

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 74 • Τεύχος 4
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2008

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	245	Σύνδρομο πολυκυστικών ώσθηκών <i>Σ. Καρράς, H. Ευθυμίου</i>
	266	Μοριακή βάση της άνοιας τύπου Alzheimer <i>E. Κολιγιάνη, M. Τράπαλη</i>
	273	Θεραπευτική κολύμβηση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις <i>D. Μαμελετζή, E. Κονιόρδη</i>
	286	Μεταλλάξεις της γενετικής περιοχής p21 και σύνδρομα <i>E. Φράγκου-Μασουρίδου, E.N. Εμμανουήλ-Νικολούση</i>
	294	Διαγνωστική εκτίμηση σαρκωμάτων μαλακών μορίων με εντόπιση στα άκρα στα παιδιά <i>B. Σίδη, G. Φραγκανδρέας</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	306	Η υπερπηκτική κατάσταση και η υπερομοκυστεΐναιμία στην εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας <i>G. Πιτούλιας, M. Ταχτοή, I. Βλαχάκης, K. Κοντοπούλου, Π. Τσιαούσης, Π. Λαγονδάκη, Δ. Παπαδημητρίου</i>
	317	Χρόνια νευρογενής ανορεξία: Αντίσταση στη δράση του GIP; <i>M. Γιαβροπούλου, X. Τζουβάρα, B. Haidich, A. Παπαζήση, Α. Χλώρου, I. Γιώρος</i>
	324	Εργαστηριακή προσέγγιση της τοξοπλάσμωσης <i>A. Κανσονζίδου-Κανακούδη, A. Καφαντζή, E. Βαμβακά, M. Κολτσίδα, Δ. Καραμπαξόγλου</i>
	334	Η ανταποκρισιμότητα των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα <i>N.B. Δανιηλίδου, Θ.Κ. Κωνσταντινίδης, I. Κυριόπουλος</i>
<i>Ενδιαφέρονσα περίπτωση</i>	342	Πρωτοπαθής πνευμονική αμυλοείδωση ως πρώτη εκδήλωση πολλαπλού μυελώματος <i>A. Τσιότσιος, K. Μανίκα, E. Νένα, Δ. Σπυράτος, X. Λαλαγιάνη, I. Κιουμής</i>
<i>Ευρετήριο θεμάτων</i>	352	
<i>Ευρετήριο συγγραφέων</i>	354	

Helleniki Iatriki

Volume 74 • No 4
October – December 2008

Contents

<i>Brief reviews</i>	245	Polycystic ovary syndrome <i>Karras S, Efthimiou H.</i>
	266	Molecular basis of Alzheimer disease <i>Koligianni E, Trapali M.</i>
	273	Therapeutic swimming in patients with chronic diseases <i>Mameletzi D, Kouidi E.</i>
	286	Mutations of p21 gene domain and syndromes <i>Frangou-Massourides H, Emmamouil-Nikoloussi E.N.</i>
	294	Soft tissue sarcomas in the extremities in childhood <i>Sidi V, Fragandreas G.</i>
<i>Investigative papers</i>	306	Hypercoagulable state and hyperhomocysteinaemia in carotid plaque evolution <i>Pitoulias GA, Tachtasi MD, Vlachakis IK, Kontopoulou K, Tsiaousis PZ, Lagoudaki P, Papadimitriou DK.</i>
	317	Chronic anorexia nervosa: resistance to the action of GIP? <i>Giavropoulou M, Tzouvara Ch, Haidich V, Papazisi A, Chlorou A, Giovos J.</i>
	324	Laboratory diagnosis of <i>Toxoplasma gondii</i> infection in population of Northern Greece <i>Konsouzidou A, Kaftantzi A, Vamvaka E, Koltsida M, Karabaxoglou D.</i>
	334	Responsiveness of the secondary health care services in Greece <i>Daniilidou NV, Constantinidis TC, Kyriopoulos J.</i>
<i>Case reports</i>	342	Primary pulmonary amyloidosis as first manifestation of multiple myeloma <i>Tsiotsios A, Manika K, Nena E, Spyros D, Lalagianni C, Kioumis I.</i>
<i>Subject index</i>	352	
<i>Author index</i>	354	

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών Νεότερα δεδομένα για την παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του

Σ. Καρράς, Η. Ευθυμίου

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο «Παναγία» Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Στο άρθρο αυτό περιγράφονται καινούρια δεδομένα που αφορούν στην παθογένεια, τη συχνότητα, τα κριτήρια και τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου PCO. Διδεται ιδιαίτερη έμφαση στις θεραπευτικές επιλογές που αφορούν τις κύριες εκδηλώσεις του συνδρόμου, (υπερτρίχωση, ακμή, ολιγομηνόρροια-υπογονιμότητα, δυσλειτουργίκες διαταραχές ενδομητρίου, παχυσαρκία και συ-

νοδές μεταβολικές διαταραχές). Δίνεται έμφαση στην ενότητα της δίαιτας και άσκησης και στις ενδείξεις χορήγησης και παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Προτείνουμε απλά θεραπευτικά σχήματα, ως αποτελέσμα διαφόρων συνδυασμών βασικών εκδηλώσεων του PCOS.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 245 - 265.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινική νόσο σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ποικίλει σύμφωνα με την εθνικότητα και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του¹⁻⁶. Συνίσταται από ένα ετερογενές φάσμα εκδηλώσεων, που αποτελεί συνδυασμό κλινικών ή/και βιοχημικών ευρημάτων υπερανδρογοναιμίας, ολιγομηνόρροιας, χρόνιας ανωοθυλακιορρήξης και εμφάνιση χαρακτηριστικών ευρημάτων των ωοθηκών στην εξέταση τους, υπερηχογραφικά. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται πως το σύνδρομο, εκτός από τις παραπάνω εκδηλώσεις, αποτελεί αίτιο μεταβολικών επιπλοκών (υπερινσουλιναιμίας-αντίστασης στην ίνσουλίνη, αυξημένης συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου)⁷⁻¹⁵. Επίσης, η χρόνια ανωοθυλακιορρήξια προκαλεί υπερπλασία του ενδομητρίου και μπορεί να θεωρηθεί ως πιθανός παράγοντας κιν-

δύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου¹⁶. Η ετερογένεια του συνδρόμου και οι σοβαρές πρώιμες και όψιμες επιπλοκές απαιτούν συνολική αντιμετώπιση, λαμβάνοντας υπόψιν τις κλινικές εκδηλώσεις και την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται περίπου στο 6,5%-8%². Αναλυτικά, η συχνότητα ανα πλυθησμό αντιστοιχεί σε:

- 3,4% για τις αφροδισιακανίδες³
- 4,7% για τις λευκές⁵
- 21% των γυναικών της φυλής ινδιάνων Pima, όπου τα μέλη της εμφανίζουν υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας, δυσανοχής της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

- Στην Ελλάδα το ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου είναι αυξημένο και ανέρχεται σε 6,8% του γενικού πληθυσμού⁴.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική. Στην εκδήλωση της συμβάλουν οι παρακάτω παράγοντες:

- γενετικοί:¹⁷⁻¹⁹
- οικογενείς: παρατηρείται σε πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας (διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου στο 50% των διδύμων)²⁰⁻²³
- φυλετικοί: συχνότερα εμφανίζεται στη μαύρη φυλή³
- εθνικοί: αυξημένη συχνότητα παρατηρείται στο Μεξικό, Καραϊβική και στους λαούς της περιοχής της Μεσογείου^{4,5}
- εξωγενείς: όπως η παχυσαρκία, η διατροφή, φαρμακευτικοί παράγοντες¹¹⁻¹⁴.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Οι Stein-Leventhal το 1935 περιέγραψαν²⁴ τη συχέτιση μεταξύ πολυκυστικής εμφάνισης των ωθηκών και αιμηνόρροιας. Έκτοτε και μέχρι πρόσφατα, λόγω της ετερογένειας του PCOS δεν είχαν υιοθετηθεί διεθνώς κοινώς αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση του. Τον Απρίλιο του 1990, υπό την αιγίδα του Διεθνούς Ινστιτούτου Υγείας (NIH), καθορίστηκαν τα εξής διαγνωστικά κριτήρια: κλινικά ή/και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναυμίας και χρόνια ανωθυλακιορρηξία με παράλληλο αποκλεισμό άλλων αιτίων υπερανδρογοναυμίας και

διαταραχών εμμήνου ρύσεως (σύνδρομο Cushing, όψιμης έναρξης συγγενούς υπερπλασίας επινεφριδίων, αρρενοποιητικοί όγκοι, υπερπρολακτιναυμία και διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα). Η διάγνωση του συνδρόμου καθορίζεται από την παρουσία και των δυο κριτηρίων (Πίν. 1). Αργότερα, στο Rotterdam το 2003 (Ευρωπαϊκή Εταιρία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Αμερικανική Εταιρία Αναπαραγωγικής Ιατρικής) επανεκτιμήθηκαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου και ισχύουν στη παρούσα φάση²⁵. Η διάγνωση του PCOS σήμερα περιλαμβάνει δυο από τα τρία ακόλουθα κριτήρια: κλινική ή βιοχημική εικόνα υπερανδρογοναυμίας, χρόνια ανωθυλακιορρηξία και πολυκυστική μορφολογία των ωθηκών υπερηχογραφικά, αφού αποκλειστούν άλλες νόσοι (σύνδρομο Cushing, υπερπρολακτιναυμία, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, αρρενοποιητικοί όγκοι) (Πίν. 1). Ως πολυκυστική εικόνα των ωθηκών χαρακτηρίζεται: η παρουσία ≥ 12 ωθυλακίων σε κάθε ωθήκη διαμέτρου 2-9 χιλ και/ή αυξημένος όγκος των ωθηκών ($>10 \text{ cc}^3$) (Πίν. 1). Τα κριτήρια αυτά διεύρυναν το κλινικό φάσμα του συνδρόμου υιοθετώντας τέσσερις διαφορετικές υποομάδες φαινοτύπων του PCOS:

- 1) ασθενείς με πολυκυστική εμφάνιση ωθηκών, υπερανδρογοναυμία (κλινική ή/και βιοχημική), ολιγο- ή ανωθυλακιορρηξία (PHO)
- 2) ασθενείς με πολυκυστική εμφάνιση ωθη-

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών

Κριτήρια	
NIH, 1990	Απαραίτητα για τη διάγνωση 1) Κλινικά ή/και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναυμίας 2) Ανωθυλακιορρηξία 3) Αποκλεισμός άλλων αιτίων
ESHRE/ASRM (Rotterdam), 2003	1) Ολιγομηνόρροια (εμφάνιση εμμήνου ρύσεως λιγότερο από εννιά φορές ετησίως) ή ανωθυλακιορρηξία 2) Κλινικά ή/και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναυμίας 3) Υπερηχογραφικά ευρήματα του συνδρόμου, με εμφάνιση αμφοτερόπλευρης διόγκωσης των ωθηκών, ύπαρξη τουλάχιστον 8-10 ωθυλακίων διαμέτρου 4-8 χιλιοστών κάτω από την κάψα της ωθήκης με παράλληλη πάχυνση του στρώματος των ωθηκών Απαραίτητη η παρουσία δυο εκ των τριών κριτηρίων σε συνδυασμό με αποκλεισμό άλλων αιτίων (υπερπρολακτιναυμία, παθήσεις του θυρεοειδή, μη κλασσικής επινεφριδιακής υπερπλασίας, υπερθήκωσης, σύνδρομο Cushing και αρρενοποιητικών όγκων) 1) Κλινικά και / ή βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναυμίας: Υπερτρίχωση και /ή υπερανδρογοναυμία και 2) Ωθηκική δυσλειτουργία: Ανωθυλακιορρηξία και/ή πολυκυστικές ωθηκές και 3) Αποκλεισμός άλλων αιτίων υπερανδρογοναυμίας ^a
AES-2006	

Προτεινόμενα κριτήρια της AES για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών.^a Πιθανώς αποκλείονται την έλλειψη 21-υδροεξιλάστης-μη κλασική μορφή συγγενούς υπερπλασίας επινεφριδίων, αρρενοποιητικούς όγκους, χρήση αναβολικών ή ανδρογόνων, σύνδρομο Cushing, σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη, θυρεοειδική δυσλειτουργία και υπερπρολακτιναυμία

κάνων, υπερανδρογοναιμία και ωθυλακιορρηκτικούς κύκλους (PH)

3) ασθενείς με υπερανδρογοναιμία, ολιγομηνόρροια και φυσιολογική μορφολογία ωθηκών (HO)

4) ασθενείς με πολυκυστικές ωθήκες, ολιγομηνόρροια και φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων (PO).

