρκίνου του προστάτη και ο τύπος των συνυπαρχουσών αθηρωματικών βλαβών (και ειδικότερα σε σχέση με τη σοβαρότητά τους) εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($P=0.02$).

Πίνακας 2. Σχέσεις καρκίνου του προστάτη και βαθμού αθηρωμάτωσης

	I, II, III	IV, V, VI	Σύνολο
Χωρίς καρκίνο του προστάτη	43 (37.5%)	53 (44.8%)	96 (82.3%)
Με καρκίνο του προστάτη	4 (3.4%)	16 (14.2%)	20 (17.7%)
Σύνολο	47 (40.9%)	69 (59.1%)	116 (100.0%)

Η σχέση μεταξύ του ιστολογικού τύπου του καρκίνου του προστάτη και του τύπου των συνυπαρχουσών αθηρωματικών αλλοιώσεων (και ειδικότερα σε σχέση με τη σοβαρότητά τους) δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική τόσο στις παραμετρικές όσο και στις μη παραμετρικές μετρήσεις ($P > 0.05$). Περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με την πιθανή σχέση μεταξύ του αιτίου θανάτου και της παρουσίας καρκίνου του προστάτη δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα δεδομένου του ότι ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών χωρίς εύρημα καρκίνου στον προστάτη τους είχαν επίσης αποβιώσει από καρδιοαγγειακά νοσήματα. Τριανταοκτώ από τους 116 άνδρες ήταν παχύσαρκοι (32.75%) (αναλογία περιμέτρου μέσης ισχίων >1), ενώ οι υπόλοιποι 68 θεωρήθηκαν μη παχύσαρκοι (αναλογία περιμέτρου μέσης ισχίων <1). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον καρκίνο του προστάτη (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Σχέσεις καρκίνου του προστάτη και παχυσαρκίας

	Μη παχύσαρκοι	Παχύσαρκοι
Χωρίς καρκίνο του προστάτη	65	31
Με καρκίνο του προστάτη	13	7
Σύνολο	78	38

Συζήτηση

Αρκετοί ερευνητές, έχουν συνδέσει την επικράτηση του καρκίνου του προστάτη και των καρδιοαγγειακών παθήσεων και την θνησιμότητα εξ αυτών με τις διατροφικές συνήθειες [5-10]. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η (διορθωμένη ηλικιακά) συχνότητα καθώς και η θνησιμότητα των δυο αυτών παθήσεων, διαφέρει σημαντικά στις διάφορες περιοχές του πλανήτη και μάλιστα η κλινική τους συχνότητα είναι υψηλότερη στις “δυτικές” χώρες και σημαντικά χαμηλότερη στις Ασιατικές χώρες [11-14]. Ακόμη, μελέτες σε πληθυσμούς μεταναστών στις ΗΠΑ απέδειξαν ότι οι μετανάστες από περιοχές χαμηλού κινδύνου εκτίθενται σταδιακά σε υψηλότερο κίνδυνο -όπως ο Αμερικανικός πληθυσμός- κυρίως λόγω των αλλαγών στη διατροφή. Παράλληλα καταγράφηκαν αλλαγές και σε παραμέτρους που

σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες και που οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου του προστάτη όπως η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία [15-17]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα νοσήματα αυτά φαίνεται πως μοιράζονται παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά τα οποία ενδεχομένως συνδέονται με μια κοινή παθογενετική οδό. Ορισμένες κλινικές μελέτες προσυμπτωματικού έλεγχου και πρόληψης έδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της δυσλιπιδαιμίας σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη ενώ σχετικά πρόσφατες μελέτες τροποποίησης τρόπου ζωής και φαρμακολογικής παρέμβασης που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του ορού, έχουν βρεθεί να έχουν δυνητικό αντίκτυπο στην μείωση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη. Εντούτοις, ενώ ο ρόλος της διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στην αιτιολογία αλλά και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένες [18,19] η υπόθεση ότι η πρόσληψη τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη, καίτοι έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης δεν έχει γίνει πλήρως αποδεκτή. Ωστόσο ήδη από τα μέσα του 80, ορισμένες μελέτες ανέφεραν άμεση σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης λιπών με την διατροφή και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη [20-23]. Αντίστοιχα πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει τη θετική επαγωγή του πολλαπλασιασμού των μεταμοσχεύσιμων καρκινικών κυττάρων Dunning και συνεπακολούθως της ανάπτυξης του καρκίνου προστάτη σε αρουραίους που τρέφονταν με δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συστατικά [24]. Επιπλέον, διεθνή συγκριτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι διαιτητικοί παράγοντες είναι ικανοί να αμβλύνουν τα επίπεδα και τη δραστηριότητα ορμονών που εμπλέκονται εάν όχι στην καρκινογένεση, τουλάχιστον στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη [25,26]. Παρόλο που οι πολλαπλές ορμονικές αλληλεπιδράσεις, τα εξειδικευμένα βιοχημικά μονοπάτια και η μοριακή σηματοδότηση των στεροειδών ορμονών και οι επιπτώσεις τους στον καρκίνο του προστάτη (αλλά και των καρδιαγγειακών νόσων) σε κυτταρικό επίπεδο είναι ανεπαρκώς κατανοητοί, επιδημιολογικές έρευνες έχουν αποδείξει μια ανάλογη σχέση μεταξύ της υψηλής διαιτητικής πρόσληψης λίπους, (και την ενδεχόμενη τροποποίηση των ορμονικών και βιοχημικών δραστηριοτήτων) με την επίπτωση και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου του προστάτη. Πράγματι, διαιτητικές μεσολαβούμενες μεταβολές στον μεταβολισμό των ορμονών μπορεί να εξηγήσουν τις φυλετικές και γεωγραφικές διαφορές στα δυο νοσήματα.[27-33]. Οι Hill και Wynder απέδειξαν ότι η χορτοφαγική διατροφή μειώνει τα επίπεδα της προλακτίνης της τεστοστερόνης και η διυδροεπιανδροστερόνης του

πλάσματος σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [34]. Σε υποστήριξη των παραπάνω οι Howie and Schultz βρήκαν ότι άνδρες μη χορτοφάγοι έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και τεστοστερόνης του πλάσματος (αλλά όχι της 5-α διυδροτεστοστερόνης) συγκρινόμενοι με τους χορτοφάγους [35]. Ακόμη οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση καθώς και οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία και έχουν μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων (και αυξημένα τεστοστερόνης) εμφανίζουν παρόμοιες διαφοροποιήσεις στην οιστραδιόλη του πλάσματος ενώ παράλληλα επιδεικνύουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων [36]. Οι Howie and Schultz, υποστηρίζουν ότι οι διαφοροποιήσεις στα στεροειδή του πλάσματος μπορεί να οφείλονται στις φυτικές ίνες που εμπεριέχονται στη διαίτα των χορτοφάγων, άποψη που υποστηρίζεται περαιτέρω από τους Goldin και συνεργάτες που διαπίστωσαν ότι οι φυτικές ίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων του πλάσματος διαφοροποιώντας την εντεροηπατική κυκλοφορία, [35,37]. Οι ίνες αυτές έδειξαν να δεσμεύουν τα οιστρογόνα και την τεστοστερόνη in vitro [39]. Μετά λοιπόν τον αρχικό μεταβολισμό στο ήπαρ, οι μεταβολίτες των στεροειδών απεκκρίνονται στη χολή και εισέρχονται στον εντερικό σωλήνα όπου μπορούν να απορροφηθούν και να επιστρέψουν στο ήπαρ ή να αποβληθούν με τα κόπρανα. Οι χορτοφάγοι, λόγω της υψηλής διατροφικής πρόσληψης φυτικών ινών απεκκρίνουν το μεγαλύτερο μέρος των στεροειδών ορμονών του φύλου στα κόπρανα με αποτέλεσμα να μειώνονται επίπεδα αυτών των ορμονών το πλάσμα. Η άποψη αυτή διερευνήθηκε από τους Ross και συνεργάτες οι οποίοι βρήκαν υψηλότερη περιεκτικότητα στεροειδών ορμονών του φύλου στα κόπρανα χορτοφάγων σε σύγκριση με των μη χορτοφάγων της ομάδας ελέγχου [38]. Τα παραπάνω συνδέουν τη διατροφή, τουλάχιστον εν μέρει, με το καρκίνο του προστάτη και υποδεικνύουν μια διασύνδεση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα στο πλαίσιο της δράσης των στεροειδών ορμονών.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του προστάτη αν και ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Απο την άλλη πλευρά, μολονότι, η πλούσια σε λιπαρά διατροφή συνδέει τις δυο αυτές νοσολογικές οντότητες και θα μπορούσε να αποτελεί το υπόβαθρο του μηχανισμού αυτού, το γεγονός ότι και οι δύο είναι πολύ κοινές -ιδιαίτερα στους άνδρες της τρίτης ηλικίας- καθιστά δύσκολη την διάκριση της σημαντικής συσχέτισης από την απλή σύμπτωση. Περαιτέρω έρευνα στους παράγοντες που επηρεάζουν την αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του προστάτη και την αθηρωμάτωση μπορεί να βοηθήσει την διάκριση αυτή.

SUMMARY

Objective: the possible correlation between coronary artery disease, obesity and prostate cancer was investigated in the present study in postmortem tissues

Materials and Methods: 116 male deceased patients were included. Hip/waist ration was calculated for all patients. Proximal aorta, right and left coronary artery and prostate marginal zone were routinely processed and examined pathologically.

Results: 71.8% of patients had pathological findings compatible with advanced coronary artery disease. 20 out of 116 patients had histologically proven prostate cancer and 12 of these patients died of cardiovascular disease while 16 had clinically severe coronary artery disease. The correlation between severity of coronary artery disease and histological presence of prostate cancer was statistically significant ($p=0.02$). Such statistically significant correlation was not found for hip/waist ratio and histological presence of prostate cancer.

Conclusions: the results of this study suggest possible correlation between coronary artery disease and prostate cancer. Further research is needed at this point though since our study sample was relatively small.

Key words : histologically proven prostate cancer, coronary artery disease, obesity, hip/waist ratio

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moyad MA, Sonnleithner M (2004) Prostate cancer and coronary heart disease: correlation or coincidence? *Urol Clin North Am* 31(2):207-212
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Lanti M (2004) Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US railroad cohort of the seven countries study. *Eur J Epidemiol* 19(5):417-424
- Sesterhenn IA (2003) Prostate and testis tumor AFIP genitourinary pathology: WHO classification of tumors pathology and genetics of the tumors of the urinary system and male genital organs. WHO, Washington, USA
- Stary HC (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512-1531
- Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A (1999) Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 80:704-708
- Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR (2001) Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology* 58(3): 318-334
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Findanza F, Buzina R, Nissinen A (1999) Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross cultural correlations in the seven countries study. *Eur J Epidemiol* 15:507-515
- Rose DP, Boyar AP, Wynder EL (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58:2363-2371
- Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R (1989) Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case control study. *Cancer* 64:605-612
- Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al (1993a) A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1571
- Muir CS, Nectoux J, Staszewski J (1991) The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 30:133-140
- Carter HB, Coffey DS (1990) The prostate: an increasing medical problem. *Prostate* 16:39-48
- Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K (1982) Cancer incidence in five continents. In: *Cancer incidence, publication 42, vol 6*. International Agency for Research in Cancer, Lyon, France
- Pisa E, Vemura M (1982) Trends in CHD frequency world health organisation. *Star Q* 35:11-47
- Kalfatos A, Kouroumalis I, Vlachonicolis I, Thjeodorou C, Labadarios D (1991) Coronary heart disease risk factor status of the Cretan urban population in the 1980s. *Am J Clin Nutr* 54:591-598
- Armstrong B, Doll R (1975) Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15:617-631
- Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM (1991) Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63:963-966
- Martin G (1986) Multiple risk factor intervention trial. *Lancet* 2:933-936
- Wilson P (2004) Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol* 27(6 Suppl 3):III7-III11
- Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999-1012
- Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW et al (1985) Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6:7-17
- Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robison LM, French TK (1990) Food-consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 52:752-757
- Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R (1989) Animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 64:605-612
- Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ (1988) Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 118:908
- Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Ganes H, Walker AR (1979) Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 39:5101-5105
- Adiercreutz H (1990) Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 50(Suppl):3-23
- Flanders WD (1984) Review: prostate cancer epidemiology. *Prostate* 5:621-629
- Meikle AW, Smith JA, West DW (1985) Familial factors affecting prostate cancer risk and plasma sex steroid levels. *Prostate* 6:121
- Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT (1990) Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 143:742-726
- Osler M, Schroll M (1977) Diet and mortality in a cohort of elderly people in a North European Community. *Int J Epidemiol* 26:155-159
- Schuman L, Mandel M, Blackard C, Bauer H, Scariett J, McHugh R (1977) Epidemiologic study of prostatic cancer: a preliminary report. *Cancer Treat Rep* 61:181-186
- [No authors listed] (1970) Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41(4 suppl):186-195
- Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999-1012
- Hill PB, Wynder EL (1979) Effect of vegetarian diet and dexamethasone on plasma prolactin, testosterone and dihydroepiandrosterone in men and women. *Cancer Lett* 7:273-278
- Howie BJ, Schnitz TD (1985) Dietary and hormonal interrelationships among vegetarian seventh-day adventists and non-vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 42:127-134
- Thurston H (1998) Clinician's manual on cardiovascular risk factors. Science press, p 20
- Goldin BR, Adiercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L et al (1982) Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 307:1542-1547
- Whitten CG, Schultz TD (1988) Binding of steroid hormones in vitro by water insoluble dietary fiber. *Nutr Res* 8:1223-1235
- Ross JK, Pusateri DJ, Schultz TD (1990) Dietary and hormonal evaluation of men at different risks for prostate cancer: fiber intake, excretion, and composition, with in vitro evidence for an association between steroid hormones and specific fiber components. *Am J Clin Nutr* 51:365-370.

3. Κολπική Ηλεκτρομηχανική Καθυστέρηση Ανιχνευθείσα με τη Χρήση Ιστικού Doppler σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Αν. Θεοδόσης – Γεωργιάς, Δ. Μπελντέκος, Γ. Τσιαούσης, Ε. Φουστέρης, Ζ. Κατίδης, Στ. Χαντανής, Α. Μελιδώνης, Στ. Φούσας

Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχοκαρδιογραφίας, Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαταραχή της κολπικής ηλεκτρομηχανικής σύζευξης (atrial electromechanic coupling) αποτελεί πρώιμο γεγονός στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και φαίνεται να συνδέεται με διαστολική δυσλειτουργία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ελεγχθεί μία νέα μέθοδος υπολογισμού των χρόνων ΗλεκτροΜηχανικής Καθυστέρησης (ΗΜΚ), βασισμένη στην ιστική απεικόνιση, και να συσχετιστεί με κλασσικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας και λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), μίας νόσου που σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση τόσο κολπικής μαρμαρυγής, όσο και καρδιακής ανεπάρκειας.

Μελετήθηκαν 27 ασθενείς και 24 άτομα συγκρίσιμα ως προς την ηλικία, το φύλο, την παρουσία υπέρτασης και την συστολική λειτουργία αριστερής και δεξιάς κοιλίας (LVEF-Simpson, Sm global, Sm tricuspid). Ελέγχθηκε η διαστολική λειτουργία της ΑΚ (διαμτροειδική ροή, TDI από πλάγιο και διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο) και η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (Ακ) (ενεργός και παθητικός κενωτικός όγκος, KE του Ακ). Τέλος, υπολογίστηκε ο χρόνος από την έναρξη του Ρ του ΗΚΓ μέχρι την έναρξη του Α' του TDI σε πλάγιο (lat)-διαφραγματικό (sep) και τριγλωχινικό (tric) δακτύλιο. Οι διαφορές lat-tric και sep-tric δίνουν αντίστοιχα την ενδοκολπική και την διακολπική ΗΜΚ. Όλοι οι χρόνοι διορθώθηκαν ως προς το RR διάστημα.

Οι χρόνοι αγωγής ήταν μέγιστοι στον πλάγιο δακτύλιο και ελάχιστοι στον τριγλωχινικό. Η ενδοκολπική ΗΜΚ βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς (22.8 ± 14.3 έναντι 14.6 ± 10.2 ms, $p=0.022$). Ομοίως και η διακολπική (12.5 ± 11.7 έναντι 4.3 ± 9.1 ms, $p=0.008$). Από τους κλασσικούς δείκτες, ο λόγος E/A ήταν μειωμένος στους διαβητικούς (0.85 ± 0.17 έναντι 1.02 ± 0.36 , $p=0.05$), ενώ οι πιέσεις πλήρωσης (E/E'), οι όγκοι του Ακ και οι λοιποί δείκτες ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των 2 ομάδων. Στην ανάλυση συσχέτισης, μόνο η διακολπική ΗΜΚ είχε αρνητική συσχέτιση με το E/A ($r=-0.321$, $p=0.024$). Σε μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για πρόβλεψη της τιμής της κολπικής ΗΜΚ, ο ΣΔ απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του. Η κολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση, διακολπική και ενδοκολπική, είναι δυνατόν να μετρηθεί αξιόπιστα με τη χρήση του TDI, και ανευρίσκεται παρατεταμένη στο ΣΔ2. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω μελέτη του δείκτη αυτού και των συσχετίσεών του με παραμέτρους διαστολικής λειτουργίας, καθώς και με κλινικά καταληκτικά σημεία (όπως χρόνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής).

Λέξεις ευρετηριασμού: κολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση, ιστικό Doppler, διαστολική δυσλειτουργία, κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδης διαβήτης 2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της

ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη. Η συχνότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η συστολική και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες είναι αυξημένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[1]. Επιπλέον, αν και προσβολή της καρδιάς είναι συχνά κλινικά

σιωπηλή, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς (το 75% των θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς τύπου II οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο)[2].

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδηλώνουν ότι η συχνότητα των κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών είναι υψηλότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[3]. Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί το συχνότερο τύπο ταχυαρρυθμίας στην κλινική πράξη και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ)[4]. Διεπιστώθη ότι υπάρχει 40% μεγαλύτερη πιθανότητα των διαβητικών να αναπτύξουν ΚΜ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΣΔ. Η συστηματική φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΚΜ[5]. Γνωρίζουμε ότι ο ΣΔ συνδέεται με φλεγμονή του σώματος όπως άλλωστε διαπιστώνει κανείς από τα υψηλά επίπεδα της CRP (πρωτεΐνης οξείας φάσης φλεγμονής). Υπάρχουν επιπλέον μελέτες που καταδεικνύουν την ανάπτυξη στους διαβητικούς ίνωσης στο κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο. Η ίνωση οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία που με τη σειρά της αυτή αυξάνει τη πίεση εντός του αριστερού κόλπου και το μέγεθός του προδιαθέτοντας σε ανάπτυξη ΚΜ[6].

Η ανομοιογενής διάδοση του κολπικού ερεθίσματος όπως εκφράζεται με τη διακολπική και ενδοκολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση είναι γνωστά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν τη πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής[7].

Σκοπός της μελέτης ήταν να ελεγχθεί μία νέα μέθοδος υπολογισμού των χρόνων Ηλεκτρο Μηχανικής Καθυστερήσης (ΗΜΚ)[8], βασισμένη σε μια αναίμακτη νεώτερη ηχοκαρδιογραφική τεχνική, την ιστική απεικόνιση(TDI), και να συσχετιστεί με κλασικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας και λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη περιέλαβε 27 ασθενείς με ΣΔ2 και 24 άτομα συγκρίσιμα ως προς την ηλικία και το φύλο. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρουσία στεφανιαίας νόσου, τοιχωματικής διαταραχής της ΑΚ, κλάσματος εξώθησης <50%, αποκλεισμού του αριστερού σκέλους ή δεξιού σκέλους, βηματοδότη και βαλβιδικής καρδιακής νόσου. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

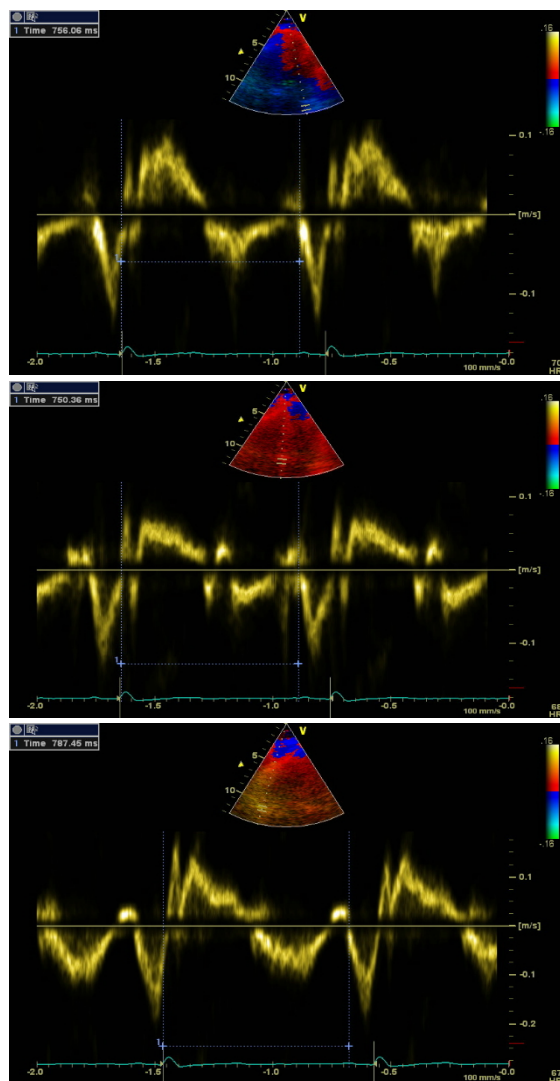
Ηχοκαρδιογραφική εξέταση

Δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφική εξέταση, M-mode, Doppler μελέτη και έγχρωμη απεικόνιση διενεργήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες (Vivid 7, GE, Horten, Νορβηγία) με μορφομετατροπέα 2-4 MHz από καρδιολόγο που δεν γνώριζε για τις κλινικές λεπτομέρειες και τα ευρήματα των άλλων εξετάσεων του κάθε ασθενή. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας[9]. Όλες οι μετρήσεις καταγράφηκαν ως μέσος όρος τριών καρδιακών κύκλων. Καταγράφηκαν οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος, ο τελοσυστολικός και τελοδιαστολικός όγκος. Το ΚΕ της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη τροποποιημένη μέθοδο Simpson. Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας υπολογίστηκαν επιπρόσθετα το συστολικό ιστικό Doppler σήμα από το πλάγιο μιτροειδικό (Sm) και τριγλωχινικό δακτύλιο (Sm RV) αντίστοιχα. Ελέγχθηκε επίσης, η διαστολική λειτουργία της ΑΚ (διαμιτροειδική ροή, πρώιμη και κολπική ιστική ταχύτητα Doppler από πλάγιο και διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο), το μέγεθος και η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (Ακ) (ενεργός και παθητικός κενωτικός όγκος, ΚΕ του Ακ).

Τέλος, με τη βοήθεια του TDI από το πλάγιο, διαφραγματικό και τριγλωχινικό δακτύλιο υπολογίστηκαν οι χρόνοι ΗΜΚ (εικόνα 1), διορθωμένοι ως προς το RR διάστημα, και οι αντίστοιχες καθυστερήσεις: ενδοκολπική = πλάγιο (lat)- τριγλωχινικό (tric) και διακολπική= διαφραγματικό (sep) - τριγλωχινικό (tric).

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το πακέτο λογισμικού SPSS (SPSS για Windows 9.0). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. T-test εφαρμόστηκε για μη συνεχείς μεταβλητές και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ συνεχών μεταβλητών. Γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό παραγόντων που προβλέπουν την ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση καθυστέρηση. Η τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε σημαντική.



Εικόνα 1. Διακολπική ΗΜΚ: Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο διαφραγματικό δακτύλιο - Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο τριγλωχινικό δακτύλιο

Ενδοκολπική ΗΜΚ: Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο - Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' το διαφραγματικό δακτύλιο.

Αποτελέσματα

Όπως αναφέρθηκε η μελέτη περιέλαβε 27 ασθενείς με ΣΔ2 και 24 φυσιολογικά άτομα. Οι δυο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο, τη παρουσία υπέρτασης και συστολικής λειτουργίας αριστερής και δεξιάς κοιλίας (διαστάσεις και όγκοι ΑΚ, LVEF-Simpson, Sm, Sm RV). Τόσο η ενδοκολπική, όσο και η διακολπική ΗΜΚ βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου: 22.8 ± 14.3 έναντι 14.6 ± 10.2 ms, $p=0.022$, και 12.5 ± 11.7 έναντι 4.3 ± 9.1 ms, $p=0.008$, αντίστοιχα. Από τους κλασικούς δείκτες, ο λόγος E/A της διαμιτροειδικής ροής ήταν μειωμένος στους διαβητικούς (0.85 ± 0.17 έναντι 1.02 ± 0.36 , $p=0.05$), ενώ οι πιέσεις πλήρωσης (E/E'), οι όγκοι του Ακ και οι λοιποί δείκτες ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των 2 ομάδων (πίνακας 1). Στην ανάλυση συσχέτισης, μόνο η διακολπική ΗΜΚ είχε αρνητική συσχέτιση με το E/A ($r=-0.321$, $p=0.024$). Σε μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για πρόβλεψη της τιμής της κολπικής ΗΜΚ, ο ΣΔ απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του (πίνακας 2).

Πίνακας 1. Σύγκριση διαστολικών και συστολικών δεικτών, όπως και των διορθωμένων χρόνων ΗΜΚ μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών

	Μη διαβητικοί (n=24)	Διαβητικοί (n=27)	P
ΚΕ (%)	62.3±4.5	61±7.2	0.44
Sm global	8.6±1.6	9±2	0.511
Sm RV	14.5±2.8	13.7±2.7	0.302
E/A	1.02±0.36	0.85±0.17	0.05
Dec Time	235±42	225±29	0.329
E'	8.5±2.3	8.5±1.8	0.999
E/E'	8.6±2.3	7.8±1.8	0.787
ΚΕ Ακ (%)	58.2±7.2	61.6±9	0.144
LAAEV (%)	19.3±9.1	17.9±9.3	0.6
LAPEV (%)	11.2±3.8	13.2±6.4	0.166
Διορθωμένος χρόνος ενδοκοιλιακής ΗΜΚ	14.6±10.2	22.8±14.3	0.008
Διορθωμένος χρόνος ενδοκοιλιακής ΗΜΚ	4.3±9.1	12.5±11.7	0.022

Dec Time: Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E, ΚΕ Ακ: Κλάσμα εξωθήσεως αριστερού κόλπου, LAAEV: ενεργός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου, LAPEV: παθητικός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου

Πίνακας 2 Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τη πρόβλεψη του διορθωμένου χρόνου ενδοκοιλιακής ΗΜΚ. Model fit 48%.