Παράλληλα, σε πρόσφατη μελέτη εκτιμήθηκε ο μεταβολικός κίνδυνος στις διάφορες υποομάδες. Διαπιστώθηκε ποικίλου βαθμού επιβάρυνση μεταβολικών χαρακτηριστικών σε όλες τις υποομάδες φαινούτων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου²⁶.

Το 2006, η AES (Androgen Excess Society), χαρακτήρισε το σύνδρομο ως διαταραχή περίσσειας ανδρογόνων²⁷ (Πίν. 1), θέτοντας υπό αμφισβήτηση την ύπαρξη υποομάδας ασθενών χωρίς υπερανδρογοναιμία^{27,28}, (φαινότυπος PO), κρίνοντας απαραίτητη την ύπαρξη περισσότερων δεδομένων, ώστε να συμπεριληφθούν οι ασθενείς αυτοί στο ευρύ φαινοτυπικό φάσμα του συνδρόμου. Αν και τα παραπάνω κριτήρια, αναγνωρίζουν την ετερογένεια του συνδρόμου, υπάρχουν ορισμένα αμφιλεγόμενα σημεία:

α) Η κλινική εκτίμηση της ήπιας υπερτρίχωσης, θεωρείται ένας μη ακριβής δείκτης υπερανδρογοναιμίας. Η σοβαρότητα της υπερτρίχωσης δε συσχετίζεται πάντα με τα επίπεδα ανδρογόνων, με αποτέλεσμα ορισμένοι ασθενείς να εμφανίζουν υπερτρίχωση με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων.

β) Η απουσία αναφοράς της παχυσαρκίας, ως ουσιώδες στοιχείο του συνδρόμου.

Από την άλλη μεριά, δεν έχουν θεσπιστεί κοινώς αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου στους εφήβους. Υπάρχουν σημαντικές ιδιαιτερότητες, όπως η πολυκυστική εμφάνιση ωθηκών (ή ύπαρξη πολλαπλών ωθυλακίων που μπορούν να εκληφθούν ως κύστεις), που είναι φυσιολογικό εύρημα σε σημαντικό ποσοστό των εφήβων και δεν θεωρείται απαραίτητο στοιχείο για την τεκμηρίωση του συνδρόμου, στην ομάδα αυτή. Παράλληλα, δεν είναι σαφής ο διαχωρισμός της ολιγο-ανωθυλακιορρηκτικής που υπάρχει σε περίπου 50% των υγιών εφήβων στα δυο πρώτα χρόνια μετά την εμμηναρχία, από αυτή που εμφανίζεται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών. Για το λόγο αυτό ο ορισμός του συνδρόμου στα έφηβα κορίτσια, συνήθως ορίζεται ως η υπερανδρογοναιμία ωθηκικής ή επινεφριδιακής προέλευσης (αφού έχουν αποκλειστεί τα προαναφερθέντα αίτια υπερανδρογοναιμίας), ανεξαρτήτως συμπτωματολο-

γίας χωρίς τα υπόλοιπα δυο κριτήρια που ισχύουν για τους ενήλικες να είναι κλινικά ουσιώδη και επαρκή για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η κατανόηση της έννοιας του συνδρόμου είναι σημαντική σε ασθενείς με PCOS, αντανακλώντας την πολυπαραγοντική φύση της νόσου. Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της νόσου εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα 2.

Διαταραχές εμμήνου ρύσης: Η συχνότερη εκδήλωση της ολιγο – ή ανωθυλακιορρηκτικής είναι η ολιγο – ή αμηνόρροια (51%). Οι διαταραχές στην ωθυλακιορρηκτική συντελούν στην ελλάτωση της έκκρισης προγεστερόνης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χρόνια οιστρογονική διέγερση του ενδομητρίου, χωρίς την κυκλική επίδραση της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα την υπερπλασία του ενδομητρίου (πιθανός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση νεοπλασίας του ενδομητρίου)¹⁶ και τις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας (29%).

Υπερανδρογοναιμία (κλινική ή βιοχημική): Αποτελεί το δεύτερο χαρακτηριστικό εύρημα του συνδρόμου²⁹. Χαρακτηρίζεται από υπερτρίχωση, ακμή, ανδροειδή αλωπεκία και αύξηση επιπεδών ανδρογόνων (T, A, DHEA-S). Εμφανίζεται, συνή-

Πίνακας 2. Κλινικές, εργαστηριακές και μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών

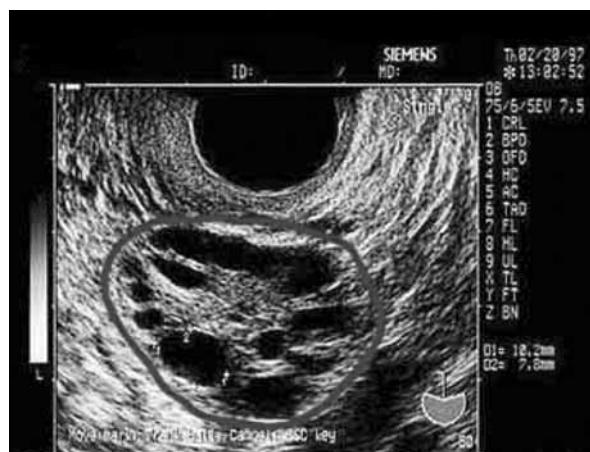
Ορμονικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> • LH/FSH(↑) • Ανδρογόνα(↑) • Οιστρογόνα(↑ ή -) • Προλακτίνη(↑ ή -) • SHBG(↓) • IGFBP-1(↓) • Υπερινσουλιναιμία
Υπερανδρογοναιμία	<ul style="list-style-type: none"> • Ακμή • Υπερτρίχωση • Συμγματόρροια • Αλωπεκία
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχές εμμήνου ρύσης • Ανωθυλακιορρηκτική • Υπογονιμότητα • Αποβολές • Προεκλαμψία • Παχυσαρκία • Υπερπηκτικότητα • Διυστιπιδαιμία • Σακχαρώδης διαβήτης • Αρτηριακή υπέρταση • Καρδιαγγειακή νόσος
Μεταβολικές διαταραχές	

θως, στο άνω χειλος, παρειές, κοιλιακή χώρα. Περίπου 50-90% των ασθενών με PCOS, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων (Εικ. 3), κυρίως ωθητηκής προέλευσης. Παράλληλα, τα επινεφρίδια συμβάλλουν στην περίσσεια έκκρισης ανδρογόνων με άγνωστο μηχανισμό³⁰.

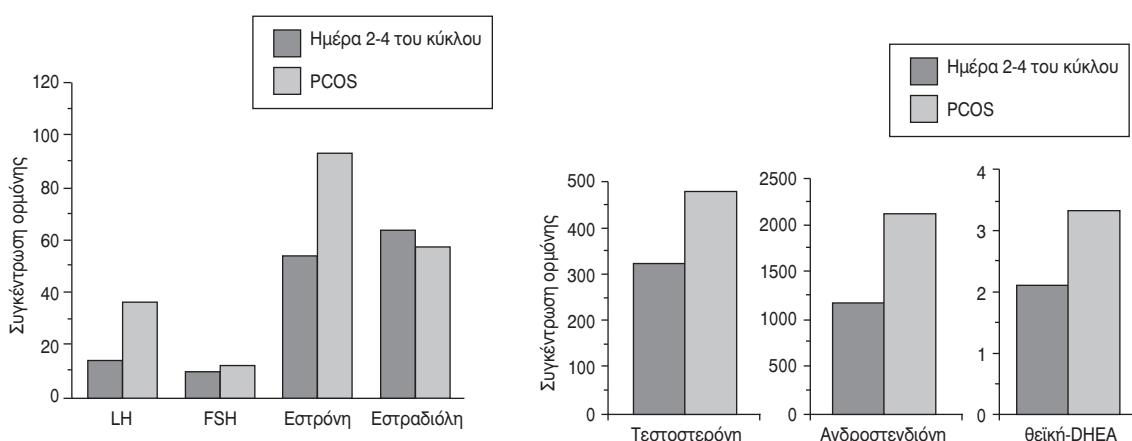
Πολυκυστική εμφάνιση ωοθηκών: Η τυπική υπερηχογραφική εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών³¹, διαπιστώνεται σε 80 % περίπου των ασθενών. Παρατηρείται περιφερική διάταξη του λάχιστον 8-10 ωοθυλακίων ανά ωοθήκη, διαμέτρου 8-10 χιλ. με παράλληλη αύξηση του στρώματος. Όσο γκρος των ωοθηκών επίσης συνήθως είναι αυξημένος. Παρόμοια όμως, υπερηχογραφικά ευρήματα

διαπιστώνονται και σε άλλες καταστάσεις, όπως: ιδιοπαθή υπερτρίχωση (92%), συγγενή υπερπλασία επινεφρίδιων (82%)³² και σε ασθενείς με ανδρογινή αλωπεκία (67%)³³. Για το λόγο αυτό η υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών δεν αρκεί ως μεμονωμένο εύρημα για τη διάγνωση του συνδρόμου (Εικ. 1, 2).

Ορμονολογικές διαταραχές: Σε πολλές γυναίκες με PCOS, παρατηρούνται διαταραχές έκκρισης των γοναδοτροπινών. Συνήθως παρατηρείται αύξηση μέσων επιπέδων LH, καθώς και στη συχνότητα και ένταση σφυγμικής έκκρισης της, χωρίς η απουσία του ευρήματος αυτού να αποκλείει τη διάγνωση του συνδρόμου³⁴. Διαπιστώθηκε ενδογε-



Εικ. 1, 2. Χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με PCO. Παρατηρούνται πολλαπλές περιφερικές κύστες και πάχυνση του στρώματος.



Εικ. 3. Μέση τιμή συγκέντρωσης τεστοστερόνης (pg/mL), ανδροστενδίονης(pg/mL), και θεικής DHEA (ng/mL) σε 10 νυγείς γυναίκες μεταξύ 2ης και 4ης ημέρας των καταμήνιου κύκλου και σε 19 γυναίκες με PCOS. Η μέση τιμή συγκέντρωσης ανδρογόνων ήταν υψηλή σε κάθε γυναίκα με PCOS, αλλά υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη τιμών μεταξύ των δυο ομάδων πολλές γυναίκες με PCOS είχαν φυσιολογικές τιμές ενός ή περισσότερων ανδρογόνων. DeVane, GW, Czekala, NM, Judd, HL, Yen, SS, Am J Obstet Gynecol 1975, 121: 496.