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	26,797	30,933		,866	,392	-35,722	89,315
ΦΥΛΟ	2,093	3,949	,079	,530	,599	-5,888	10,073
ΗΛΙΚΙΑ	,080	,244	,061	,327	,745	-,413	,572
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	5,766	4,493	,221	1,283	,207	-3,315	14,847
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	4,451	4,651	,169	,957	,344	-4,948	13,850
E/A	-6,874	8,719	-,149	-,788	,435	-24,496	10,747
DEC TIME	-,069	,065	-,188	-1,050	,300	-,201	,063
E/E'	,204	,991	,032	,206	,838	-1,799	2,206
LAAEV	,081	,219	,057	,371	,712	-,361	,524

Dec Time: Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E , LAAEV: ενεργός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου

Συζήτηση

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διαπιστώθηκε επιμήκυνση των χρόνων διακολπικής και ενδοκολπικής καθυστέρησης, όπως μετρήθηκαν με τη βοήθεια της ιστικής απεικόνισης από το μιτροειδικό και τον τριγλωχινικό δακτύλιο.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει επηρεασμένη κολπική ηλεκτρομηχανική σύζευξη, μετρούμενη με TDI, σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, στένωση μιτροειδούς, οικογενή μεσογειακό πυρετό, και ΣΔ τύπου 1 σε σύγκριση με άτομα ελέγχου[10-13]. Τα στοιχεία αυτά έδειξαν ότι η αυξημένη διακολπική και ενδοκολπική HMK καθυστέρηση ενδέχεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ[10,12,14]. Σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιεύσεις[14], η HMK καθυστέρηση συσχετίζεται επίσης με τα επίπεδα CRP του ορού σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Αν και σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ των διαστάσεων του αριστερού κόλπου και της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης[10,11], μια τέτοια σχέση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη μας.

Η κολπική διεύρυνση είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στο γενικό πληθυσμό[14]. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και είναι αποδεκτή ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ[12,13]. Η αξιολόγηση της κολπικής λειτουργίας βασίζεται ασφαλέστερα στην εκτίμηση του όγκου του αριστερού κόλπου όπως μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η άμεση βλάβη στο κολπικό ιστό, και η έμμεση ζημία που προκύπτει από κολπική υπερφόρτωση, μπορούν να επηρεάσουν τις μηχανικές λειτουργίες του Ακ. Η λειτουργία του Ακ είναι καθοριστικός παράγοντας για τη κοιλιακή πλήρωση συμμετέχοντας σε ένα ποσοστό περίπου 25% στον όγκο παλμού της ΑΚ[15]. Έχει δειχθεί ότι σε διαβητικούς ασθενείς, ο μειωμένος παθητικός κενωτικός όγκος σχετίζεται με αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ[13]. Στη μελέτη μας, από τους κλασσικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, ο λόγος E/A ήταν μειωμένος στους διαβητικούς ασθενείς γεγονός που θα μπορούσε να σηματοδοτεί μια πρώιμη εκφραση διαστολικής δυσλειτουργίας. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη έδειξε ότι οι αρρυθμίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[3].

Η διαστολική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με τη μυοκαρδιακή ίνωση που συχνά ανευρίσκεται στους διαβητικούς ασθενείς, πιθανά αποτελούν τα παθοφυσιολογικά αίτια της αυξημένης συχνότητας ΚΜ στους ασθενείς αυτούς.

Η εκτίμηση της HMK έχει αναγνωριστεί ως ένας πρώιμος δείκτης για την ανίχνευση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Κατά κύριο λόγο η εκτίμηση της σύζευξης γίνονταν μέχρι σήμερα με επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές[7]. Κυρίως λόγω του υψηλού κόστους και του κινδύνου η τρέχουσα χρήση του στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες είναι περιορισμένη. Το TDI αποτελεί μια αναίμακτη ηχωκαρδιογραφική τεχνική με πλεονέκτημα τη καταγραφή των ιστικών ταχυτήτων κατά τον επιμήκη άξονα. Με το ιστικό Doppler αναγνωρίζουμε πολύ καλύτερα τα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου σε σύγκριση με το συμβατικό και αυτό καθιστά δυνατή την αποτύπωση της καθυστέρησης στη κολπική αγωγή[16]. Στη μελέτη μας φάνηκε να υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου αγωγιμότητας μεταξύ δεξιού και αριστερού κόλπου και της σχέσης E/A, η μειωμένη τιμή της οποίας όπως αναφέρθηκε σχετίζεται με πρώιμα στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας. Επίσης ο σακχαρώδης διαβήτης, παρά το γεγονός ότι στο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ενδοκολπικής καθυστέρησης απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του, εξακολουθεί να παραμένει ο κυριότερος προβλεπτικός παράγοντας (πίνακας 2). Η αύξηση του αριθμού των ασθενών του δείγματος ίσως να αναδείξει τη σημασία του σακχαρώδη διαβήτη στη πρόβλεψη της ηλεκτρομηχανικής καθυστέρησης και κατά επέκταση στην εμφάνιση αρρυθμιών.

Ο σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι το μέγεθος του δείγματος που ήταν σχετικά μικρό και η έλλειψη παρακολούθησης των ασθενών. Ως εκ τούτου δεν γνωρίζουμε αν η παρατηρούμενη διαταραχή της κολπικής σύζευξης οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ΚΜ. Για το λόγο αυτό μακροπρόθεσμη παρακολούθηση και μεγάλης κλίμακας προοπτικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να προσδιορισθεί η διαγνωστική αξία της παρατάσης στη κολπική αγωγιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό.

SUMMARY

Disturbances in atrial electromechanic coupling represent an early event in the genesis of atrial fibrillation and are also connected with diastolic dysfunction.

Atrial electromechanic delay (trans-atrial and intra-atrial) can be adequately evaluated by Tissue Doppler Imaging (TDI) and was found increased in DM 2 patients in the present study. Further study of this index and its possible correlations with parameters of diastolic dysfunction and clinical endpoints such as atrial fibrillation is needed at this point.

Key words: atrial electromechanic delay, Tissue Doppler Imaging (TDI), atrial fibrillation, diastolic dysfunction, DM 2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart*. 2011 May;97(9):774-80
2. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):554-9
3. Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z et al. The influence of diabetes on novel electrocardiographic indexes of arrhythmic risk in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 21;146(2):267-8
4. Huxley RR, Fillion KB, Konety S et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):56-62
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
6. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2011 May 28. [Epub ahead of print]
7. Markides V, Schilling RJ, Ho SY et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*. 2003; 107:733-739.
8. Deniz A, Yavuz B, Aytemir K et al. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009; 26: 779-784.
9. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-84.
10. Cui QQ, Zhang W, Wang H et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2008;31:74-8.
11. Ozer N, Yavuz B, Can I et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:945-8.
12. Acar G, Akcay A, Sayarlioglu M et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:308-13.
13. Acar G, Akcay A, Sokmen A et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:732-8.
14. Karaca M, Kınay O, Nazlı C et al. The time interval from the initiation of the P-wave to the start of left atrial appendage ejection flow: does it reflect interatrial conduction time? *Echocardiography* 2007;24:810-5.
15. Rossi A, Zardini P, Marino P. Modulation of left atrial function by ventricular filling impairment. *Heart Fail Rev*. 2000; 5: 325-331.
16. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009 Feb 6;132(1):11-24.

4. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αναφοράς του διαλυτού ST2, ειδικά όταν εμφανίζουν διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας.

Ε. Φουστέρης¹, Αν. Μελιδώνης¹, Γ. Πανουτσόπουλος², Α. Θεοδόσης Γεωργιλάς³, Στ. Τζερεφός³, Σ. Χαντανής³, Σ. Ματσάγγος⁴, Π. Σπυροπούλου⁴, Ε. Μπουτάτη⁵, Γ. Δημητριάδης⁵, Σ. Ράπτης⁵

1: Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Π. «TZANEIO»

2: Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης & Ποιότητας Ζωής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

3: Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Π. «TZANEIO»

4: Σταθμός Αιμοδοσίας Γ.Ν.Π. «TZANEIO»

5: Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας, «ΑΤΤΙΚΟΝ» Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη μας αποσκοπεί στην εκτίμηση των επιπέδων του sST2 και BNP μεταξύ υγιών μαρτύρων και διαβητικών ασθενών τύπου 2 με & χωρίς διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΔΔΑΚ). Επιπλέον, γίνεται προσπάθεια ανάδειξης των παραμέτρων που επηρεάζουν την τιμή του sST2. Συμπεριελήφθησαν συνολικά 158 εθελοντές. Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος της καρδιάς επέτρεψε την κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων σε 4 ομάδες: Α: 42 υγιείς μάρτυρες, Β: 18 μη διαβητικοί με ΔΔΑΚ, Γ: 48 διαβητικοί χωρίς ΔΔΑΚ & Δ: 50 διαβητικοί με ΔΔΑΚ. Ο διαλυτός sST2 μετρήθηκε με ELISA. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε: δοκιμασία Mann-Whitney (συνεχείς μεταβλητές), χ² τεστ ή Fischer exact test (διακριτές μεταβλητές), συντελεστής Spearman (μονοπαραγοντική ανάλυση) και μέθοδος step-wise backward (πολυπαραγοντική ανάλυση). Οι διαβητικοί ασθενείς με (p<0.001) ή χωρίς (p=0.007) ΔΔΑΚ είχαν υψηλότερες τιμές sST2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, κατάσταση που δεν επιβεβαιώθηκε για τις αντίστοιχες τιμές του BNP (p=0.213 & p=0.207 αντίστοιχα). Οι διαβητικοί ασθενείς με ΔΔΑΚ είχαν υψηλότερες τιμές sST2 σε σχέση με τους διαβητικούς ασθενείς χωρίς ΔΔΑΚ (p=0.001). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη συσχετιζόταν θετικά, ισχυρά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα του sST2 και στις 2 ομάδες των διαβητικών ασθενών. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αναφοράς του διαλυτού ST2, ειδικά όταν εμφανίζουν ΔΔΑΚ. Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη συσχετίζεται ισχυρά με τον sST2.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαλυτός ST2, BNP, διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, διαβήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια συχνή νόσος του καρδιαγγειακού συστήματος με αυξημένη επίπτωση ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς. Μέσα σε αυτό το πεδίο έρευνας, τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί νέοι βιοχημικοί δείκτες με άλλοτε άλλη σημασία και βαρύτητα στη διάγνωση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ένας σχετικά νέος δείκτης καρδιακής ανεπάρκειας είναι και ο διαλυτός ST2 (Soluble ST2 ή sST2).

Ο ST2, μέλος των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 1 (IL-1R), είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελείται από έναν διαμεμβρανικό επίτοπο, έναν ενδοκυττάριο επίτοπο και 3 εξωκυτταρικούς επιτόπους (ανοσοσφαιρίνες IgG)[1]. Οι εξωκυτταρικοί επίτοποι αποσπώνται από την επιφάνεια του κυττάρου και κυκλοφορούν στο πλάσμα και αποτελούν στην ουσία τον διαλυτό sST2. Μετά από μια δεκαετία, σχεδόν, επιστημονικής έρευνας, είναι πια δεδομένη η μεγάλη προγνωστική αξία του sST2 στην

συστολική καρδιακή ανεπάρκεια[1, 2, 3, 4], στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου[5,6,7] και στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με δύσπνοια στα τμήματα επειγόντων περιστατικών[8,9,10,11]. Παρά το μεγάλο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη σημασία του sST2, καμία μελέτη έως τώρα δεν έχει εστιάσει στο ρόλο του σε διαβητικούς πληθυσμούς. Η μελέτη μας, λοιπόν, διερευνά το ρόλο του sST2 και τις συσχετίσεις του με κλασικούς βιοχημικούς δείκτες σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 χωρίς & με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και συγκρίνει τα αποτελέσματα με τα αντίστοιχα υγιών μαρτύρων.

Υλικό και μέθοδοι

Συνολικά συμπεριελήφθησαν στην μελέτη 158 εθελοντές (60 μη διαβητικοί & 98 διαβητικοί τύπου 2) μέσης ηλικίας 56.24 ± 9.78 ετών του Διαβητολογικού Κέντρου του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο». Απεκλείστηκαν όλοι όσοι είχαν επηρεασμένη συστολική καρδιακή λειτουργία (κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 50%) ή ατομικό αναμνηστικό στεφανιαίας νόσου. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν, επίσης, η ύπαρξη από το ατομικό αναμνηστικό αρρυθμιών, βαλβιδικών παθήσεων της καρδιάς, κακοήθων ή αυτοανόσων νόσων, συνδρόμου Cushing ή η χρήση γλυκοκορτικοειδών ή θειαζολιδινεδιονίων.

Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε εκτενή υπερηχομογραφικό έλεγχο της καρδιακής τους λειτουργίας (αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες A.C.C. / A.H.A. 2009), οπότε κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες:

Ομάδα Α: 42 υγιείς μάρτυρες

Ομάδα Β: 18 μη διαβητικά άτομα με διαστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας

Ομάδα Γ: 48 διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 χωρίς διαστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας

Ομάδα Δ: 50 διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 με διαστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας

Παράλληλα μετρήθηκαν στον ορό νηστείας: σάκχαρο, ουρία & κρεατινίνη (για τον εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης- eGFR- μέσω της εξίσωσης Cockcroft-Gault), ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, BNP (Β νατριουρητικό πεπτιδίο), υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και ινωδογόνο. Ο sST2 μετρήθηκε με ειδικό kit μέσω της τεχνικής double sandwich ELISA.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε τη

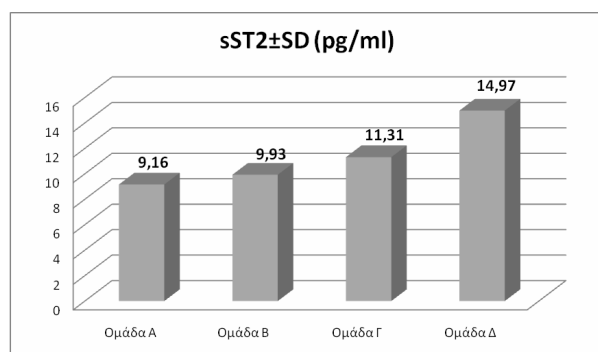
δοκιμασία Mann-Whitney (για τις συνεχείς μεταβλητές), το χ^2 τεστ ή το Fischer exact test (για τις διακριτές μεταβλητές), τον συντελεστή Spearman στην μονοπαραγοντική ανάλυση και τη μέθοδο step-wise backward για την πολυπαραγοντική ανάλυση

Αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την κατανομή κατά ηλικία, φύλο και διάρκεια διαβήτη μεταξύ των 4 ομάδων. Όλα τα άτομα που συμπεριελήφθησαν στις ομάδες Β & Δ εμφάνιζαν ήπια διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (διαταραγμένη χάλαση). Το 66,7% των ατόμων στην ομάδα Β και το 76% αυτών στην ομάδα Δ είχαν ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης.

Σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των 4 υπό έλεγχο ομάδων παρατηρήθηκε για τις μέσες τιμές των sST2 ($p < 0.001$), hs-CRP ($p = 0.039$), σάκχαρο νηστείας ($p < 0.001$), ολική χοληστερόλη ($p < 0.001$), HDL-χοληστερόλη ($p < 0.001$), LDL-χοληστερόλη ($p < 0.001$), τριγλυκερίδια ($p = 0.002$) και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($p < 0.001$). Αντιστοίχως μη σημαντική μεταβλητότητα σημειώθηκε για τις μέσες τιμές των BNP ($p = 0.301$), ινωδογόνου ($p = 0.302$) και eGFR ($p = 0.393$).

Η μέση τιμή του sST2 $\pm$ SD βρέθηκε για την ομάδα Α των υγιών μαρτύρων στο 9.16 ± 4.56 pg/ml, για τους μη διαβητικούς με διαστολική δυσλειτουργία της ομάδας Β στο 9.93 ± 3.57 pg/ml, για τους διαβητικούς ασθενείς χωρίς διαστολική δυσλειτουργία της ομάδας Γ στο 11.31 ± 3.05 pg/ml και, τέλος για τους διαβητικούς με διαστολική δυσλειτουργία (ομάδα Δ) στο 14.97 ± 5.23 pg/ml (γράφημα 1). Η μέση τιμή του sST2 της ομάδας Α δεν διαφέρει στατιστικά με αυτήν της ομάδας Β ($p = 0.514$). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ υγιών μαρτύρων και διαβητικών χωρίς διαστολική δυσλειτουργία ($p = 0.007$). Επιπροσθέτως, οι διαβητικοί με διαστολική δυσλειτουργία εμφάνισαν την στατιστικά υψηλότερη τιμή sST2 σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες της μελέτης (ομάδα Α σε σχέση με ομάδα Δ: $p < 0.001$, ομάδα Β σε σχέση με ομάδα Δ: $p = 0.001$, ομάδα Γ σε σχέση με ομάδα Δ: $p = 0.001$). Οι αντίστοιχες τιμές για το BNP $\pm$ SD στις 4 ομάδες της μελέτης ήταν: Α: 28.78 ± 13.73 pg/ml, Β: 33.37 ± 19.88 pg/ml, Γ: 40.06 ± 31.39 pg/ml και Δ: 29.63 ± 22.55 pg/ml. Οι τιμές αυτές δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους, κυρίως λόγω της μεγάλης διασποράς των τιμών.



Ομάδα Α: Υγιείς μάρτυρες, Ομάδα Β: Μη διαβητικοί με διαστολική δυσλειτουργία, Ομάδα Γ: Διαβητικοί χωρίς διαστολική δυσλειτουργία, Ομάδα Δ: Διαβητικοί με διαστολική δυσλειτουργία.

Η μέση τιμή του sST2 της ομάδας Α δεν διαφέρει στατιστικά με αυτήν της ομάδας Β ($p=0.514$). Διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ υγιών μαρτύρων και διαβητικών χωρίς διαστολική δυσλειτουργία ($p=0.007$). Επιπροσθέτως, οι διαβητικοί με διαστολική δυσλειτουργία εμφάνισαν την υψηλότερη τιμή sST2 σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες της μελέτης.

Εστιάζοντας στην ομάδα Γ των διαβητικών ασθενών χωρίς διαστολική δυσλειτουργία, παρατηρήσαμε ότι στην μονοπαραγοντική ανάλυση τα επίπεδα του sST2 συσχετίζονταν θετικά με την τιμή των hs-CRP ($p=0.04$), ινωδογόνου ($p=0.027$), σάκχαρο νηστείας ($p<0.01$), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($p<0.01$) και αρνητικά με την τιμή της HDL-χοληστερόλης ($p<0.01$), γυναικείο φύλο ($p<0.01$), ιστορικό υπέρτασης ($p=0.045$) και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ($p=0.01$). Καμμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με τις υπόλοιπες μελετώμενες παραμέτρους. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, όμως, των ανωτέρω μόνο τα HDL-χοληστερόλη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, φύλο, ιστορικό υπέρτασης και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας αναδείχθηκαν ως οι πιο ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες που προβλέπουν ή ερμηνεύουν το 81% της τιμής του sST2 στην ομάδα αυτή.

Αντιστοίχως για την ομάδα Δ των διαβητικών ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, στην μονοπαραγοντική ανάλυση ο sST2 βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($p<0.01$) ενώ

αρνητικά με την HDL-χοληστερόλη ($p=0.041$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όμως, μόνο η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κατάφερε να αναδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει την τιμή του sST2 στην ομάδα αυτή.

Συζήτηση

Η εργασία μας απέδειξε ότι οι τιμές αναφοράς του sST2 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ή χωρίς διαστολική δυσλειτουργία είναι υψηλότερες σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η τιμή δε αυτή σχετίζεται ισχυρά με το επίπεδο ρύθμισης του διαβήτη (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη). Επιπλέον, οι υψηλότερες τιμές sST2 παρατηρούνται στους διαβητικούς ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, εύρημα συχνό στον διαβήτη που συχνά χαρακτηρίζεται ως διαβητική μυοκαρδιοπάθεια¹². Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να μην ισχύει για το BNP, έναν άλλο καθιερωμένο δείκτη συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, σύμφωνα και με άλλες μελέτες^[13].

Τα ευρήματα αυτά πιθανώς να αντανakλούν το βάρος που επιπροσθέτει ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια υπεργλυκαιμία στην καρδιακή λειτουργία που καταλήγουν τελικά στην αύξηση της έκκρισης του sST2 στην κυκλοφορία. Είναι πιθανόν η χρόνια υπεργλυκαιμία με τα συμπαρομαρτούντα οξειδωτικό και φλεγμονώδες στρες να πυροδοτούν αντιρροπιστικούς καρδιαγγειακούς μηχανισμούς, που καταλήγουν σε άνοδο του sST2 στον ορό των πασχόντων. Βέβαια, τα ακριβή βιοχημικά μονοπάτια παραμένουν ακόμα ασαφή.

Άλλο ένα εύρημα από τη μελέτη αυτή είναι ότι οι υγιείς μάρτυρες έχουν παρόμοια επίπεδα sST2 σε σύγκριση με αυτά των μη διαβητικών με διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Θα μπορούσαμε, λοιπόν, να υποστηρίξουμε ότι η ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας χωρίς την συνύπαρξη διαβήτη δεν προάγει την περαιτέρω έκκριση sST2.

SUMMARY

This study tried to evaluate the differences in the levels of sST2 and BNP between healthy controls and patients with type 2 diabetes with and without Left Ventricular Diastolic Dysfunction (LVDD). We tried, also, to reveal the correlations of sST2 with other biomarkers of type 2 diabetes, such as HbA1c.

158 volunteers were recruited. Echocardiography confirmed systolic & diastolic cardiac status. Subjects with ejection fraction < 50% were excluded. The study population was divided in 4 groups: 42 healthy controls, 18 subjects without diabetes with LVDD, 48 patients with type 2 diabetes without LVDD & 50 patients with type 2 diabetes & LVDD. ELISA technique was performed to measure sST2. statistical analysis performed with Mann-Whitney test (continuous variables), chi squared or Fischer exact test (discrete variables), Spearman coefficient (univariate analysis) and step-wise backward method (multivariate analysis).

Patients with type 2 diabetes with (p<0.001) or without LVDD (p=0.007) had higher serum ST2 levels compared to healthy controls, state not found for the corresponding BNP levels (p=0.213 & p=0.207 respectively). Patients with type 2 diabetes & LVDD had higher serum ST2 than the respective patients without LVDD (p=0.001). In multivariate analysis, HbA1c was positively and independently correlated with sST2 levels in both groups of patients with type 2 diabetes.

Patients with type 2 diabetes exhibit higher sST2 levels compared to healthy controls. The presence of LVDD in patients with type 2 diabetes is associated with even higher sST2 levels. Analysis revealed significant correlation between glycemic control and sST2.

Key words: soluble ST2, BNP, diastolic dysfunction, DM 2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(23):2961-6
- Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107(5): 721-6
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458-65
- Pascual-Figal DA, Ordonez-Lianos J, Tornel PL, Vazquez R, Puig T, Valdes M, Cinca J, de Luna AB, Bayes-Genis A; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(23):2174-9
- Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(18): 2186-90
- Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, McInnes IB, Dargie HJ, McMurray JJ. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(3):243-50
- Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, Rifai N, Cannon CP, Gerszten RE, Lee RT. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15): 1936-44
- Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RR, Lewandrowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AH. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department Study) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 607-13
- Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem* 2010; 56(12): 1814-21
- Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem* 2010; 43(9): 714-9
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function and long term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail* 2009; 2(4): 311-9
- Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab* 2003; 29(5):455-66
- Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, Felix B, Berneis K, Rickenbacher P. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9): 951-7

III. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Υπεύθυνος: Τζιρογιάννης Κωνσταντίνος, Παθολόγος

1. Η χρήση τοπικών και συστηματικώς χορηγουμένων στεροειδών έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην αιφνίδια απώλεια ακοής νευροαισθητηριακής αιτιολογίας.

Η αιφνίδια απώλεια ακοής αποτελεί σχετικά σπάνια οντότητα που μπορεί όμως να είναι καταστροφική για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από του στόματος ή με τοπική έγχυση στο μέσο ους αποτελούν την ενδεικνυόμενη θεραπεία. Και οι δύο τρόποι χορήγησης φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματικοί σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη σύγκρισης τους. Η χορήγηση από του στόματος πρεδνιζολόνης για χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων βελτίωσε την ακοή κατά 30.7 dB (βελτίωση ακουστικής ουδού) στο προσβεβλημένο αυτί ενώ θεραπεία με 4 συνολικά ενδοτυμπανικές ενέσεις δεξαμεθαζόνης κατά το ίδιο χρονικό διάστημα βελτίωσε την ακουστική ουδό κατά 28.7 Db. Η θεραπεία με ενδοτυμπανικές ενέσεις ήταν επίσης εξίσου αποτελεσματική με την από του στόματος θεραπεία στην διατήρηση του αποτελέσματος στους 2 και 6 μήνες. Μικρό ποσοστό των ασθενών θεραπεύτηκε πλήρως και με τις δύο παρεμβάσεις {20.7% (25/121) για την από του στόματος θεραπεία και 24.8% {24.8% (32/129} για την ενδοτυμπανική χορήγηση. Και οι δύο θεραπείες είναι καλά εδραιωμένες σύμφωνα με πρόσφατο editorial και αυτό παρέχει

την δυνατότητα επιλογής θεραπείας στους ασθενείς. Στην κλινική πράξη η από του στόματος χορήγηση στεροειδών έχει χαμηλότερο κόστος και είναι ευκολότερα εφαρμόσιμη. Οι ασθενείς που έλαβαν από του στόματος πρεδνιζολόνη ανέφεραν συχνότερα διαταραχές της διάθεσης, του ύπνου και της όρεξης όπως και ξηροστομία και αύξηση βάρους σε σχέση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ενδοτυμπανικές ενέσεις οι οποίοι ανέφεραν συχνότερα ωτικό πόνο και κρίσεις ίλιγγου ενώ 5 από αυτούς (ποσοστό 3.9%) παρουσίασαν επιμένουσες ρήξεις τυμπανικής μεμβράνης και 6 (ποσοστό 4.7%) ανέπτυξαν μέση ωτίτιδα.