νής διαταραχή του υποθαλαμικού γοναδοστάτη, με αποτέλεσμα τη αυξημένη συχνότητα σφυγμικών κυμάτων GnRH, γεγονός που ευνοεί την έκκριση της LH, έναντι της FSH. Παράλληλα, τα επίπεδα FSH, μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ελλατωμένα με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας LH/FSH (55-75% των ασθενών). Πιθανώς να παρατηρηθεί ήπια αυξημένη των επιπέδων προολακτίνης, πιθανώς λόγω της επιδρασης των οιστρογόνων στο λακτοτρόφο κύτταρο.

Υπογονιμότητα: Οι διαταραχές ωθυλακιορρηξίας συντελούν στην εμφάνιση υπογονιμότητας σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών (40%)⁶. Παρόλα αυτά η υπογονιμότητα δεν εμφανίζεται σε όλες τις πάσχουσες από το σύνδρομο. Εκτός από τις διαταραχές ωθυλακιορρηξίας πιθανώς και άλλοι παράγοντες να συμβάλουν στην εμφάνιση υπογονιμότητας, όπως η παχυσαρκία³⁵.

Παράλληλα, έχει περιγραφεί αυξημένη συχνότητα αποβολών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (30%)³⁶⁻³⁸, στο σύνολο των κυήσεων, με άγνωστο μηχανισμό. Τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων και LH, θεωρούνται ως ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση διαταραχών της αναπαραγωγής.

Μεταβολικές διαταραχές: α) Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με PCOS. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλει ανά πληθυσμό από 35-38% σε ευρωπαϊκές μελέτες³⁸, 36 % σε αφροαμερικανίδες³ και 10-38 %^{4,5} στη Μεσόγειο. Παρουσιάζουν παχυσαρκία κεντρικού τύπου που προκαλεί ποικίλες μεταβολικές διαταραχές (αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, εμφάνιση διαταραχών ανοχής γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2)³⁹. Παράλληλα οι γυναίκες αυτές εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα υπογονιμότητας, αποβολών³⁶, μειωμένη απάντηση στην θεραπευτική πρόκληση ωθυλακιορρηξίας³⁷, καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη κύησης.

β) Δυσλιπιδαιμία: Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με PCOS. Σε πρόσφατες μελέτες, διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα HDL και αύξηση επιπέδων LDL, VLDL, τριγλυκερίδιων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου⁴⁰⁻⁴². Η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας είναι συχνότερη σε παχύσαρκες ασθενείς, αλλά παρατηρείται και σε ασθενείς φυσιολογικού βάρους. Συσχετίζεται κυρίως με την ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ορισμένες μελέτες^{43,44}. Παράλληλα, διαπιστώθηκε εμφάνιση των διαταραχών αυτών (χαμηλά επίπεδα HDL και υψηλά επίπεδα τρι-

γλυκεριδίων) σε ασθενείς με διαταραχές εμμήνου ρύσης, μέσω άγνωστης παθογενετικής συσχέτισης⁴⁵. Η επίδραση της υπερανδρογοναιμίας στα επίπεδα λιπιδίων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

γ) Διαταραχές ανοχής γλυκόζης- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη είναι αυξημένη κατά 3-7 φορές σε γυναίκες με PCOS παχύσαρκες και μη (10% και 3% αντίστοιχα), ιδιαίτερα σε αυτές που έχουν συγγενείς πρότου βαθμού που πάσχουν από τη νόσο⁷⁻⁹. Παράλληλα, διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσανοχής γλυκόζης (35% και 10% αντίστοιχα). Στην εμφάνιση των διαταραχών ομοιοστασίας γλυκόζης, σημαντικό ρόλο κατέχουν εθνολογικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί ή διατροφικοί παράγοντες⁴⁶⁻⁴⁸.

Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία, η υπερανδρογοναιμία και η ηλικία. Παράλληλα, παρατηρούνται διαταραχές στην έκκριση και περιφερική δράση της ινσουλίνης ανεξάρτητα από την εμφάνιση παχυσαρκίας⁴⁹⁻⁵⁴. Ο οικογενής χαρακτήρας εμφάνισης του συνδρόμου, πιθανώς να σχετίζεται με γενετικές βλάβες (διαταραχή φωσφορυλίωσης της σερίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης), που πιθανώς συνδέουν την εμφάνιση υπερανδρογοναιμίας και υπερινσουλιναιμίας.

δ) Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία-Πρώιμη αθηρομάτωση: Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί πρώιμο στάδιο στη διαδικασία της αθηρομάτωσης. Σε διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, κυρίως, σε ασθενείς που εμφανίζαν παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερανδρογοναιμία. Επίσης παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα CRP και ενδοθηλίνης -1, αμφότεροι ως πρώιμοι δείκτες χρόνιας φλεγμονής και διαταραχής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵⁵⁻⁵⁹. Επιπρόσθετα, η CRP συσχετίζεται με εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αντίστασης στην ινσουλίνη^{60,61}.

Τα ευρήματα αυτά φανερώνουν ότι οι γυναίκες με PCOS, παρουσιάζουν διαταραχές ενδοθηλίου με συνυπάρχουσα χρόνια φλεγμονώδη διεργασία των αγγείων, ενδεικτικά πρώιμης αθηρομάτωσης.

ε) Αρτηριακή υπέρταση: Η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με PCOS, δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες. Σε ορισμένες από αυτές διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα συστολικής, αλλά όχι διαστολικής πιεσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Απαιτούνται μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες για τη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και του συνδρόμου και των

μακροχρόνιων επιπτώσεων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Όψιμες επιπλοκές του συνδρόμου

α) Σύνδρομο υπνικής άπνοιας: Αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με PCOS. Κύριος προγνωστικός παράγοντας είναι τα επίπεδα ινσουλινοαντίστασης^{61,62}. Παράλληλα σημαντικό ρόλο κατέχει και η παχυσαρκία⁶³.

β) Καρδιαγγειακή νόσος: Η παρουσία παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμίας πιθανώς να προδιαθέτει στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με PCOS⁶⁴, αν και αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως⁶⁵. Σε τρεις πρόσφατες μελέτες⁶⁶⁻⁶⁸, διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με PCOS, κυρίως σε αυτές με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και BMI. Παρόλα αυτά ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, παρόλη την ύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως⁶⁹. Στις μελέτες αυτές, η ηλικία των ασθενών ήταν ως 55 έτη. Πιθανώς άγνωστοι παράγοντες να έχουν προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Απαραίτητες είναι μεγαλύτερες και μακροπρόθεσμες μελέτες για την εκτίμηση του επιπέδου κινδύνου καθώς και την θεραπευτική προσέγγιση σε αυτές τις ασθενείς. Η σύσταση για απώλεια βάρους και η άσκηση παρόλα αυτά, είναι απαραίτητη.

γ) Μη αλκοολική στεατοπατίτιδα: Η συχνότητα εμφάνισης μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι αυξημένη σε ασθενείς με PCOS. Περίπου 30 % των ασθενών εμφανίζει αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης.

δ) Καρκίνος ενδομητρίου: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζεται με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου όπως η παχυσαρκία, η υπογονιμότητα και η παρατεταμένη έκθεση του ενδομητρίου σε οιστρογονική διέγερση^{16,70-73}. Παρόλα αυτά δεν έχει τεκμηριωθεί από τις υπάρχουσες μελέτες, αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου στις ασθενείς με PCOS⁷⁴. Οι παχύσαρκες ασθενείς με PCOS παρουσιάζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας ανάμεσα στο σύνολο των γυναικών με διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας^{74,75}. Από την άλλη πλευρά, μεγάλη ομάδα των γυναικών με PCOS δεν εμφανίζει χρόνια ανωθυλακιορρηξία. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εφαρμογή προληπτικών μέτρων στις γυναίκες

αυτές. Η πρόληψη της ενδομητρίας υπερoplασίας αποτελεί επαρκή και ουσιαστική θεραπευτική προσέγγιση στις γυναίκες αυτές.

Παθοφυσιολογία

Η αύξηση της έκκρισης ωοθηκών ανδρογόνων είναι αποτέλεσμα διαταραχών σε όλα τα επίπεδα του υποθαλαμο-υποφυσιακού-ωοθηκικού άξονα. Δεν υπάρχει σαφής ερμηνεία της προέλευσης της πρωτογενούς διαταραχής (διαταραχή υποφυσιακής έκκρισης γοναδοτροπινών ή διαταραχής στην ωοθηκική και/ή επινεφριδιακή στεροειδογένεση). Παράλληλα, υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη συμμετοχή της ινσουλινοαντίστασης στην παθογένεια της νόσου. Συνοπτικά, τα κύρια παθοφυσιολογικά αίτια που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου είναι:

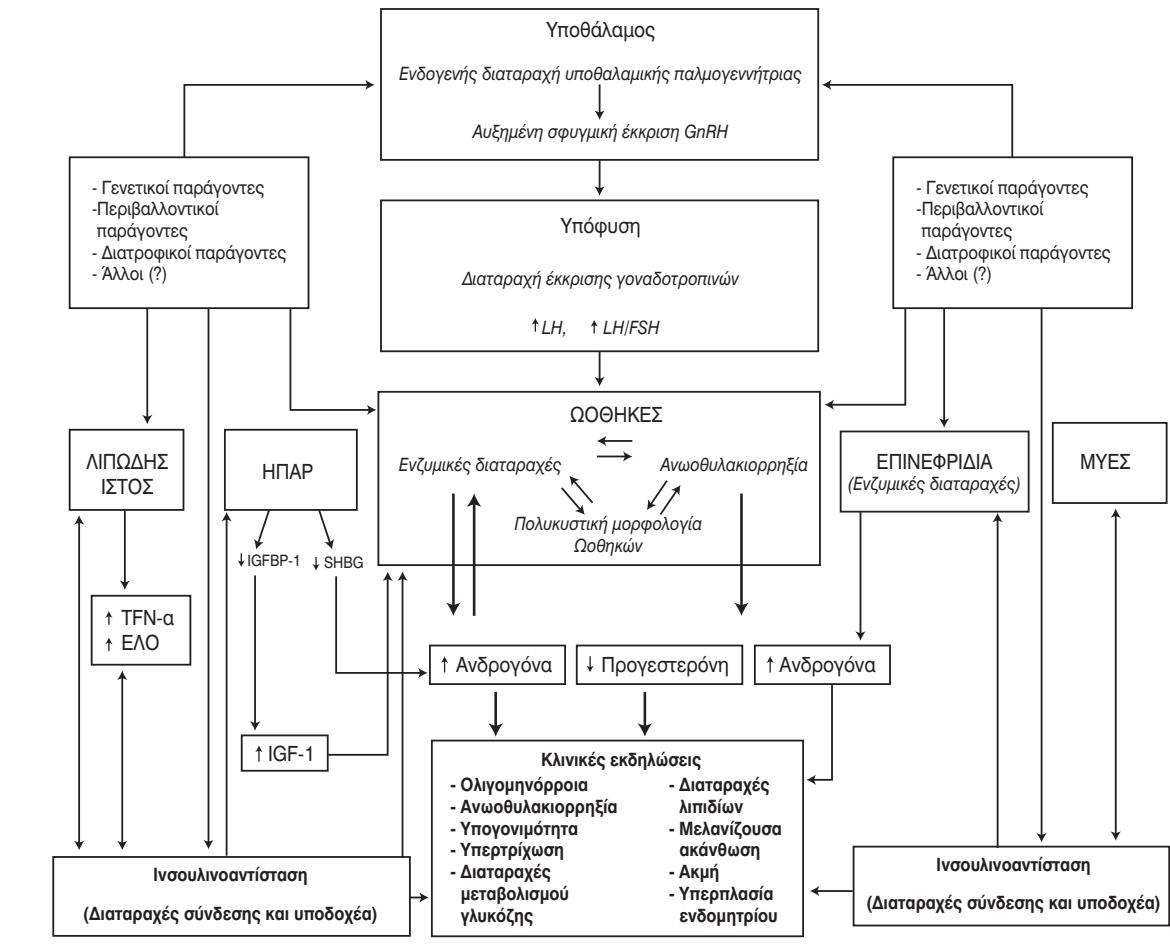
- α) η υπερέκκριση της LH,
- β) η διαταραχή ωοθηκικής και/ή επινεφριδιακής στεροειδογένεσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και γ) η ινσουλινοαντίσταση (Πίν. 3).