Το πρόσφατο editorial καταλήγει ότι η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με από του στόματος χορήγηση στεροειδών ενώ η ενδοτυμπανική χορήγηση θα πρέπει να διαφυλάσσεται για τους ασθενείς με αντένδειξη στην από του στόματος λήψη. Η έκβαση των ασθενών που δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία παραμένει τέλος μέχρι σήμερα άγνωστη.

JAMA 2011,305:2071-9

2. Η επίπτωση της μηνιγγίτιδας μειώνεται στις ΗΠΑ αλλά ακόμα αποτελεί θανατηφόρο νόσο

Η επίπτωση της βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας μειώθηκε κατά 31% στις ΗΠΑ μεταξύ των ετών 1998 και 2007 σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης ανάλυσης νοσοκομειακών δεδομένων επι συνόλου 17 εκατομμυρίων ασθενών (-31%, 95% CI -33%-29%). Οι ερευνητές διαπίστωσαν σημαντική μείωση της επίπτωσης για όλα τα επιμέρους παθογόνα με την εξαίρεση του B αιμολυτικού στρεπτόκοκκου ο οποίος φαίνεται να ευθύνεται για το 1/5 των μηνιγγιτιδικών λοιμώξεων συνολικά και την πλειοψηφία των λοιμώξεων σε νεογνά ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών.

Ο *Streptococcus Pneumoniae* ευθυνόταν για το 58% των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας στην παρούσα ανάλυση με την επίπτωση της στρεπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας να παρουσιάζει συνολική μείωση 25% με επιπλέον επιμέρους μείωση 62% (66%-58%) στα νεογνά και μικρά παιδιά. Η παραπάνω δραματική μείωση στα

επεισόδια πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας αποδόθηκε στην πρόσφατη έναρξη του γενικευμένου προγράμματος εμβολιασμού στις ΗΠΑ που ξεκίνησε το 2000 και που παρέχει προστασία από 7 διαφορετικούς ορότυπους (PCV7). Η εφαρμογή του παραπάνω προγράμματος εμβολιασμού μπορεί επίσης να έχει συνεισφέρει στην αύξηση της μέσης ηλικίας των ασθενών με μηνιγγίτιδα από 30 έτη το 1998-1999 σε 42 έτη το 2006-2007 καταλήγουν επίσης οι ερευνητές της παρούσας ανάλυσης.

Παρά την μείωση στην συνολική επίπτωση της μηνιγγίτιδας στις ΗΠΑ δεν παρατηρείται μείωση στην θνησιμότητα της. Η συνολική θνησιμότητα της νόσου παραμένει 14-16% με τους παιδιατρικούς ασθενείς να έχουν καλύτερη γενική πρόγνωση αλλά και ποσοστά επιβίωσης.

N Engl J Med 2011, 364:2016-2025

3. Το T score και το FRAX score προβλέπουν τον κίνδυνο καταγμάτων σε διαβητικούς ασθενείς.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη II αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για κατάγματα ενώ εμφανίζουν υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας σε σχέση με ασθενείς της ίδιας ηλικίας χωρίς ΣΔ II. Παρά το παραπάνω τα κλασικά score που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου οστικών καταγμάτων φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αξιολόγηση του κινδύνου και για τους διαβητικούς ασθενείς. Ο προσδιορισμός του T score βασίζεται αποκλειστικά στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας ενώ ο υπολογισμός του FRAX score περιλαμβάνει και λοιπούς παράγοντες κινδύνου όπως την ηλικία, το φύλο, το προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την παχυσαρκία, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τέλος την πρόσφατη λήψη στεροειδών. Τα δεδομένα προέκυψαν από τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης σε πληθυσμό ηλικιωμένων διαβητικών ασθενών μέσης ηλικίας 70 ετών κατά την έναρξη των μελετών. Κατά την διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (12.6 έτη για τους

άντρες ασθενείς και 7.5 έτη για τις γυναίκες) κατεγράφησαν τα νέα επεισόδια καταγμάτων ισχίου και λοιπών μη σπονδυλικών καταγμάτων με βάση τις αναφορές των ασθενών και επακόλουθη ακτινολογική επιβεβαίωση εφόσον δεν ήταν διαθέσιμη.

Το T score απεδείχθη το ίδιο αποτελεσματικό στην πρόβλεψη των καταγμάτων σε διαβητικούς ασθενείς όπως και σε μη διαβητικούς. Για τις ίδιες όμως τιμές T score και ηλικίας ο κίνδυνος καταγμάτων ήταν υψηλότερος για τους διαβητικούς ασθενείς. Για παράδειγμα η ουδός για την διάγνωση της οστεοπόρωσης μπορεί να είναι έως -1.9 με βάση το T score σε διαβητικές γυναίκες σε σχέση με το -2.5 σε πληθυσμούς μη διαβητικών γυναικών. Κατά παρόμοιο τρόπο άντρας διαβητικός ασθενής με T score -2.1 εμφανίζει τον ίδιο δεκαετή κίνδυνο καταγμάτων σε σχέση με μη διαβητικό ασθενή με T score -2.5

JAMA 2011,305, 2184-2192

4. Η γονιδιακή θεραπεία δεν βελτιώνει την μέση επιβίωση ή το μέσο χρόνο μέχρι τον ακρωτηριασμό σε ασθενείς με σοβαρή ισχαιμία κάτω άκρων

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών μία πρόσφατη φάσης III μελέτη γονιδιακής θεραπείας με μη ιικό γονίδιο για Fibroblast Growth Factor I (NV1FGF) σε ασθενείς με κριτική ισχαιμία άκρων δεν έδειξε βελτίωση σε σχέση με το placebo.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 525 συνολικά ασθενείς από 171 κέντρα σε 30 χώρες και όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα αιμοδυναμικά κριτήρια κριτικής ισχαιμίας άκρων και παρουσίαζαν έλκη ή ήπια γάγγραινα. Δεν ευρέθη διαφορά για τα κύρια καταληκτικά σημεία που αφορούσαν την επιβίωση και τον ακρωτηριασμό μεταξύ της ομάδας γονιδιακής θεραπείας και της ομάδας placebo (ακρωτηριασμός παρατηρήθηκε σε 36% των ασθενών στην ομάδα γονιδιακής θεραπείας και σε 33% στην ομάδα placebo). Δεν παρατηρήθηκαν επίσης διαφορές μεταξύ των ομάδων για λοιπά ελάσσονα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν ακρωτηριασμό σε άλλα σημεία του σώματος, βελτίωση των ελκών, του πόνου, της λειτουργικότητας και τέλος της γενικότερης

κατάστασης υγείας.

Από την παραπάνω μελέτη απεδείχθη ότι τα αποτελέσματα από ζωικά πειραματικά μοντέλα δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών με πολλές συνοσηρές καταστάσεις και με λήψη φαρμάκων όπως οι στατίνες και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου που είναι ανασταλτικά της αγγειογένεσης και το παραπάνω αναλύεται διεξοδικά σε συνοδευτικό της μελέτης σχόλιο (doi: 10.1016/S0140-6736(11)60441-8). Οι ερευνητές της μελέτης τονίζουν επίσης ότι η βέλτιστη δόση, ο καταλληλότερος φορέας και η οδός και διάρκεια χορήγησης θα πρέπει να προσδιοριστούν επακριβώς με μελλοντικές μελέτες και ότι αυτό ίσως επιτρέψει την επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων και σε ανθρώπους.

*Lancet 2011, doi
10.1016/S0140-6736(11)60394-2*

5. Η προσθήκη στεροειδών στην αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική στην μείωση των ημερών παραμονής στο νοσοκομείο σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας.

Οι ασθενείς με πνευμονία κοινότητας μπορεί να επωφεληθούν από την προσθήκη στεροειδών στην λοιπή θεραπευτική τους αγωγή. Το παραπάνω καταδείχθηκε από μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης δεξαμεθαζόνης σε δόση 5 mg ημερησίως για τέσσερις συνολικά μέρες μετά την εισαγωγή των ασθενών. Η παραπάνω μελέτη είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα προς αυτή την κατεύθυνση και συμπεριέλαβε ανοσοεπαρκείς μόνο ασθενείς που νοσηλεύονταν σε παθολογικές κλινικές και όχι μονάδες εντατικής θεραπείας. 52% (79/151) των ασθενών στην ομάδα της δεξαμεθαζόνης είχαν πνευμονία βαρύτητας 4 ή 5 σε σχέση με το 42% (64/153) των ασθενών στην ομάδα placebo. Παρά την μεγαλύτερη βαρύτητα της πνευμονίας στην ομάδα του στεροειδούς οι ασθενείς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη παρέμειναν μία μέρα λιγότερο στο νοσοκομείο (μέσος χρόνος παραμονής 6.5 μέρες στην ομάδα δεξαμεθαζόνης vs 7.5 μέρες στην ομάδα placebo, 95% CI). Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν αύξησε τον χρόνο μετάβασης σε από του στόματος θεραπεία, την θνησιμότητα, το ποσοστό εισαγωγής σε μονάδες

εντατικής θεραπείας και το ποσοστό ασθενών που ανέπτυξε πλευριτική συλλογή ή εμπύημα.

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης βελτίωσε επίσης την ποιότητα ζωής των ασθενών στις 30 μέρες αν και μόνο το 50% των συμμετεχόντων έδωσε στοιχεία για αυτή την παράμετρο. Η χορήγηση στεροειδούς συνοδεύτηκε επίσης από ταχύτερη μείωση των επιπέδων CRP και IL-6 σε σχέση με την ομάδα placebo και το παραπάνω αποτέλεσμα εξασθενούσε σημαντικά τις πρώτες μέρες μετά την διακοπή της δεξαμεθαζόνης.

Η επίπτωση θανάτου και λοιπών επιπλοκών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Υπεργλυκαιμία παρατηρήθηκε τέλος περισσότερο συχνά στην ομάδα δεξαμεθαζόνης (44% vs 23%)

Lancet 2011

doi:10.1016/S0140-6736(11)60607-7.

6. Η μεταμόσχευση πνευμόνων και καρδιάς έχει την ίδια αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως του χρόνου διενέργειας της

Η ποιότητα των παρεχομένων ιατρικών υπηρεσιών κατά την διάρκεια της νύχτας υστερεί σημαντικά σε σχέση με τις παρεχόμενες υπηρεσίες κατά την διάρκεια της ημέρας για ποικίλες ειδικότητες όπως η γενική ιατρική, η καρδιολογία, η γενική χειρουργική, και οι μεταμοσχεύσεις ενδοκοιλιακών οργάνων.

Το παραπάνω δεν φαίνεται να ισχύει για την μεταμόσχευση πνευμόνων και καρδιάς σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη. Στην μελέτη περιελήφθησαν όλες οι πραγματοποιηθείσες μεταμοσχεύσεις πνευμόνων και καρδιάς στις ΗΠΑ μεταξύ των ετών 2000 και 2010. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην θνησιμότητα στις 30 και 365 ημέρες ή στην συχνότητα των επιπλοκών μετά μεταμόσχευση καρδιάς μεταξύ των ασθενών που χειρουργήθηκαν μέρα ή νύχτα. Αυξημένη επίπτωση σχάσης κατά τα

σημεία αναστόμωσης παρατηρήθηκε για τους αεραγωγούς για τις μεταμοσχεύσεις πνευμόνων που διενεργήθηκαν νυχτερινές ώρες (1.67% vs 1.14%).

Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη επιβίωση των ασθενών που χειρουργήθηκαν ημέρα στις 90 μέρες μετά την μεταμόσχευση καρδιάς (92.7% vs 91.7, αναλογία κινδύνου 1.23, 95% CI 1.04-1.47) και η παραπάνω διαφορά ήταν εμφανής μετά τροποποίηση για ποικίλους παράγοντες κινδύνου. Το παραπάνω χρήζει περαιτέρω έρευνας καταλήγουν οι ερευνητές αλλά πιθανότατα δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικό εύρημα.

JAMA 2011, 305:2193-2199.

IV. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Κωνσταντίνος Τζιρογιάννης
Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Νοσοκομείο

Συστάσεις και οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Κλινικής Βιοχημείας για τον εργαστηριακό έλεγχο κατά την διάγνωση και παρακολούθηση του σακχαρώδους διαβήτη

Οι παρούσες συστάσεις και οδηγίες αποτελούν αναθεώρηση των αρχικών οδηγιών που δημοσιεύτηκαν το 2002 με βάση τα νέα δεδομένα που έχουν έκτοτε προκύψει. Οι οδηγίες επικεντρώνονται κυρίως σε πρακτικά ζητήματα κατά τον εργαστηριακό έλεγχο των διαβητικών ασθενών και η επιτροπή ειδικών (κλινικών και εργαστηριακών ιατρών και βιοχημικών) που τις συνέταξε τονίζει τον βοηθητικό τους ρόλο σε σχέση με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας. Τονίζεται επίσης ότι οι παρούσες οδηγίες δεν σχετίζονται με ζητήματα κλινικής ιατρικής για την φροντίδα των διαβητικών ασθενών.