γ) η ινσουλινοαντίσταση.

1) Σημαντικό ποσοστό ασθενών με PCOS, εμφανίζει αυξημένη σφυγμική έκκριση LH, είτε λόγω ενδογενούς βλάβης του υποθαλαμικού κέντρου (γοναδοστάτη), εμφανίζοντας αυξημένη συχνότητα έκκρισης GnRH^{76,77}, που με τη σειρά της ευνοεί την αυξημένη έκκριση LH (ωχρινοτρόπου ορμόνης) σε βάρος της FSH (θυλακιοτρόπου ορμόνης), είτε λόγω ανεπαρκούς καταστολής της LH από τα χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης λόγω της περισσειας ανδρογόνων. Παράλληλα, πιθανολογείται ότι και η υπερινσουλιναιμία επιδρά με άγνωστο μηχανισμό στην υπερέκκριση της LH. Τα παραπάνω δεδομένα, ευνοούν την ωοθηκική έκκριση ανδρογόνων μέσω της δράσης της LH. Παρόλα αυτά η υπόθεση αυτή δεν αρκεί για το σύνολο των ασθενών με PCOS, που δεν εμφανίζει αυξημένα επίπεδα LH (30-40% του συνόλου των ασθενών)³⁴.

2) Περίπου 80% των ασθενών εμφανίζει αυξημένη έκκριση ωοθηκικών ανδρογόνων, κατόπιν διέγερσης με γοναδοτροπίνες. Σε αυτές τις ασθενείς πιθανολογούνται ενδογενείς διαταραχές των μηχανισμών που ρυθμίζουν και συντονίζουν την έκκριση ανδρογόνων και οιστρογόνων από τα κύτταρα της θήκης. Παρατηρείται αυξημένη έκφραση των περισσότερων ενζύμων της στεροειδογένεσης, ιδιαίτερα του κυτοχρώματος P450 c17 στα κύτταρα της θήκης. Παράλληλα, τα κοκκώδη κύτταρα μέσω

Πίνακας 3. Παθογενετικός αλγόριθμος συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.



παρακρινών μηχανισμών (ινχιμπίνη) αυξάνουν την ωοθηκική έκκριση ανδρογόνων. Παρόμοιες διαταραχές έχουν παρατηρηθεί και στα επινεφρίδια (αυξημένη στεροειδογένεση και ενζυμική απάντηση σε διέγερση με ACTH)³⁰. Επιπρόσθετα, εξωγενείς παράγοντες, όπως η ινσουλίνη και IGF-1, δρούν συνεργικά με την LH στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών και συμβάλουν στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων, ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης⁸². Η ινσουλίνη και ο IGF-1 αυξάνουν παράλληλα, την ενζυμική δραστηριότητα στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια.

3) Η ινσουλίνοαντίσταση και η συνοδός υπερινσουλιναιμία είναι σημαντικοί εξωγενείς παράγοντες που επιδρούν στη διαταραχή της στεροειδογένεσης σε ασθενείς με PCOS, όπως ήδη αναφέρθηκε. Παράλληλα, η ινσουλίνη μέσω αυτοκρινών και παρακρινών μηχανισμών καταστέλλει τα επίπεδα της SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), αυξάνοντας τα διαθέσιμα επίπεδα ελεύθερης

τεστοστερόνης. Από την άλλη, η τεστοστερόνη καταστέλλει επίσης την ηπατική παραγωγή της SHBG^{78,79}. Η αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αποδίδεται στην αυξημένη φωσφορυλώση της σερίνης του β υποδοχέα του μιορίου της ινσουλίνης, που εκτρέπει τον μεταβολισμό της γλυκοζίνης αντί της φυσιολογικής οδού της τυροσίνης^{80,81}. Στην ινσουλίνοαντίσταση συμβάλουν επίσης η αυξημένη παραγωγή του TNFα και των ελεύθερων λιπαρών οξεών (ΕΛΟ) από το λιπαρόδη ιστό. Η ινσουλίνοαντίσταση και η συνοδός υπερινσουλιναιμία με την παράλληλη αύξηση της LH συμβάλουν στην υπερπαραγωγή των ανδρογόνων (τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη), που επιδρούν στην αύξηση του μεγέθους και του χρώματος της τρίχας, καθώς και στην αύξηση της παραγωγής σμήγματος (λιπαρότητα), ή εξαφάνιση των σμηγματογόνων αδένων (αλωπεκία).

Οι ακριβείς αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών παραμέ-

Πίνακας 4. Πηγές προέλευσης Ανδρογόνων σε ασθενείς με PCOS

	Ωοθήκες (%)	Επινεφρίδια (%)	Περιφερική μετατροπή (%)
DHEA-S	<5	>95	0
Ανδροστενδιόνη (A)	60	35	5 (από DHEA-S)
Τεστοστερόνη (T)	60	5	35 (από A)
Διυδροτεστοστερόνη (DHT)	0	0	100 (από A και T)
3-γλυκουρονική ανδροστενδιόλη	0	0	100 (από DHT)

νουν άγνωστοι. Αποτελεί σύμπλεγμα παθογενετικών μηχανισμών με σαφές γενετικό υπόβαθρο.

Εκτός από τις ενδογενείς διαταραχές, σημαντικό όρόλιο διαδραματίζουν και γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (αλληλεπίδραση δυο ή περισσότερων παραγόντων).

Η οικογενής επιβάρυνση που παρατηρείται στο σύνδρομο ενισχύει την άποψη της ενδογενούς γενετικής βλάβης (υποκλινικός φορέας του συνδρόμου), που σε συνδυασμό με ένα δεύτερο παράγοντα συμβάλλει στην κλινική εκδήλωση του συνδρόμου (υπερανδρογοναιμία και/ή ολιγο-ανωοιθλακιορρηξία) (Πίν. 4).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα συμπτώματα που δικαιολογούν την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με PCOS είναι (Πίν. 5):

- 1) οι διαταραχές ευμήνου όγκους (ολιγομηνόρροια) που οφείλεται στην ανωθυλακιορρηξία
- 2) η υπερτρίχωση, η ακμή και η αλωπεκία

Πίνακας 5. Θεραπεία επιλογής ασθενών με PCOS ανάλογα με το φαινότυπο

Φαινότυπος Κανονικού βάρους	Αγωγή εκλογής	Θεραπεία	Εναλλακτική αγωγή
• Διαταραχές Ε. P., υπερτρίχωση	Αντισυλληπτικά δισκία ή συνδυασμός αντισυλληπτικών και αντιανδρογόνων	Ασκηση Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση	
• Διαταραχές Ε. P. • Υπερτρίχωση	Αντισυλληπτικά δισκία Αντισυλληπτικά δισκία ή συνδυασμός αντισυλληπτικών και αντιανδρογόνων	Κυκλική χορήγηση προγεστερόνης Ασκηση Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση	
Αυξημένου σωματικού βάρους	Αγωγή εκλογής	Θεραπεία	Εναλλακτική αγωγή
• Διαταραχές Ε. P., υπερτρίχωση	Απώλεια βάρους, άσκηση Μετφορμίνη	Αντισυλληπτικά δισκία ή συνδυασμός με αντιανδρογόνα	
• Διαταραχές Ε. P.	Απώλεια βάρους, άσκηση Μετφορμίνη	Αντισυλληπτικά δισκία ή κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου	
• Υπερτρίχωση	Απώλεια βάρους, άσκηση Μετφορμίνη	Αντισυλληπτικά δισκία ή συνδυασμός με Αντιανδρογόνα	

θηκικής προέλευσης, ενίστε όμως σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (50-60%) συμπετέχουν και ανδρογόνα επινεφριδιακής προέλευσης. Η υπερανδρογοναιμία είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση των σημείων και συμπτωμάτων των δεξματικών εκδηλώσεων, η ένταση των οποίων αποδίδεται στην αυξημένη δραστηριότητα της 5-α -αναγωγάσης στο δέρμα που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διαδροτεστοστερόνης (DHT), καθώς και σε άλλους παράγοντες.

Υπερτρίχωση: Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από τους επιθυμητούς στόχους ιατρού και ασθενούς. Αν η ασθενής επιθυμεί κύρηση, πρωταρχικός στόχος είναι η επίτευξη ωθυλακιορρήξιας με κλοιμφένη (με ή χωρίς χορήγηση μετφορμίνης) ή εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπινών. Σε αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές και μη μέθοδοι αντιμετώπισης της υπερτρίχωσης:

Α) Μη φαρμακευτική θεραπεία: Η υπερτρίχωση μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά με προσωρινές ή μόνιμες μεθόδους (αποτρίχωση με μηχανικά μέσα, όπως, ξύρισμα, κερί, απολέπιση ή ηλεκτρόλυση-θερμόλυση και χρήση laser). Η εφαρμογή τους έχει ικανοποιητικό αποτελέσμα στην ελάττωση της τριχοφυίας και η χρήση τους θα πρέπει να συστήνεται συμπληρωματικά με τη φαρμακευτική αγωγή, ή αυτούσια σε ασθενείς με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις.

– Η μηχανική αφαίρεση είναι ασφαλής και φθηνή μέθοδος αν και συχνά επώδυνη και διαρκεί αρκετό χρόνο. Η επανεμφάνιση των τριχών παρατηρείται μετά από 6-8 εβδομάδες.

Ενίστε μπορεί να προκληθεί ήπιος ερεθισμός⁸³⁻⁸⁷.

– Τα χημικά μέσα αποτρίχωσης αποτελούν φθηνή και εύκολη μέθοδο, αλλά μπορούν να προκαλέσουν εξανθήματα και ερεθιστική δερματίτιδα. Το αποτέλεσμα διαρκεί περίπου δύο εβδομάδες.

– Η αποτρίχωση με κερί (ζεστό ή κρύο) επίσης αποτελεί ασφαλή και φθηνή μέθοδο.

– Η ηλεκτρόλυση είναι ασφαλής και αποτελεσματική, με σημαντικό κόστος⁸⁸⁻⁹⁰.

– Η χρήση laser, αν και ακριβή μέθοδος, είναι αποτελεσματική και συμβάλλει πολλές φορές σε οριστική μείωση της τριχοφυίας. Είναι κυρίως αποτελεσματική μέθοδος σε γυναίκες με σκουρόχρωμο δέρμα και τριχοφυία. Ο στόχος είναι η αφαίρεση της μελανίνης στο θύλακο της τρίχας. Είναι κατάλληλη μέθοδος για ασθενείς με εκτεταμένη τριχοφυία. Αναφέρονται ως παρενέργειες αλ-

λεργικές αντιδράσεις, ερύθημα, πόνος, ουλοποίηση⁹¹⁻⁹³.