Συστάσεις

Επίπεδα Γλυκόζης

A) Για την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας από φλεβικό αίμα. A (υψηλό)
 B) Τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται για τον προληπτικό έλεγχο του γενικού πληθυσμού (screening). B (μέσο)
 Γ) Ο προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης θα πρέπει να γίνεται σε εγκεκριμένο εργαστήριο. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)
 Δ) Απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του προληπτικού ελέγχου. C (μέσο)
 Ε) Η τακτική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος δεν συνιστάται σαν την κύρια μέτρηση για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αντιδιαβητικής θεραπείας. B (χαμηλό)
 ΣΤ) Σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να προσδιορίζονται τα πρωινά επίπεδα γλυκόζης νηστείας μετά νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών. B (χαμηλό)
 Ζ) Για την ελαχιστοποίηση της γλυκόλυσης το δείγμα θα πρέπει να τοποθετείται αμέσως σε πάγο και ο διαχωρισμός πλάσματος- έμμορφων στοιχείων του αίματος θα πρέπει να γίνεται εντός 30 λεπτών. Στις περιπτώσεις που τα παραπάνω δεν είναι εφικτά στο δείγμα θα πρέπει να προστίθενται ταχέως δρώντες αναστολείς γλυκόλυσης όπως τα κιτρικά. Φιαλίδια που περιέχουν μόνο αναστολείς ενολάσης όπως το φθοριούχο νάτριο δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι αναστέλλουν την γλυκόλυση. B (μέσο)

H) Σε σχέση με την βιολογική διακύμανση οι μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος θα πρέπει να έχουν αναλυτική ανακρίβεια <2.9%, συστηματικό σφάλμα <2.2% και συνολικό σφάλμα < 6.9%. Προκειμένου να αποφευχθεί η λάθος διάγνωση θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί το ολικό αναλυτικό σφάλμα και οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από ελάχιστο συστηματικό σφάλμα. B (χαμηλό)

Μετρητές Σακχάρου

A) Τα μέχρι σήμερα δεδομένα για πιθανό ρόλο των μετρητών σακχάρου στην διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ή στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου είναι ανεπαρκή. C (μέσο)
 B) Η ανακρίβεια των μετρήσεων και οι σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων μετρητών αποκλείουν την χρήση τους για διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη και περιορίζουν την χρησιμότητα τους στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου του γενικού πληθυσμού. A (μέσο)
 Γ) Η χρήση των μετρητών σακχάρου συνιστάται για όλους τους ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς. A (υψηλό)
 Δ) Σε διαβητικούς τύπου II που αντιμετωπίζονται με υγειονομιακή παρέμβαση και λήψη αντιδιαβητικών δισκίων οι μετρητές σακχάρου μπορεί να είναι βοηθητικοί στην επίτευξη ευγλυκαιμίας ειδικά κατά την έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα όμως είναι ανεπαρκή ώστε να στηρίξουν πιθανό ρόλο τους στην βελτίωση της υγείας των ασθενών. Η χρησιμότητα των μετρητών σακχάρου σε σταθερούς από άποψη γλυκαιμικού ελέγχου διαβητικούς ασθενείς που ρυθμίζονται μόνο με δίαιτα δεν είναι γνωστή. C (υψηλό)
 Ε) Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται στην χρήση των μετρητών όπως και στον συχνό έλεγχο της πιστότητας τους. Ο παράλληλος τακτικός βιοχημικός προσδιορισμός της γλυκόζης πλάσματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των μετρητών. B (μέσο)
 ΣΤ) Ποικίλοι στόχοι για την αξιοπιστία των μετρητών έχουν προταθεί. Οι κατασκευαστές των μετρητών θα πρέπει σήμερα να έχουν στόχο την μείωση του ολικού σφάλματος σε επίπεδα χαμηλότερα από 15% για το 95% των δειγμάτων για επίπεδα γλυκόζης υψηλότερα από 100 mg/dl. Για επίπεδα γλυκόζης < 100 mg/dl το ολικό σφάλμα θα πρέπει να είναι μικρότερο από 15 mg/dl. Χαμηλότερα επίπεδα ολικού σφάλματος είναι επιθυμητά και ίσως απαραίτητα στις περιπτώσεις εντατικοποιημένης θεραπείας και σε κάθε

περίπτωση για την αποφυγή υποδιάγνωσης επείσοδων υπογλυκαιμίας. C (χαμηλό)

Z) Απαιτούνται σήμερα μελέτες ώστε να καθοριστούν οι αναλυτικοί στόχοι (καθορισμός των προδιαγραφών ποιότητας) για τους μετρητές σακχάρου κατά την αυτοπαρακολούθηση των ασθενών όπως επίσης και στις μονάδες εντατικής θεραπείας. C (μέσο)

H) Συστάσεις για μελλοντικές έρευνες

1) Οι μελέτες που αξιολογούν την αυτοπαρακολούθηση των ασθενών με χρήση των μετρητών θα πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον προσδιορισμό των επιπέδων της HbA1C όπως και την καταγραφή της συχνότητας των υπογλυκαιμιών ώστε να βεβαιωθεί ότι η βελτίωση της ποιότητας των μετρητών συμβάλει στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο

2) Οι μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των μετρητών σε μονάδες αυξημένης φροντίδας ή μονάδες εντατικής θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν προσδιορισμό των μέσων τιμών γλυκόζης, την συχνότητα των υπογλυκαιμιών και τις διακυμάνσεις του γλυκαιμικού ελέγχου. Ιδεατά θα πρέπει επίσης να καταγράφονται επιπτώσεις όπως η συχνότητα των μακροχρόνιων επιπλοκών. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Ελάχιστα Επεμβατικά Συστήματα Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης

A) τα ελάχιστα επεμβατικά συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης σε συνδυασμό με εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλinoθεραπείας μπορεί να είναι αποτελεσματικά στην μείωση των επιπέδων της HbA1C σε επιλεγμένους διαβητικούς ασθενείς με διαβήτη Ι ηλικίας > 25 ετών. A (υψηλό)

B) Οι αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα των συστημάτων στην μείωση των επιπέδων της HbA1C είναι ισχυρότερες για τα παιδιά, τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα τους σχετίζεται άμεσα με την συνεχή χρήση των συσκευών από τους ασθενείς. B (μέσο)

Γ) Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης μπορεί να είναι βοηθητικά επίσης, συμπληρωματικά με την αυτοπαρακολούθηση των ασθενών με μετρητές τριχοειδικού σακχάρου, στις περιπτώσεις ασθενών με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και/ή συχνά επείσοδια υπογλυκαιμίας. B (χαμηλό)

Δ) Απαιτείται εκτεταμένη εκπαίδευση των ασθενών στην χρήση των συσκευών. Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής θα πρέπει να σταθμίζονται με βάση τις μετρήσεις τριχοειδικού σακχάρου ειδικά όταν πρόκειται να ληφθούν αποφάσεις για αλλαγή θεραπείας. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Μη επεμβατικές Συσκευές Μέτρησης Γλυκόζης

Μη επεμβατικές συσκευές για τον προσδιορισμό των επιπέδων τριχοειδικού σακχάρου έχουν σήμερα εγκριθεί για την παρακολούθηση του

γλυκαιμικού ελέγχου. Θα πρέπει να ξεπεραστούν όμως μελλοντικά σημαντικά τεχνολογικά εμπόδια ώστε οι μη επεμβατικές συσκευές να καταστούν επαρκώς αξιόπιστες προκειμένου να αντικαταστήσουν τις ήδη υπάρχουσες συσκευές μέτρησης σακχάρου. C (πολύ χαμηλό)

Διαβήτης Κύησης

A) Όλες οι έγκυες χωρίς προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο για διαβήτη κύησης στις 24 με 28 εβδομάδες κύησης. A (υψηλό)

B) Η διάγνωση του διαβήτη κύησης θα πρέπει να τίθεται με την δοκιμασία φόρτισης με 75 gr γλυκόζης με βάση τα κριτήρια της IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) όπως προέκυψαν από την μελέτη HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study). A (μέσο)

Προσδιορισμός Γλυκόζης Ούρων

Δεν συνίσταται ο ημιποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών. B (χαμηλό)

Προσδιορισμός Κετονών

A) Ο προσδιορισμός των επιπέδων κετονών στο αίμα ή στα ούρα σε εξω- ή ενδονοσοκομειακή βάση θα πρέπει να θεωρείται μόνο συμπληρωματικός για την διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

B) Ο προσδιορισμός των κετονών ούρων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την διάγνωση ή την παρακολούθηση της πορείας της διαβητικής κετοξέωσης. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Γ) Ο προσδιορισμός των επιπέδων κετονών αίματος που στηρίζεται στην αντίδραση νιτροπρωσσικού θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως βοηθητικός προσδιορισμός για την διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης και όχι για παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αυτής. Ο ειδικός προσδιορισμός των επιπέδων του β-υδροξυβουτυρικού στο αίμα προτείνεται για την διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας της διαβητικής κετοξέωσης. B (μέσο)

Επίπεδα HbA1C

A) Ο τακτικός προσδιορισμός των επιπέδων της HbA1c συστήνεται για όλους τους διαβητικούς ασθενείς προκειμένου να αξιολογείται ο γλυκαιμικός έλεγχος. A (μέσο)

B) Τα εργαστήρια που διεξάγουν τους προσδιορισμούς θα πρέπει να είναι πιστοποιημένα από το National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) όπως ορίστηκε από τις τιμές αναφοράς της DCCT μελέτης (Diabetes Control and Complications Trial). (Καλή Κλινική Πρακτική, GPP)

Γ) Τα εργαστήρια που διεξάγουν τον προσδιορισμό θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά

από τα διαθέσιμα όργανα όπως η Αμερικανική Ακαδημία Παθολογικής Ανατομίας. (Καλή Ιατρική Πρακτική)

Δ) Το προσωπικό των εργαστηρίων θα πρέπει να είναι ενημερωμένο για καταστάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα της HbA1C ανεξάρτητα από τις τιμές γλυκόζης όπως οι διάφορες αιμοσφαιρινοπάθειες και γενικά κάθε κατάσταση που επηρεάζει την ανακύκλωση και την μέση διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Ε) Η ενδοεργαστηριακή διακύμανση των μετρήσεων θα πρέπει ιδεατά να είναι < 2% και η διεργαστηριακή διακύμανση < 3.5%. Θα πρέπει να διενεργούνται δύο τουλάχιστον προσδιορισμοί δειγμάτων ελέγχου με διαφορετικές τιμές HbA1C ώστε να αξιολογείται ανεξάρτητα η αξιοπιστία των μετρήσεων. Β (χαμηλό)

ΣΤ) Δείγματα με χαμηλές τιμές HbA1C ή πολύ υψηλές τιμές θα πρέπει να υποβάλλονται σε επανέλεγχο

Ζ) Τιμές HbA1C που δεν συνάδουν με την κλινική εικόνα θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Η) Οι στόχοι για τις τιμές HbA1C είναι αυτοί που έχουν καθοριστεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία που συστήνει γενικά επίπεδα στόχους < 7% με χαμηλότερα επίπεδα στόχους σε επιλεγμένους ασθενείς εφόσον αυτό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς επεισώδια υπογλυκαιμίας ή λοιπές επιπλοκές από την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Κατά τι υψηλότερα επίπεδα στόχοι προτείνονται για τα παιδιά και τους εφήβους τα οποία μπορεί επίσης να είναι ανεκτά σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, σοβαρές συνοσηρές καταστάσεις, ιστορικό σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας ή τέλος σοβαρών διαβητικών επιπλοκών. Α (υψηλό)

Θ) Ο προσδιορισμός των επιπέδων HbA1C θα πρέπει να διενεργείται τουλάχιστον 2 φορές ετησίως σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς και 4 φορές ετησίως στους ασθενείς με αλλαγή της αντιδιαβητικής αγωγής και σε εκείνους που δεν έχει επιτευχθεί ο επιθυμητός γλυκαιμικός έλεγχος. Β (χαμηλό)

Ι) Επίπεδα HbA1C υψηλότερα από 6.5% θέτουν στις ΗΠΑ την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ενώ η μέθοδος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που λοιπές παθολογικές καταστάσεις επηρεάζουν τις μετρώμενες τιμές. Α (μέσο)

Γενετικοί Δείκτες

Α) Ο γενετικός έλεγχος δεν κρίνεται επι του παρόντος χρήσιμος στην διάγνωση ή στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη Ι. Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για επιλεγμένα διαβητικά σύνδρομα συμπεριλαμβανομένου και του νεογνικού διαβήτη όπου ο προσδιορισμός των υπεύθυνων μεταλλαγών θέτει την διάγνωση της νόσου. Α

(μέσο)