– Η χρήση του σκευάσματος Vanica (eflornithine cream 13,9%), τοπικά προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα (το σκεύασμα δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας). Χρησιμοποιείται στην καθυστέρηση επανεμφάνισης της τριχοφυίας^{94,95}.

Β) Φαρμακευτική θεραπεία: Θεραπεία πρώτης επιλογής είναι η καταστολή της λειτουργίας των ωθητικών με τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών.

α) Αντισυλληπτικά δισκία: Η χρησιμοποίηση αντισυλληπτικών σκευασμάτων αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης. Η ελάττωση της τριχοφυίας επιτυγχάνεται με τη χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν οιστρογόνα (30-35 mg αιθινυλοιστραδιόλης) και προγεσταγόνα (νορεθιδρόνη, δεσογεστρέλη, δροσερινόνη)

Ο μηχανισμός δράσης των αντισυλληπτικών δισκίων⁹⁶⁻⁹⁹ συνίσταται στα εξής:

1) καταστολή της έκκρισης LH και λιγότερο της FSH

2) διέγερση της ηπατικής παραγωγής SHBG, αυξάνοντας τα επίπεδα σύνδεσης των ανδρογόνων και μειώνοντας έτσι τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης (δοσοεξαρτώμενη επίδραση)

3) ήπια μείωση παραγωγής έκκρισης επινεφριδιακών ανδρογόνων

4) ήπια μείωση της σύνδεσης ανδρογόνων στον υποδοχέα τους.

Τα αντισυλληπτικά σκευάσματα περιέχουν συνδυασμό συνθετικών οιστρογόνων και προγεσταγόνου. Χορηγούνται συνήθως για 21 ημέρες, με διακοπή 7 ημερών, με στόχο την εμφάνιση εμμήνου ρύσης. Με τον μηχανισμό αυτό, κυρίως σε γυναίκες με υπερτρίχωση και ολιγομηνόρροια (HO/PHO), τα σκευάσματα αυτά εκτός της αντιμετώπισης της υπερανδρογοναιμίας, συμβάλλουν στην τακτική εμφάνιση εμμήνου ρύσης προλαμβάνοντας την υπεροπλασία του ενδομητρίου. Η αρχική θεραπευτική παρέμβαση συνήθως αρχίζει με τη χορήγηση σκευασμάτων με χαμηλή δόση οιστρογόνου και προγεσταγόνο χωρίς ανδρογόνο δράση. Το συνθετικό οιστρογόνο είναι συνήθως αιθινυλοιστραδιόλη (σε δοσολογία από 20 ως 50 mcg/ ημέρα). Τα προγεστερινοειδή που εμπεριέχονται στα αντισυλληπτικά δισκία είναι η νορεθιδρόνη, η νοργεστρέλη, η λεβογεστρέλη, η δεσογεστρέλη. Τα σκευάσματα που περιέχουν νοργεστρέλη και λεβονοργεστρέλη θα πρέπει να

αποφεύγονται λόγω της ανδρογόνου δράσης (αναστολή της ηπατικής παραγωγής SHBG) των εν λόγω σκευασμάτων¹⁰⁰. Νέοτερα σκευάσματα, παραγωγά της λεβονοργεστρέλης είναι η δεσογεστρέλη, η γεστοδένη και η νοργεστοδένη. Τα παραγώγα αυτά έχουν λιγότερο ανδρογόνο δράση, αλλά πιθανώς προκαλούν περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το νεότερο προγεστεροινοειδές της κατηγορίας αυτής είναι η δροσπερινόνη (παραγώγο της σπιρονολακτόνης), σκεύασμα με αντιανδρογόνο και αντιαλατοκορτικοειδή δράση^{101,102}. Παρόλα αυτά το σκεύασμα που διατίθεται περιέχει μόνο 3 mg δροσπερινόνης, επίπεδα μη επαρκή για σημαντική αντιανδρογόνο δράση, που θα μπορούσε να υπερέχει των άλλων σκευασμάτων. Τα σκευάσματα που περιέχουν οιστρογόνα σε συνδυασμό με κυπροτερόνη (αποκλειστής του υποδοχέα των ανδρογόνων), παρέχουν παρόμοια αποτελέσματα στα επίπεδα ανδρογόνων και στη βελτίωση του δείκτη βαρούτητας υπερτρίχωσης Ferriman-Gallaway. Παράλληλα υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης διαδερμικού αυτοκόλητου οιστρογόνου (περιέχει 29 μg αιθινυλοιστραδιόλης). Σε πρόσφατη μελέτη η μέση τιμή αύξησης της SHBG από τα αρχικά επίπεδα μετά από τρείς κύκλους θεραπείας με διαδερμικό αυτοκόλλητο ή δισκίο ήταν 449 % και 274% αντίστοιχα, ενώ τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης ελλατώθηκαν κατά 60% και 59% αντίστοιχα. Με τα δεδομένα αυτά η διαδερμική χορήγηση είναι μια ικανοποιητική θεραπευτική λύση σε ασθενείς με υπερανδρογοναυμία¹⁰³. Διαφορες μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ελάττωση της διαμέτρου της τρίχας, τη βελτίωση του δείκτη FG, καθώς και την ελλάτωση του ρυθμού αύξησης της τρίχας. Παράλληλα, αναστέλλεται η εμφάνιση νέων θυλάκων και τελικών τριχών και παρατηρείται λέπτυνση των ηδη υπάρχουσων τριχών, με μικρότερο ρυθμό αύξησης, χωρίς δύμως να εξαφανίζονται τελείως. Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να ακολουθείται τουλάχιστον για 6 μήνες (χρόνος ζωής των υπάρχοντων θυλάκων). Η κύρια επίδραση στα επίπεδα τριχοφυίας οφείλεται στην ελάττωση των επιπέδων ανδρογόνων. Παράλληλα, μπορεί να συνδυασθεί με μη φαρμακευτική θεραπεία (ηλεκτρούλινη ή laser).

β) Αντιανδρογόνα: Αν η ασθενής δεν εμφανίσει ικανοποιητική κλινική βελτίωση σε διάστημα 6-9 μηνών χορήγησης, τότε στην αγωγή προστίθενται αντιανδρογόνα, (κυπροτερόνη 10 μg/ημ, σπιρονολακτόνη 100-200 μg /ημ). Η θεραπευτική χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου

έχει ως αποτελέσμα την ελάττωση της τριχοφυίας σε 60-100 % των ασθενών με κλινικά ή/και βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογοναυμίας. Η προσθήκη των αντιανδρογόνων σε συνδυασμό με την αγωγή με αντισυλληπτικά, χρησιμοποιείται για τον περιφερικό αποκλεισμό της δράσης των ανδρογόνων στα δργανα στόχους (θύλακος τρίχας, σμηγματογόνοι αδένες). Αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης.

Λόγω της δυνητικά τερατογόνου δράσης τους, δε θα πρέπει να χορηγούνται χωρίς τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας.

Κυπροτερόνη: Η κυπροτερόνη είναι προγεστεροινοειδές με αντιανδρογόνο δράση. Είναι από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιανδρόγονα στη χώρα μας και λόγω αυτού του γεγονότος έχει αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία στη χρήση της. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντισυλληπτικά δισκία. Σε δόσεις 2, 20, 50, 100 mg για 21, είτε 7, είτε 10 ημέρες αντίστοιχα, ανάλογα με τη βαρούτητα της κλινικής εικόνας της ασθενούς. Σε μια μελέτη, σε γυναίκες που έλαβαν κυπροτερόνη, η τριχοφυία ελαττώθηκε σε 70 % των ασθενών, μετά από εννιά μήνες χορήγησης¹⁰². Παράλληλα, μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με φιναστερίδη¹⁰², με καλύτερα αποτελέσματα στην ελλάτωση της τριχοφυίας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η δυνητικά ηπατοτοξική δράση του σκευασμάτος, σε σχέση με άλλα προγεσταγόνα.

Φιναστερίδη: Η φιναστερίδη αναστέλλει την 5-α-αναγωγάση τύπου 2, η οποία καταλύνει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη σε ορισμένους ιστούς (προστάτης) και λιγότερο σε άλλους ιστούς, όπως στο δέρμα, όπου η αντιδραση καταλύνεται από την 5-α-αναγωγάση τύπου 1¹⁰⁴. Έχει παρόμοια ή λιγότερη αποτελεσματικότητα με τη σπιρονολακτόνη.

Έχει καλύτερη δράση στη μείωση της υπερτρίχωσης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αντισυλληπτικά δισκία.

Σπιρονολακτόνη: Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η χορήση της σπιρονολακτόνης, η οποία αναστέλλει τη δράση της τεστοστερόνης, αφού συνδεέται με τον υποδοχέα της, αναστέλλοντας επίσης την ωθητική παραγωγή ανδρογόνων^{10,105} 200 mg εφάπαξ ημερησίως, ανάλογα με τη βαρούτητα της κλινικής εικόνας και την ανοχή της ασθενούς στο φάρμακο λόγω εμφάνισης συχνών διαταραχών ευμήνου ρύθμης, που αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αντισυλληπτικών, μαστοδυνίας, υπερκαλιαι-

μίας, γαστρεντερικών διαταραχών. Το σκεύασμα είναι αποτελεσματικό σε 60-70% των ασθενών.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρείται μετά από χορήγηση δυο μηνών, με μέγιστη δράση στους έξι εως δώδεκα μήνες. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση η σπιρονολακτόνη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική από την αγωγή με placebo στην ελάττωση της τριχοφυίας¹⁰⁶. Η συνδυασμένη χορήγηση σπιρονολακτόνης και αντισυλληπτικών σκευασμάτων αποδείχθηκε αποτελεσματική ως πρωταρχική θεραπεία για την υπερτρίχωση¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ της συνδυασμένης αγωγής και της χορήγησης μόνο αντισυλληπτικών σκευασμάτων.

Φλουταμίδη: Αποτελεί αντιανδρογόνο¹⁰⁰ με περιορισμένη χρήση λόγω ηπατοτοξιότητας και πιθανής επιδείνωσης της ακμής¹¹¹⁻¹¹³. Χορηγείται σε δόσεις 200-250 mg/ημ και η χορήγηση της ενδείκνυται κυρίως σε ασθενείς με αλωπεκία.

Μελέτες συνδυαστικής χορήγησης αντιανδρογόνων: Υπάρχουν διάφορες συγκριτικές μελέτες συνδυαστικής χορήγησης αντιανδρογόνων. Σε μια από αυτές, έγινε σύγκριση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων μεταξύ φλουταμίδης (250 mg/ημ), φιναστερίδης (5 mg/ημ), κετοκοναζόλης (300 mg/ημ), και κυκλικής χορήγησης αιθινυλοιστραδιόλης και οξεικής κυπροτερόνης (12,5 mg για 10 ημέρες ανά μήνα), σε 66 γυναίκες με υπερτρίχωση (114). Η ελάττωση του δείκτη τριχοφυίας μετά από ένα έτος ήταν 60% στην ομάδα της αιθινυλοιστραδιόλης-οξεικής κυπροτερόνης, 55% στην ομάδα της φλουταμίδης, 53% στην ομάδα της κετοκοναζόλης και 44% στην ομάδα της φιναστερίδης. Η ομάδα της κετοκοναζόλη, είχε τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε άλλη μελέτη, έγινε σύγκριση μεταξύ σπιρονολακτόνης (100 mg/ημ), φλουταμίδης (250 mg/ημ) και φιναστερίδης (5 mg/ημ), σε χορήγηση έξι μηνών, σε 40 ασθενείς με υπερτρίχωση. Η θεραπευτική επίδραση, ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες σε σχέση με χορήγηση placebo¹¹⁵.