Β) Ο γενετικός έλεγχος δεν έχει θέση στην αξιολόγηση διαβητικών ασθενών με διαβήτη ΙΙ. Γενετικός έλεγχος μπορεί να διενεργηθεί σε ερευνητικά πλαίσια όπως και για την διάγνωση ειδικών συνδρόμων. Α (μέσο)

Δείκτες Αυτοανοσίας

Α) Ο προσδιορισμός του τίτλου των αντιησιδιακών αντισωμάτων συστήνεται για τον έλεγχο μη διαβητικών συγγενών ασθενών με διαβήτη Ι που επιθυμούν να δωρίσουν μέρος του παγκρέατος τους προκειμένου να μεταμοσχευθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου Ι τελικού σταδίου. Β (χαμηλό)

Β) Ο προσδιορισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων δεν συστήνεται σαν εξέταση ρουτίνας για την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του τύπου διαβήτη σε ενήλικες εφόσον η κλινική παρουσίαση δεν είναι τυπική και επίσης σε προοπτικού τύπου μελέτες σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου Ι μετά προσδιορισμό των HLA απλοτύπων κατά την γέννηση. Β (χαμηλό)

Γ) Ο προσδιορισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με διαβήτη ΙΙ δεν συστήνεται. Ο προσδιορισμός του τίτλου (σε εργαστήρια που έχουν ελεγχθεί και πληρούν αυστηρές προδιαγραφές) έχει θέση σε προοπτικού τύπου μελέτες διαβητικών ΙΙ ώστε να διερευνηθούν πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δευτεροπαθούς αστοχίας της θεραπείας. Β (χαμηλό)

Δ) Ο προσδιορισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων σε συγγενείς ασθενών με διαβήτη Ι ή στα πλαίσια προληπτικών ελέγχων στον γενικό πληθυσμό δεν συστήνεται έχει όμως θέση σε προοπτικού τύπου κλινικές μελέτες. Β (χαμηλό)

Ε) Ο προσδιορισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων δεν έχει επίσης θέση για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών Ι. Προσδιορισμός του τίτλου έχει θέση σε ερευνητικά πρωτόκολλα όπως σε κλινικές μελέτες σαν δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Β (χαμηλό)

ΣΤ) Κρίνεται βασικό ο προσδιορισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων να γίνεται σε εγκεκριμένα εργαστήρια που πληρούν αυστηρές προδιαγραφές και διαθέτουν προγράμματα περιοδικής αξιολόγησης. (Καλή Ιατρική Άσκηση, GPP)

ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ (ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ ΑΠΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ)

Α) Ετήσιος έλεγχος για αλβουμίνη ούρων θα πρέπει να γίνεται κατά την εφηβική ή νεαρή ενήλικη ζωή 5 έτη μετά την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη Ι και κατά την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ΙΙ. Β (μέσο)

Β) Επίπεδα αλβουμίνης ούρων μεγαλύτερα ή ίσα από 30 mg/gr κρεατινίνης θα πρέπει να

θεωρούνται συνεχής ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Β (μέσο)

Γ) Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αλβουμινουρίας θα πρέπει να είναι $< 15\%$. Β (μέσο)

Δ) Ημιποσοτικοί ή ποιοτικοί προσδιορισμοί είναι αξιόπιστοι για τον προληπτικό έλεγχο εφόσον είναι θετικοί σε ποσοστό $> 95\%$ των ασθενών με αλβουμινουρία και τα θετικά αποτελέσματα από αυτούς τους προσδιορισμούς θα πρέπει επακόλουθα να ελέγχονται με ποσοτικό προσδιορισμό σε πιστοποιημένα εργαστήρια. (Καλή Ιατρική Άσκηση, GPP)

Ε) Το stick ούρων δεν έχει την απαραίτητη αναλυτική ευαισθησία ώστε να ανιχνεύσει την αλβουμινουρία. Β (μέσο)

ΣΤ) Ο προσδιορισμός του ποσού της αλβουμίνης σε ούρα 12ώρου ή 24ώρου και ο προσδιορισμός του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων αποτελούν αποδεκτές μεθόδους. Β (μέσο)

Ζ) Ο άριστος χρόνος λήψης του τυχαίου δείγματος ούρων είναι οι πρώτες πρωινές ώρες και η λήψη θα πρέπει να είναι τυποποιημένη την ίδια πάντα ώρα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να έχει σιτιστεί τις προηγούμενες 2 ώρες και θα πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένος. (Καλή Ιατρική Άσκηση)

Η) Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ούρων (π.χ < 30 mg/gr κρεατινίνης) δεν συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο εφόσον ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι > 60 ml/min/1.73 m² και ασθενής δεν είναι υπερτασικός. Στις περιπτώσεις όπου το GFR είναι χαμηλότερο από 60 ml/min και/ή ο λόγος αλβουμίνης/ κρεατινίνης είναι υψηλότερος από 30 mg/gr σε τυχαίο δείγμα ούρων θα πρέπει να διενεργείται επαναπροσδιορισμός του λόγου εντός του έτους. Α (μέσο)

Ποικίλοι Λοιποί Προσδιορισμοί

Α) Η μέτρηση των επιπέδων του πεπτιδίου C, της ινσουλίνης και της προινσουλίνης δεν έχουν ένδειξη για την πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών σαν έλεγχος ρουτίνας. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΣΔ Ι και ΣΔ ΙΙ εκτιμάται ότι μπορεί να γίνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με βάση τις αρχικές εκδηλώσεις και την πρώιμη πορεία της νόσου. Ο προσδιορισμός των παραπάνω δεικτών θεωρείται χρήσιμος κυρίως σε ερευνητικά πλαίσια. Περιστασιακά ο προσδιορισμός των επιπέδων του C πεπτιδίου μπορεί είναι βοηθητικός στην διαφορική διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη Ι και ΙΙ σε αμφίβολες περιπτώσεις όπως σε ασθενείς με φαινότυπο ΣΔ ΙΙ που εμφανίζουν πρώτη κλινική εκδήλωση κέτωση. Β (μέσο)

Β) Δεν προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης για την αξιολόγηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου εφόσον ο προσδιορισμός των επιπέδων της δεν αλλάζει την θεραπευτική αγωγή. Β (μέσο)

Γ) Απαιτείται σήμερα τυποποίηση των μετρήσεων ινσουλίνης ώστε τα παρεχόμενα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα για την εκτίμηση της ινσουλινοευαισθησίας. (Καλή Ιατρική Πρακτική, GPP)

Δ) Δεν υπάρχουν σήμερα μελέτες που να υποστηρίζουν την χρησιμότητα του προσδιορισμού του τίτλου των αντιινσουλινικών αντισωμάτων σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς. C (πολύ χαμηλό)

Πίνακας 1

Αξιολόγηση της ποιότητας των επιστημονικών αποδείξεων

Υψηλό: περαιτέρω έρευνα είναι ιδιαιτέρως απίθανο να αλλάξει το αποδεδειγμένο μέχρι σήμερα αποτέλεσμα. Οι αποδείξεις προέρχονται από καλά σχεδιασμένες, υψηλής ποιότητας μελέτες με την ενδεδειγμένη ισχύ και τα ευρήματα χαρακτηρίζονται από επαναληπτικότητα και μπορεί να εφαρμοστούν με ασφάλεια στον αναφερόμενο πληθυσμό

Μέσο: περαιτέρω έρευνα είναι πιθανό να έχει σημαντική επίδραση στην εμπιστοσύνη για το αποδεδειγμένο μέχρι σήμερα αποτέλεσμα ή μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα και επομένως και την σύσταση. Η επιστημονική απόδειξη προέρχεται από υψηλής/ μέσης ποιότητας μελέτες που κρίνονται επαρκείς ώστε να προσδιορίσουν το εκάστοτε αποτέλεσμα αλλά η ισχύς των αποδείξεων περιορίζεται από τον μικρό αριθμό, την ποιότητα, την ισχύ των μελετών, την μη επαναληπτικότητα των αποτελεσμάτων ή τέλος την ύπαρξη έμμεσων αποδείξεων

Χαμηλό: περαιτέρω έρευνα είναι πολύ πιθανό να έχει σημαντική επίδραση στην εμπιστοσύνη για το αποδεδειγμένο μέχρι σήμερα αποτέλεσμα ή μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα και επομένως και την σύσταση. Οι επιστημονικές αποδείξεις προέρχονται από μελέτες μικρής ισχύος ή με σημαντικές παραλείψεις στον σχεδιασμό τους ή τέλος προέρχονται από έμμεσες αποδείξεις

Πολύ Χαμηλό: οποιαδήποτε αξιολόγηση του αποτελέσματος κρίνεται επισφαλής με τα μέχρι σήμερα δεδομένα. Είναι πιθανό η σύσταση να αλλάξει με βάση τα αποτελέσματα μελλοντικών μελετών. Το σώμα των αποδείξεων κρίνεται ανεπαρκές ώστε να στηρίξει συστάσεις λόγω του μικρού αριθμού των διαθέσιμων μελετών και/ή της χαμηλής ισχύος τους ή λόγω σημαντικών παραλείψεων στον σχεδιασμό των μελετών

Πίνακας 2

Αξιολόγηση της ισχύος των συστάσεων
A. Η Αμερικανική Ακαδημία Κλινικής Βιοχημείας συστήνει εντόνως υιοθέτηση των οδηγιών Έντονη σύσταση για την υιοθέτηση των οδηγιών γίνεται όταν: -Υπάρχουν υψηλής ποιότητας αποδείξεις και ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση ή πρακτική παρέχει σημαντικά οφέλη τα οποία ξεπερνούν κατά πολύ ενδεχομένους κινδύνους - Υπάρχουν μέσης ποιότητας αποδείξεις και ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση ή πρακτική παρέχει σημαντικά οφέλη τα οποία ξεπερνούν κατά πολύ τους ενδεχομένους κινδύνους Έντονη Σύσταση για την μη υιοθέτηση των οδηγιών γίνεται όταν: - Υπάρχουν υψηλής ποιότητας αποδείξεις και ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση ή πρακτική είναι αναποτελεσματική ή ότι τα οφέλη που απορρέουν από αυτή ξεπερνούν ελάχιστα τους κινδύνους ή οι κίνδυνοι ξεπερνούν τα οφέλη - Υπάρχουν μέσης ποιότητας αποδείξεις και ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση ή πρακτική είναι αναποτελεσματική ή ότι τα οφέλη που απορρέουν από αυτή ξεπερνούν ελάχιστα τους κινδύνους ή οι κίνδυνοι ξεπερνούν τα οφέλη B. Η Αμερικανική Ακαδημία Κλινικής Βιοχημείας συστήνει υιοθέτηση των οδηγιών Σύσταση για την υιοθέτηση των οδηγιών γίνεται όταν -Υπάρχουν μέσης ποιότητας αποδείξεις και σχετική ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη οδηγία παρέχει σημαντικά οφέλη τα οποία ξεπερνούν πιθανούς κινδύνους -Υπάρχουν αποδείξεις χαμηλής ποιότητας αλλά ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία και υψηλό επίπεδο εμπιστοσύνης από τους ειδικούς ότι η συγκεκριμένη οδηγία παρέχει σημαντικά οφέλη τα οποία ξεπερνούν δυνητικούς κινδύνους -Υπάρχουν αποδείξεις πολύ χαμηλής ποιότητας αλλά πολύ ισχυρή ομοφωνία και πολύ υψηλό επίπεδο εμπιστοσύνης των ειδικών ότι η συγκεκριμένη οδηγία παρέχει σημαντικά οφέλη τα

οποία ξεπερνούν δυνητικούς κινδύνους

Σύσταση για την μη υιοθέτηση των οδηγιών γίνεται όταν

-Υπάρχουν μέσης ποιότητας αποδείξεις και σχετική ομοφωνία των ειδικών ότι η συγκεκριμένη πρακτική είναι αναποτελεσματική ή ότι τα οφέλη από την εφαρμογή της βρίσκονται σε σχετική ισορροπία με δυνητικούς κινδύνους ή ότι τέλος οι κίνδυνοι από την εφαρμογή ξεπερνούν τα δυνητικά οφέλη

-Υπάρχουν χαμηλής ποιότητας αποδείξεις και ισχυρή ή πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών όπως και υψηλό επίπεδο εμπιστοσύνης τους ότι η συγκεκριμένη πρακτική είναι αναποτελεσματική ή ότι τα οφέλη που απορρέουν από την εφαρμογή της βρίσκονται σε σχετική ισορροπία με δυνητικούς κινδύνους ή ότι οι κίνδυνοι από την εφαρμογή ξεπερνούν τα δυνητικά οφέλη

-Υπάρχουν πολύ χαμηλής ποιότητας αποδείξεις αλλά πολύ ισχυρή ομοφωνία των ειδικών ή πολύ υψηλό επίπεδο εμπιστοσύνης τους ότι η συγκεκριμένη πρακτική είναι αναποτελεσματική ή ότι τα οφέλη που απορρέουν από την εφαρμογή της βρίσκονται σε σχετική ισορροπία με δυνητικούς κινδύνους ή ότι οι κίνδυνοι από την εφαρμογή ξεπερνούν τα δυνητικά οφέλη

C. Η Αμερικανική Ακαδημία Κλινικής Βιοχημείας καταλήγει ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την διαμόρφωση συστάσεων

Η ένδειξη C έχει εφαρμογή στις ακόλουθες περιστάσεις

-Έλλειψη αποδείξεων, ύπαρξη μικρού σώματος αποδείξεων, πολύ χαμηλής ποιότητας αποδείξεις, αδυναμία καθορισμού της σχέσης μεταξύ δυνητικών οφελών και κινδύνων, ασυμφωνία ή οριακή συμφωνία μεταξύ των ειδικών σχετικά με την υιοθέτηση ή την απόρριψη της συγκεκριμένης πρακτικής ή παρέμβασης

-Αποδείξεις οποιουδήποτε επιπέδου ποιότητας, ειδικά αν είναι έμμεσες ή αντικρουόμενες, εφόσον δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών για την υιοθέτηση ή την απόρριψη της συγκεκριμένης πρακτικής ή παρέμβασης

Καλή Κλινική Πρακτική, GPP

Η ένδειξη αυτού του επιπέδου βασίζεται κυρίως στην ομοφωνία μεταξύ των ειδικών

ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2011

13th EARA CONFERENCE EUROPEAN ASSOCIATION FOR RESEARCH ON ADOLESCENCE

29 Αυγούστου - 1 Σεπτεμβρίου 2011, Σπέτσες

INFO: Triaena Tours & Congresses

E-mail: congress@triaenatours.gr

Website: www.triaenatours.gr

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2011

ΜΟΝΕΜΒΑΣΙΑ 2011: ΟΧΥΡΩΣΤΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΣΑΣ!

3 Σεπτεμβρίου 2011, Νεάπολη, Ξενοδοχείο: Limira Mare

Οργάνωση: Ιατρικός Σύλλογος Λακωνίας - Σε συνεργασία με: Γενικό Νοσοκομείο Μολάων Λακωνίας,

Κέντρο Υγείας Νεάπολης Λακωνίας, Διαβητολογικό Κέντρο Τζάνειου Νοσοκομείου

INFO: GK advertising

Τηλ: 6945 597848, 2731026731

E-mail: info@gkad.gr

Website: www.belife.gr

«ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΑΣΤΟΥ, ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ»

17 Σεπτεμβρίου 2011, Ξενοδοχείο Astir, Αλεξανδρούπολη

INFO: PRC Congress & Travel, Μιχαλακοπούλου 102

Τηλ: +30 210 7711673 - Fax: +30 210 7711289

E-mail: congress2@prctravel.gr

4η ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΟΥΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ, ΝΕΥΡΟΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΚΑΙ 8η ΦΘΙΝΟΠΩΡΙΝΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

22-25 Σεπτεμβρίου 2011, Ιωάννινα, Ελλάδα, Ξενοδοχείο Du Lac

Οργάνωση: Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία - Τμήμα ΟΝΟΓΟ

Πληροφορίες: Erasmus Conferences Tours & Travel AE,

Τηλ. 210-7414700 - Fax: 210-7257532

Email: info@onogo2011.gr

Website: www.onogo2011.gr

9th INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETING OF THE ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

27-30 Σεπτεμβρίου 2011, Αθήνα, Ελλάδα, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών

Οργάνωση: Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG),

Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (ΕΜΓΕ)

INFO: Erasmus Conferences Tours & Travel AE

Τηλ.: 210-7414700 - Fax: 210-7257532

Email: info@rcog2011.com

Website: www.rcog2011.com

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2011

2nd INTERNATIONAL MEETING ON INNOVATIONS & EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM) IN UROLOGY

29 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2011, Αθήνα, Ελλάδα, Ξενοδοχείο Crowne Plaza

Οργάνωση: Department of Urology of AMC Hospital in Amsterdam,

Α' & Β' Ουρολογικές Κλινικές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

INFO: Erasmus Conferences Tours & Travel AE

Τηλ.: 210-7414700 - Fax: 210-7257532

Email: info@rcog2011.com

Website: www.rcog2011.com

2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

30 Σεπτεμβρίου - 2 Οκτωβρίου 2011, Ηράκλειο, Κρήτη, Ξενοδοχείο Candia Maris

INFO: ERA E.Π.Ε.

Τηλ.: 2103634944 - Fax: 2103631690

E-mail: info@era.gr

Website: www.era.gr, www.dermresearch2011.com/

2nd HELLENIC EDUCATIONAL SEMINAR INBORN ERRORS OF METABOLISM IN NOENATES, CHILDREN & ADOLESCENTS FROM THE SYMPTOM TO THE DIAGNOSIS "MITOCHONDRIAL DISORDERS"

01 Οκτωβρίου 2011, Athens, Biomedical Research Foundation Academy of Athens

Organization: Hellenic College of Paediatricians - Metabolic Clinic & Laboratory for Metabolic Diseases,

Choremio Research Institute Director: E.Drogari, 1st Department of Paediatrics, Medical School University of Athens

INFO: Free Spirit: Schismenou Maria

Tel.: +30-210-6048260

E-mail: mschismenou@free-spirit.gr, Website: http://www.free-spirit.gr/index.php?/gr/Conference/56

3η Επιστημονική Ημερίδα του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Λοιμώξεις σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με αιματολογικά νοσήματα

Αθήνα 1 Οκτωβρίου 2011

Ξενοδοχείο Hilton

Οργάνωση: Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Συνδιοργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας

INFO: GK advertising

Website: www.belif.gr

E-mail: info@gkad.gr

Tel: 6945597848, 2109710130

10th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE (EFIM)

5-8 October 2011, Athens, Greece, Athens Hilton Hotel

Organization: European Federation of Internal Medicine, Hellenic Society of Internal Medicine

INFO: C & C International Group of Companies

Tel.: +30 210 6889130 - Fax: +30 210 6844777

E-mail: efim2011@candc-group.com

Website: www.efim2011.org

EFIM 2011 (EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE)

6-9 Οκτωβρίου 2011, Αθήνα, Athens Hilton Hotel

INFO: AC&C, Professional Congress Organiser

Τηλ.: 210 6889100 - Fax: 210 6844777

Website: www.candc-group.com

ΓΝΩΡΙΣΕ, ΠΡΟΛΑΒΕ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ. ΜΠΟΡΕΙΣ! II

8 Οκτωβρίου 2011, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο: Electra Palace

Οργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Πρώιμου Διαγνώσεως και Αντιμετώπισης του Καρκίνου του Μαστού

INFO: GK advertising

Website: www.belif.gr

E-mail: info@gkad.gr

Tel. 6945 597848, 210 9710130

67ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

12-16 Οκτωβρίου 2011, Αθήνα, Ξενοδοχείο Athens Hilton

Οργάνωση: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΧΟΤ)

INFO: CITY CONGRESS

Τηλ.: 210 3232433

Fax: 210 3232338

E-mail: info@eexot2011.gr

Website: www.eexot2011.gr, www.aktinacitycongress.com

10th CONGRESS BANTAO 2011

(BALKAN CITIES ASSOCIATION OF NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION AND ARTIFICIAL ORGANS)

13-15 Οκτωβρίου 2011, Χαλκιδική, Ξενοδοχείο Sani Beach Hotel

Οργάνωση: Balkan cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs

INFO: <http://www.bantao2011.org>

«ΜΑΣΤΟΣ: ΤΟ ΑΡΧΑΙΟΤΕΡΟ ΣΥΜΒΟΛΟ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΣΤΟ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΚΟΣΜΟ ΤΟΥ ΔΙΑΔΥΚΤΙΟΥ»

22 Οκτωβρίου 2011, Αίγλη Ζαππείου

INFO: PRC Congress & Travel, Μιχαλακοπούλου 102

Τηλ: +30 210 7711673

Fax: +30 210 7711289

E-mail: congress2@prctravel.gr

5ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΚΥΠΡΙΑΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

27-30 Οκτωβρίου 2011, Πάφος, Κύπρος

INFO: Business and Pleasure, Travel & Congress Organisers

Τηλ. 210 6721004 (10 γραμμές)

Fax. 210 6721044

Email: info@spine2011.gr, info@businessandpleasure.gr

Website: www.spine2011.gr



V. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Ο ΟΡΟΣ «ΘΩΡΑΞ» ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ.

ΜΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Δημήτρης Μαλτέζος, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Τζανείο ΓΝΠ Πειραιά

Πολλές φορές στα σταυροδρόμια της παιδείας και της Ιατρικής συναντούμε τη λέξη «θώραξ», τόσο στην Ιατρική, όσο και στη Λόγια βιβλιογραφία. Θα κάνουμε ένα ταξίδι ανά τους αιώνες για να προσεγγίσουμε τις απαρχές της λέξης, διερευνώντας την ετυμολογία της και την κατά καιρούς σημασία της, όπως επίσης και την προέλευση της.

Αναφέρεται από πολλούς συγγραφείς, ότι ο όρος «θώραξ» έχει προέλευση από την αρχαία Σανσκριτική και ότι εισήλθε (:) στην Ελληνική γλώσσα πολύ πρώιμα. Πιστεύεται ότι παράγεται από τις λέξεις *dharaka*, *dhara*, *dharamhama*, οι οποίες σημαίνουν θήκη, δοχείο, αγγείο, όπως επίσης κρατώ, στηρίζω, προστατεύω¹. Κατά την εισαγωγή της στην Ελληνική γλώσσα, η λέξη διατήρησε την αρχική της σημασία (προστασία). Έτσι, «θώραξ» σήμαινε «τοιχωματική συσκευή» τοποθετημένη εξωτερικά γύρω από τρωτά σημεία του σώματος ή νέος πλοίου ή μιας πόλης με σκοπό την «οχύρωση» τους και επομένως την προστασία τους². Η χρήση του όρου με τη σημασία του «προστατευτικού τοιχώματος» χρονολογείται για πρώτη φορά από την εποχή των Ομηρικών επών³ (αναφέρεται μόνο στην Ιλιάδα)⁴, περίπου στον 8ο αιώνα π. Χ. Συναντάμε επίσης τον όρο σε κείμενα πολλών Κλασσικών αρχαίων Ελλήνων συγγραφέων, όπως του Γαληνού, Πausanias, Ηρόδοτου, Αριστοφάνη, Πλάτωνα, Αριστοτέλη και Ιπποκράτη (η πρώτη αναφορά με Ιατρικό εννοιολογικό περιεχόμενο).

Με βάση όλα τα ανωτέρω, ερευνήσαμε πηγές πέραν του Ομήρου. Η έρευνα υπήρξε δύσκολη δεδομένου ότι τα γραπτά κείμενα στην Ελληνική γλώσσα είναι ελάχιστα σ' αυτή τη περίοδο της Ελληνικής προϊστορίας (Εποχή του Χαλκού). Όμως, ο John Chadwick, καθηγητής Κλασσικών Γλωσσών στο Πανεπιστήμιο του Cambridg, γράφει (Ο Μυκηναϊκός Κόσμος): «η γνωστή Ελληνική λέξη θώραξ έχει βρεθεί στις πινακίδες της Πύλου ως θώρακες»⁵. Ο Michael Ventris και ο John Chadwick που συνεργάστηκαν στην αποκρυπτογράφηση της Γραμμικής Β και απέδειξαν ότι είναι μια πρώιμη Ελληνική διάλεκτος⁶, επίσης ανευρίσκουν τον όρο «θώραξ» στα Μυκηναϊκά αρχεία⁷. Ο James Thomas Hooker, διαπρεπής Άγγλος καθηγητής Κλασσικών Γλωσσών και ειδικός στην Γραμμική Β, γράφει στο έργο του «Εισαγωγή στη Γραμμική Β»⁸: «Από τις πινακίδες της Τίρυνθας προσφάτως ταυτοποιήθηκε η λέξη θώρακας με το ιδεόγραμμα της, που εμφανίζει ένα κοντομάνικο χιτώνα».

Συμπερασματικά λοιπόν, ένας καλόπιστος ερευνητής διακρίνει μια ετυμολογική αυθυπαρξία της λέξης «θώραξ» στην πανάρχαια Ελληνική γλώσσα, η οποία μιλιόταν και γράφονταν στην περιοχή του Αιγαίου και μάλιστα 5 – 7 αιώνες προ του Ομήρου! Επομένως, είναι εξαιρετικά δύσκολο να πειστεί κάποιος ότι η λέξη «εισήλθε» στην Ελληνική γλώσσα, αφού η «αυθυπαρξία» της σ' αυτήν είναι «αυταπόδεικτη».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. C. ROUSSOS, THE THORAX, second edition 1995, International edition
2. Ηρόδοτος, βιβλίο 1
3. Όμηρος, Ιλιάδα, ραψωδία Δ 133, Ε 99
4. LIDDEL & SCOTT, Μέγα Λεξικόν της Ελληνικής Γλώσσας (σε. 505)
5. JOHN CHADWICK, Ο Μυκηναϊκός Κόσμος, Cambridge, 1976 (Ελλ. Έκδοση: Gutenberg, 1997)
6. M. VENTRIS, J. CHADWICK, Evidence for Greek Dialect in the Mycenaean archives. Journal of Hellenic Studies v. 73 (1953), p. 84-105
7. M. VENTRIS, J. CHADWICK, Documents in Mycenaean Greek, Cambridge, 1956
8. J. T. HOOKER, Εισαγωγή στη Γραμμική Β, σελ. 15, Bristol Classical Press, U.K. 1980