γ) Άλλες θεραπείες:

Αγωνιστές εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπών (GnRH-agonists): Σε ασθενείς με υπερτρίχωση η χορήγηση αγωνιστή της GnRH, καταστέλλει την έκλυση γοναδοτροπινών και την ωθητική έκχριση ανδρογόνων, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της αύξησης τριχοφυίας, αλλά παράλληλα και την καταστολή των επιπέδων των οιστρογόνων. Ο συνδυασμός χορήγησης GnRH-αγωνιστών με αντισυλληπτικά δισκία, προλαμβάνει τις δυσμενείς συνέπειες της ανεπάρκειας οιστρογόνων λό-

γω της χορήγησης των GnRH-αγωνιστών. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η σημαντική μείωση των ανδρογόνων δεν συμβαδίζει με κλινική βελτίωση, λόγω της ανεπαρκούς καταστολής έκκρισης των ανδρογόνων των επινεφριδίων. Παρόλα αυτά η συνδυασμένη χορήγηση GHRH-αγωνιστών και αντισυλληπτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη συγχορήγηση φλουταμίδης ή κυπροτερόνης και αντισυλληπτικών δισκίων¹¹⁶.

Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης: Η μετφορμίνη και η οσιγιλιταζόνη, έχουν μέτρια θεραπευτική δράση στην αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης σε ασθενείς με PCOS. Και τα δυο σκευασμάτα μπορούν να αποκαταστήσουν ωθητικοιοργητικούς κύκλους και να ελαττώσουν τα επίπεδα τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης. Παρόλα αυτά στις περισσότερες μελέτες υπολείπονται σε θεραπευτικό αποτέλεσμα από τη χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή αντιανδρογόνου. Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκαν τα εξής:

α) σε συγκριτική μελέτη μετφορμίνης και οιστρογόνου-προγεσταγόνου, η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων, όχι όμως και της μετφορμίνης, βελτίωσε τον δείκτη τριχοφυίας, σε διάστημα χορήγησης έξι μηνών¹¹⁷.

β) σε δεύτερη μελέτη, σε χορήγηση χαμηλής δόσης σπιρονολακτόνης (50 mg/ημ), σε σύγκριση με χαμηλή δόση μετφορμίνης (1000 mg/ημ), σε γυναίκες με υπερτρίχωση, διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων LH και τεστοστερόνης και στις δυο ομάδες. Στην ομάδα της μετφορμίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση, ενώ στην ομάδα της σπιρονολακτόνης στα επίπεδα τριχοφυίας, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹¹⁸.

Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ οσιγιλιταζόνης και μετφορμίνης και τα δυο σκευασμάτα, παρουσίασαν βελτίωση στα επίπεδα τριχοφυίας, με καλύτερα αποτελέσματα στην ομάδα της οσιγιλιταζόνης¹¹⁹. Σε ευρωπαϊκές μελέτες μελετήθηκαν οι παρακάτω συνδυασμοί φαρμακευτικής αντιμετώπισης της υπερτρίχωσης: α) Συγχορήγηση οιστρογόνου-προγεσταγόνου, μετφορμίνης και χαμηλής δόσης φλουταμίδης¹²⁰⁻¹²², β) μετφορμίνη και φλουταμίδη^{123,124}, γ) οιστρογόνο-προγεσταγόνο και μετφορμίνη σε ασθενείς με υπερτρίχωση και ολιγομηνόρροια¹²⁵. Όλοι οι παραπάνω συνδυασμοί είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης, με παράλληλη ελάττωση της συσσώρευσης σπλαχνικού λίπους (φλουταμίδη) και βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (μετφορ-

μίνη). Προσεγγίζοντας γενικότερα τις ασθενείς με υπερτρίχωση, οι γυναίκες που επιθυμούν κύνηση δεν πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία. Στις υπόλοιπες ασθενείς η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων σε συνδυασμό με τις μη-φαρμακευτικές μεθόδους αντιμετώπισης είναι αποτελεσματική στις περισσότερες περιπτώσεις. Απαραίτητη είναι η συνεχόμενη χορήγηση πάνω από 4-6 μήνες για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση εντός 6 μηνών μπορεί να προστεθεί σπιρονολακτόνη μαζί με τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων.

Η χορήγηση αγωνιστών εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GHRH-agonists), σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντισυλληπτικών μπορεί να έχει εφαρμογή σε γυναίκες με ωθητικής προέλευσης υπερανδρογοναυμία (με υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης), όπου η συγχροίγηση αντισυλληπτικού και αντιανδρογόνου δεν ήταν αποτελεσματική.

Ακμή: Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν από ήπια εως σοβαρού βαθμού ακμή.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει:

1) τη χορήγηση τοπικών ρετινοειδών (τρετινής, τασαροτένης και ανταπαλένης), τα οποία αναστέλουν την διαφοροποίηση των φαγέσωρων σε φλεγμονώδεις βλάβες και ουλές, με την ομαλοποίηση της κερατινοποίησης, αναστέλλοντας παραλλήλα, το σχηματισμό νέων φαγέσωρων¹²⁶⁻¹²⁸

2) Άλλοι τοπικοί παράγοντες, όπως το αζελαϊκό και το σαλικυκικό οξύ, σε ασθενείς με δυσανοχή στα ρετινοειδή¹²⁹

3) Μηχανική αφαίρεση-καθαρισμός

4) Τοπική ή συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, όπως βενζοϊκό υπεροξειδίο, ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, μετρονιδαζόλη, που αναστέλλουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και προλαμβάνουν τη μικροβιακή επιμόλυνση^{130,131}

5) Χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων με χαμηλή ανδρογόνο δράση. Με τη θεραπεία βελτιώνεται η ακμή και η σημηγματόρροια. Από τη βιβλιογραφία αναφέρεται η σημαντική βελτίωση της ακμής σε 77% περίπου σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία (περιείχαν αιθινυλοιστραδιόλη και δεσογεστρέλη) μετά από 9 μήνες θεραπείας^{132,133}

6) Χορήγηση μετφορμίνης^{134,135}

7) Χρήση Blue light¹³⁶

8) Χρήση laser^{137,138}.

Ανδροειδής αλωπεκία: Αποτελεί συχνή εκδήλωση υπερανδρογοναυμίας σε γυναίκες πάσχουσες από το σύνδρομο. Η θεραπευτική αντιμετώπι-

ση περιλαμβάνει:

1) Τοπική εφαρμογή μινοξιδίλης: Αυξάνει τη διάρκεια της φάσης αύξησης της τρίχας και το μεγέθος των θυλάκων της τρίχας, με άγνωστο εως τώρα μηχανισμό. Σε δυο μελέτες παρατηρήθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα: το 50% είχαν ικανοποιητική και το 13% μετριαία αύξηση της τριχοφυίας, σε σχέση με την ομάδα placebo που είχαν 6% και 33% αντίστοιχα^{139,140}.

2) Φιναστερίδη: Είναι αναστολέας της 5-α-αναγωγάσης τύπου 2, που ελαττώνει τα επίπεδα ανδρογόνων (της διαδροτεστοερόνης πάνω από 60%). Αντενδείκνυται η χορήγηση της σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, λόγω πιθανής τερατογόνου δράσης της¹⁴¹.

3) Σπιρονολακτόνη: Έχει αναφερθεί βελτίωση της αλωπεκίας σε ασθενείς που δεν απάντησαν σε αγωγή με μινοξιδίλη. Παρόλα αυτά τα ευνοϊκά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμες μελέτες για την καθιέρωση αυτού του είδους της θεραπείας^{142,143}.

2) **Υπερπλασία ενδομητρίου-Δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας:** Η χρόνια ανωθυλακιορρογένια, που παρατηρείται στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωθητικών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ενδομήτριας υπερπλασίας, μηνορραγιών και πιθανώς καρκίνου του ενδομητρίου. Τα αντισυλληπτικά δισκία προλαμβάνουν την υπερπλασία του ενδομητρίου, τις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας και πιθανώς αναστέλλουν την ανάπτυξη νεοπλασίας στο ενδομήτριο. Σε γυναίκες χωρίς έμμηνο όρυση κατά τις τελευταίες 6 έξι εβδομάδες συνήθως χορηγείται προγεσταγόνι για 10 ημέρες. Ακολούθει αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία, για την πρόληψη τυχόν εμφάνισης αιμορραγιών.

Η αγωγή συνήθως περιλαμβάνει την κυκλική χορήγηση 30-35 mcg αιθινυλοιστραδιόλης και προγεσταγόνου (νορεθιδρόνης, δεσογεστρέλης). Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να λάβουν ή δεν μπορούν να χορηγηθούν αντισυλληπτικά δισκία, εναλλακτική επιλογή αποτελεί η κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου (οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης 10 mg) για 7 με 10 ημέρες ανά ένα ή δυο μήνες, χωρίς όμως θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με υπερτρίχωση και την ακμή.

Μια άλλη εναλλακτική επιλογή αποτελεί η χορήγηση μετφορμίνης για την αποκατάσταση της ειμιτήνος όρυσης, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί η δράση της στην προστασία του ενδομητρίου.

3) **Ανωθυλακιορρηξία-Υπογονιμότητα:** Σε α-

σθενείς με PCOS που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν συστήνεται αρχικά απώλεια βάρους, άσκηση και διακοπή καπνίσματος. Η απώλεια βάρους, συντελεί στην εμφάνιση ωθυλακιορρητικών κύκλων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ και παράλληλα, βελτιώνει τα επίπεδα ανδρογόνων και τα ποσοστά σύλληψης¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Επίσης, συντελεί στη μείωση των μεταβολικών διαταραχών (κεντρική παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση), συγκριτικά με την κλοιμφένη¹⁴⁴. Αν οι ασθενείς δεν κατορθώσουν να χάσουν βάρος, ή αν η μέτρια απώλεια σωματικού βάρους δεν αποκαταστήσει ωθυλακιορρητικούς κύκλους, ως δεύτερη θεραπευτική επιλογή χρησιμοποιείται η κιτρική κλοιμφένη. Πρόκειται για αντιοιστρογόνο με ειδική δράση στον υποθάλαμο που διεγέρει την ενδογενή παραγωγή γοναδοτροφινών (FSH/LH), θέτοντας σε κυκλική θετική τροφοδότηση τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Χορηγείται σε δόσεις 50-150 mg από την 5^η-9^η ημέρα του κύκλου για 4-6 συνεχείς κύκλους¹⁵². Η αποκατάσταση των ωθυλακιορρητικών κύκλων συνοδεύεται από αυξημένο αριθμό κυήσεων που επιτυγχάνεται στη διάρκεια των πρώτων εξι κύκλων θεραπείας (50% συλλήψεων σε δόση 50 mg, επιπλέον 20-25% σε δόση 100 mg^{153,154}). Το ποσοστό των κυήσεων πέραν της εξάμηνης αγωγής ελαττώνεται δραστικά, παρά την επίτευξη ωθυλακιορρητικών. Δε συστήνεται η χορήγηση της για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω πιθανής εμφάνισης ωθηκικών νεοπλασιών¹⁵⁵. Το ποσοστό ωθυλακιορρητικών είναι περίπου 70%, με ποσοστό κυήσεων 36%¹⁵⁶. Το ποσοστό πολύδυμης κύησης είναι περίπου 10 % και το ποσοστό αποβολών 20%. Επι αποτυχίας της αποκατάστασης της υπογονιμότητας με τη χορήγηση κλοιμφένης, αποτελεσματική είναι η συγχορήγηση μετφορμίνης (1500-1700 mg/ημ.) για περίοδο τουλάχιστον εξι μηνών¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση μετφορμίνης πρώτης γραμμής υπερέχει της χορήγησης κλοιμφένης, χωρίς αυτό να έχει τεκμηριωθεί πλήρως¹⁶⁰. Παρόλα αυτά η χορήγηση της μπορεί να είναι αποτελεσματική και σε ασθενείς φυσιολογικού βάρους¹⁶¹.

Οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δυο σκευασμάτων, ως θεραπείας πρώτης γραμμής εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁶⁰⁻¹⁶³. Σε ασθενείς όπου δεν επιτεύχθηκε ωθυλακιορρητικά μετά από συγχορήγηση κλοιμφένης -μετφορμίνης οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών, λαπαροσκοπική

χειρουργική (καυτηριασμό ή laser) και σφυγμική χορήγηση GnRH αγωνιστών. Τα πρωτόκολα χορήγησης γοναδοτροπινών ποικίλουν με ποσοστά επίτευξης ωθυλακιορρητικών και σύλληψης περίπου 70% και 45 % αντίστοιχα^{164,165}. Η λαπαροσκοπική μέθοδος εφαρμόζεται σε ασθενείς με φυσιολογικό βάρος ($BMI < 30 \text{ g/m}^2$), χωρίς άλλους παράγοντες υπογονιμότητας. Τα ποσοστά επιτυχίας είναι παρόμοια¹⁶⁶. Η χορήγηση GnRH αγωνιστών¹⁶⁷ είναι αποτελεσματική σε νορμοβαρείς ασθενείς (56% ποσοστό επίτευξης ωθυλακιορρητικών και 40% σύλληψης). Οι δυο τελευταίες μέθοδοι έχουν υψηλό κόστος και απαιτούν εξειδικευμένα κέντρα.

4) Παχυσαρκία, μεταβολικές διαταραχές, μεταβολικό σύνδρομο: Βασική θεραπευτική γραμμή αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και των μεταβολικών διαταραχών των γυναικών με PCOS, είναι η δίαιτα και η εντατικοποιημένη αερόβια άσκηση, καθώς και η διαφοροποίηση του τρόπου ζωής. Αυτή η παρέμβαση είναι μέρος της θεραπείας για όλες τις ασθενείς με το σύνδρομο, ακόμη και σε αυτές με κανονικό βάρος¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS συνήθως η απώλεια βάρους αποκαθιστά φυσιολογικούς ωθυλακιούς κύκλους. Επίσης, σε σημαντικό ποσοστό ασθενών βελτιώνονται οι διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδαιμικών παραμέτρων (χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια).

Η χορήγηση μετφορμίνης σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα, συμβάλει στη μείωση ως και 15% του αρχικού $BMI^{170-174}$. Πρόσφατα, η χορήγηση σε μελέτες όπου χορηγήθηκε ορλιστάτη και σιμπουτραμίνη, εκτός της απώλειας βάρους, διατιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων ανδρογόνων και της ινσουλινοαντίστασης¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί εναλλακτική μέθοδο σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία¹⁷⁸. Αξίζει να τονισθεί ότι αυξημένο ποσοστό παχύσαρκων γυναικών με PCOS, το οποίο στις ΗΠΑ ανέρχεται περίπου στο 50% εμφανίζουν κλινικοεργαστηρικά ευρήματα του μεταβολικού συνδρόμου. Στις ασθενείς αυτές εκτός από την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και άσκηση χορηγείται μετφορμίνη σε δόση 1700-2200 mg/ημ. Σε 6-12 μήνες μετά την εφαρμογή της θεραπείας παρατηρείται ελάττωση του βάρους κατά 5-6% που συνδυάζεται με ελλάτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και βελτίωση των μεταβολικών διαταραχών¹⁷⁹⁻¹⁸⁴. Συστήνεται η μελέτη όλων των ασθενών με PCOS για διαταραχή ανοχή γλυκόζης με δοκιμασία καμπύλης γλυκόζης. Σε αυτές

Πίνακας 6. Μηχανισμοί δράσης, αποτελέσματα και ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων

Σκεύασμα	Τρόπος δράσης	Χαρακτηριστικά πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα
Συνδυασμός οιστρογόνου/ προγεσταγόνου	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση SHBG • LH, FSH • Καταστολή έκκρισης ανδρογόνων • Αντιανδρογόνος δράση προγεσταγόνου 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομαλοποίηση καταμήνιου κύκλου • Αποτελεσματικό έναντι ακμής, υπερτρίχωσης • Αύξηση συχνότητας θρομβωτικών επεισοδίων, μεταβολικών διατ/χών
Αντιανδρογόνα	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή σύνδεσης ανδρογόνων, συνδεόμενα με τον υποδοχέα τους 	<ul style="list-style-type: none"> • Αποτελεσματικά έναντι υπερτρίχωσης, ακμής • Κίνδυνος υπερκαλιαιμίας (σπιρονολακτόνη), φαρμακευτικής ηπατίτιδας (φλοιοταμίδη)
Αναστολείς 5-α-αναγωγάσης	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή 5-α-αναγωγάσης 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν αναστέλλουν ειδικά το ισοένζυμο της 5α-αναγωγάσης στο θύλακα της τρίχας και τους σμηγματογόνους αδένες
Αντιοιστρογόνα	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόκληση ενδογενούς έκκρισης FSH, LH (υποθαλαμική δράση) 	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια δράση ως μονοθεραπεία, λιγότερο αποτελεσματικό σε παχύσαρκες ασθενείς • Αποτελεσματικό πιθανώς σε συνδυασμό με ευαισθητοποιητές ινσουλίνης
Διγουανίδες	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης • Ελάττωση επιπέδων ινσουλινοαντίστασης • Πιθανή άμεση δράση στην ωθητική έκκριση ανδρογόνων 	<ul style="list-style-type: none"> • Αποτελεσματικό στην αποκατάσταση Ε.Ρ. σε παχύσαρκες, λιγότερο αποτελεσματικό κατά της υπερτρίχωσης • Ελάττωση σωματικού βάρους • Πιθανές γαστρεντερικές διαταραχές
Θειαζολινεδιόνες	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης σε όργανα στόχους (λιπώδης ιστός, μύες) • Πιθανή δράση στην ωθητική έκκριση ανδρογόνων 	<ul style="list-style-type: none"> • Αποτελεσματικό στην αύξηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην ελλάτωση επιπέδων ανδρογόνων • Μέτρια δραση κατά της υπερτρίχωσης • Συνδέεται με αύξηση σωματικού βάρους

που διαπιστώνεται διαταραχή ανοχή γλυκόζης (IGT) συστίνεται επίσιος έλεγχος για πιθανή ανάπτυξη σακχαρόδη διαβήτη. Παράλληλα, πρέπει να εφαρμόζεται δίαιτα, άσκηση και πιθανώς χορήγηση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης (μετφορμίνη, θειαζολινεδιόνες)¹⁸⁵. Προϋπόθεση της επιτυχίας της παραπάνω θεραπείας σε ασθενείς με PCOS, είναι η τακτική παρακολούθηση και η τεκμηρίωση των κύριων κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Η υγιεινοδιαιτητική φροντίδα των ασθενών αυτών και η εντατικοποιημένη άσκηση εμφανίζουν τις γνωστές δυσκολίες εφαρμογής και τήρησης των αρχών σε ατομικό επίπεδο. Η θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από PCOS, εξαρτάται από το φαινότυπο της ασθενούς και τον επιδιωκόμενο στόχο. Συνοπτικά, θα μπορούσε να προταθεί σε συντομία και κωδικοποιημένα, ο παρακάτω τρόπος θεραπευτικής προσέγγισης που σχετίζονται με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών με PCOS (Πίν. 6).

ABSTRACT

Karras S, Efthimiou H. Polycystic ovary syndrome.
Hell Iatr 2008; 74: 245-265.

This article reviews current knowledge concerning pathogenesis, incidence, diagnostic criteria and clinical manifestations of the polycystic ovary syndrome (PCOS). We discuss the different therapeutic approaches for the most common disease manifestations (hypertrichosis, oligomenorrhea-infertility, dysfunctional uterine bleeding, obesity and related metabolic disorders). The role of diet and exercise, as well as the indications and side-effects of drug treatment is discussed. Simple therapeutic regimens are recommended, based on the different manifestations of PCOS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-36.

2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-56.
3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
4. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-4011.
5. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-8.
6. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-73.
8. Deugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454-62.
9. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
10. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin secretion and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
11. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213-20.
12. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107-11.
13. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247-50.
13. Apridonidze T, Essah PA, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-36.
14. Taylor AE, Hubbard JL, Hall JE. Program of 84th Ann Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, 2002, 468-633.
15. Carmina E, Legro RS, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18: 2289-93.
16. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-6.
17. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641-8.
18. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 405-10.
19. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349: 986-95.
20. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 66-79.
21. Sam S, Legro RS, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4797-5803.
22. Sam S, Legro RS, Essah PA, et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7030-8.
23. Yildiz BO, Yarali H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
24. Stein IF, Leventhal. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-6.
25. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41.
26. Franks S, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of PCOS. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 513-7.
27. Azziz R. Diagnosis of PCOS: Rotterdam criteria are premature. *JCEM* (91), 3: 781-5.
28. AES Guideline. Position statement. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *JCEM* 2006; 91: 4237-45.
29. DeVane GW, Czekala NM, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496-502.
30. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsibility of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsibility of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. 1998; 83: 2317-23.
31. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 293: 355-61.
32. Hague WM, Adams J, Rodda C, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 501-9.
33. Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalence of poly-

- cystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003, 149: 439-44.
34. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 88: 141-7.
 35. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Ferti* 1998, 10: 55-63.
 36. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992, 99: 128-31.
 37. Sagle M, Bishop K, Ridley N, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988, 297: 1027-8.
 38. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary Heart Disease Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 821-6.
 39. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990, 92: 213-20.
 40. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998, 51: 415-22.
 41. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001, 111: 607-15.
 42. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000, 52: 595-600.
 43. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000, 73: 150-6.
 44. Pirwany IR, Fleming R, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol* 2001, 54: 447-53.
 45. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, et al. Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2114-8.
 46. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, et al. Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004, 53: 2353-8.
 47. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286: 2421-6.
 48. Weerakiet S, Srisombut C, Rojanasakul A, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001, 75: 177-84.
 49. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 1241-7.
 50. Ehrmann DA, Sturis J, Polonsky KS, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995, 96: 520-7.
 51. Dunaif A, Finegood DT, et al. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 942-7.
 52. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50: 113-6.
 53. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147: 588-92.
 54. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, et al. beta-Cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 310-8.
 55. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000, 52: 595-600.
 56. Diamanti-Kandarakis E, Piper CI, Panidis D, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006, 36: 691-7.
 57. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5088-96.
 58. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Migdalis I, et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4666-72.
 59. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006, 119: 356-79.
 60. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study, C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002, 51: 1596-600.
 61. Festa A, D'Agostino R Jr, Haffner SM, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000, 102: 42-7.

61. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 517-23.
62. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA, et al. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 36-43.
63. Fogel RB, Malhotra A, G, Pittman SD, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 8.
64. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357. 6: 1175-80.
65. Wild RA. Polycystic ovary syndrome: A risk for coronary artery disease. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 35-43.
66. Apridonidze T, Essah PA, Nestler JE, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.
67. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 131-6.
68. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48-55.
69. Legro R. PCOS and cardiovascular disease. A premature association? *Endocrine reviews* 24: 302-12.
70. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, et al. Endometrial carcinoma, ovarian dysfunction – a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 143-50.
71. Escobedo LG, Lee NC, Wingo PA, et al. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 124-8.
73. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS, et al. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.
74. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104: 669-76.
75. Weiderpass E, Persson I, Baron JA, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 185-92.
76. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloia JA, et al. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 582-8.
77. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4047-54.
78. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-8.
79. Nelson VL, Qin KN KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925-33.
80. Poretsky L, Seto-Young D, Shrestha A, et al. Phosphatidylinositol-3 kinase-independent insulin action pathway(s) in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3115-22.
81. Book CB, Dunaif A, et al. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3110-6.
82. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-6.
83. Johnson E, Ebling FJ, et al. The effect of plucking hairs during different phases of the follicular cycle. *J Embryol Exp Morphol* 1964; 12: 465-70.
84. Taber's cyclopedic medical dictionary, Thomas, CL (Ed), F.A. Davis, Philadelphia 1997: 511-657.
85. Ramos-e-Silva, M de Castro, MC, Carneiro, LV Jr. Hair removal. *Clin Dermatol* 2001; 19: 437-41.
86. Urushibata O, Kase K. A comparative study of axillary hair removal in women: plucking versus the blend method. *J Dermatol* 1995; 22: 738-45.
87. Bhaktaviziam C, Mescon H, AG. Shaving I. Study of skin and shavings. *Arch Dermatol* 1963; 88: 874-9.
88. Wagner RF Jr, Tomich JM, Grande DJ. Electrolysis and thermolysis for permanent hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 441-6.
89. Hinkel AR, Lind RW. Electrolysis, thermolysis and the blend: The principles and practice of permanent hair removal, Arroway, Los Angeles 1968.
90. Kligman AM, Peters L. Histologic changes of human hair follicles after electrolysis: A comparison of two methods. *Cutis* 1984; 34: 169-75.
91. Goldberg DJ. Laser hair removal. *Dermatol Clin* 2002; 20: 561-8.
92. Tse Y. Hair removal using a pulsed-intense light source. *Dermatol Clin* 1999; 17: 373-8.
93. Battle EF Jr, Hobbs LM. Laser therapy on darker ethnic skin. *Dermatol Clin* 2003; 21: 713-7.
94. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflorenthine HCl 13.9% cream (Vanixa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001; 16: 235-41.
95. Malhotra B, Noveck R, D, Palmisano M. Percutaneous

- absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol* 2001, 41: 972-8.
96. *Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, et al.* Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1974, 38: 727-34.
 97. *Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, et al.* The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol* 1976, 124: 333-8.
 98. *Raj SG, Raj MHG, Talbert LM, et al.* Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol* 1982, 60: 15-22.
 99. *Dewis P, Petsos P, Newman M, et al.* The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl oestradiol. *Clin Endocrinol* 1985, 22: 29-34.
 100. *Darney PD.* The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995, 9: 104S.
 101. *Elger W, Beier S, Pollow K, et al.* Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003, 68: 891-8.
 102. *Van Vloten WA, Gerlinger C, et al.* The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002, 69: 2.
 103. *White T, Jain JK, Stanczyk, FZ.* Effect of oral versus transdermal steroid contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192: 2055-61.
 104. *Wong IL, Morris RS, Chang, L, et al.* A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 233-8.
 105. *Board JA, Rosenberg SM, Smeltzer JS, et al.* Spironolactone and estrogen-progestin therapy for hirsutism. *South Med J* 1987, 80: 43-8.
 106. *Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC, et al.* Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982, 247: 1295-301.
 107. *Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, et al.* The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and a-nagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985, 43: 200-6.
 108. *Farquhar C, Lee O, Toomath R, et al.* Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000194.
 109. *Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC, et al.* Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* 1985, 43: 878-84.
 110. *Ciotta L, Cianci A, Marletta E, et al.* Treatment of hirsutism with flutamide and a low-dose oral contraceptive in polycystic ovarian disease patients. *Fertil Steril* 1994, 62: 1129-35.
 111. *Moghetti P, Castello R, Negri C, et al.* Flutamide in the treatment of hirsutism: Long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 1995, 64: 511-7.
 112. *Wysowski DK, Freiman JP, Horton, ML 3d.* Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993, 118: 860-6.
 113. *Wysowski DK, Fourcroy JL.* Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996, 155: 209-14.
 114. *Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al.* A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1304-10.
 115. *Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al.* Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 89-94.
 116. *Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, et al.* Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999, 71: 122-9.
 117. *Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al.* Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3161-66.
 118. *Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, et al.* Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2756-61.
 119. *Yilmaz M, Karakoc A, Toruner FB, et al.* The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005, 21: 154-9.
 120. *Ibanez L, de Zegher F, et al.* Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1592-7.
 121. *Ibanez L, De Zegher, et al.* Flutamide-metformin therapy to reduce fat mass in hyperinsulinemic ovarian hyperandrogenism: effects in adolescents and in women on third-generation oral contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4720-6.
 122. *Ibanez L, De Zegher F, et al.* Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod* 2004, 19: 1725-31.
 123. *Ibanez L, Ong K, Ferrer A, et al.* Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2600-8.
 124. *Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al.* Treatment with flutamide, metformin and their combination added to

- hypocaloric diet in overweight-obese women in overweight obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2006.
125. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D, et al. Combined use of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005, 118: 209-15.
 126. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999, 63: 349-55.
 127. Webster GF, Berson D, Stein LF, et al. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis* 2001, 67: 4.
 128. Leyden J, Lowe N, Kakita L, Draeles Z, et al. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1% gel: a randomized trial. *Cutis* 2001, 67: 10.
 129. Weiss JS. Current options for the topical treatment of acne vulgaris. *Pediatr Dermatol* 1997, 14: 480-7.
 130. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997, 37: 590-6.
 131. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49: S211.
 132. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997, 89: 615-21.
 133. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001, 203: 38-45.
 134. Lord JM, Flight IH, Norman RJ, et al. Metformin in PCOS. Systematic review and metanalysis. *BMJ* 2003, 327: 951-7.
 135. Kashyap et al. Insulin sensitizing agents as primary therapy for patients with PCOS. *Hum Reprod*. 2004, 19: 2474-83.
 136. Blue Light (Clearlight) for Acne Vulgaris. *Med Lett Drugs Ther* 2003, 45: 50.
 137. Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, et al. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci* 2002, 30: 129-36.
 138. Seaton ED, Charakida A, Mousher PE, et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 362: 1347-52.
 139. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47: 377-83.
 140. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41: 717-23.
 141. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 578-84.
 142. Olsen EA. My hair is thinning on the top of my head. What treatments are available for hair loss in women? *Health News* 2002, 8: 12.
 143. Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998, 16: 341-7.
 144. Norman RJ, Davies MJ, Moran L, et al. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13: 251-7.
 145. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with poly-cystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4068-74.
 146. Clark AM, Thornley B, Galletley C, Norman RJ, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998, 13: 1502-5.
 147. Kerin JF, Liu JH, Yen SS, et al. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61: 265-71.
 148. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993, 59: 532-8.
 149. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS, et al. Sensitisation of pituitary cells to luteinising hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro. *Nature* 1978, 273: 57-62.
 150. Eden JA, Place J, Carter GD, et al. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstet Gynecol* 1989, 73: 187-92.
 151. Dehbashi S, Parsanezh ME, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet* 2003, 80: 49-55.
 152. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine-Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2003, 80: 1302-11.
 153. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff, et al. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978, 51: 265-72.
 154. Gysler M, March CM, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982, 37: 161-9.

155. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. ACOG practice bulletin #34. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2002.
156. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005, 20: 2043-9.
157. Kocak M, Caliskan E C, Haberal A, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002, 77: 101-8.
158. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001, 75: 310-7.
159. George SS, George K, Irwin C, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003, 18: 299-307.
160. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4068-74.
161. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women?. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191: 1580-6.
162. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network Clomiphene,metformin,or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007, 356: 551-66.
163. Neveu N, Granger L, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate,metformin,or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007, 87: 113-20.
164. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990, 54: 195-202.
165. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3821-9.
166. Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, et al. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984, 16: 143-9.
167. Gill S, Taylor AE, Martin KA, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2428-34.
168. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, 36: 105-11.
169. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ, et al. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1470-6.
170. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 812-7.
171. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2767-72.
172. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001, 50: 1457-62.
173. Freemark M, Bursey D, et al. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001, 107: E55.
174. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4593-9.
175. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 729-36.
176. Panidis et al. Obesity,weight loss and the polycystic ovary syndrome: effect of treatmetnt with dietand orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* 2007.
177. Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D, et al. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine on metabolic and hormonal features in overweight and obese women with PCOS. *Int J Obes(Lond)* 2007.
178. Escobar-Morreale HF, Botella-Carrero JJ, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6364-9.
179. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 139-45.
180. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, et al. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 51: 231-7.
181. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 569-75.
182. Diamanti-Kandarakis E, et al. Effect of metformin ad-

- ministration on plasma advanced glycation end product levels in women with PCOS. Metabolism 2007, 56: 129-34.
183. Diamanti-Kandarakis E, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in PCOS and the beneficial effect of metformin. Hum Reproduction 2006, 21: 1426-31.
184. Shahin Y, et al. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non obese women with PCOS. Clinical Endocrinology. 2007, 67: 904-8.
185. Position Statement: Glucose Intolerance in PCOS-A position statement of the Androgen Excess Society. JCEM 2007, 92: 4546-56.

Αλληλογραφία:

Σ. Καρράς
Βενιζέλου 34β – Πυλαία
555 35 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

S. Karras
34b Venizelou Str. Pilea
555 35 Thessaloniki
Greece

Μοριακή βάση της άνοιας τύπου Alzheimer

Ελένη Κολιγιάννη, Μαρία Τράπαλη

Ιατρικά Εργαστήρια, ΑΤΕΙ, Αθήνα

Περιληψη. Η νόσος Alzheimer αποτελεί μία εκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία αργά και προσδευτικά καταστρέφει τα εγκεφαλικά κύτταρα. Ως χαρακτηριστικό έχει την ύπαρξη γεροντικών πλακών που αποτελούνται από εξωκυτταρικές εναποθέσεις της πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς και νευροϊνδιακών τολυπίων που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη τ-πρωτεΐνη. Τα γονίδια της πρόδρομης αμυλοειδικής πρωτεΐνης (amyloid precursor protein -APP) στο χρωμόσωμα 21, της πρεσενιλίνης 1 (presenilin 1 -PS1) στο χρωμόσωμα 14 και της πρεσενιλίνης 2 (presenilin 2 -PS2) στο χρωμόσωμα 1, έχουν συσχε-

τισθεί με την πρώιμη έναρξη της νόσου αυτής σε ηλικίες μικρότερες των 60 ετών, μεταλλάξεις των οποίων είναι ικανές να προκαλέσουν τη νόσο. Επίσης το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E με τις διάφορες ισομορφές του ε2, ε3 και ε4 έχει συνδεθεί με την οφιμη έκφραση της νόσου για ηλικίες μεταξύ 60-80 ετών. Όσον αφορά στη θεραπεία της νόσου, ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει κάποια αγωγή που να σταματά πλήρως την εξέλιξή της. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου πραγματοποιείται κυρίως με τη χορήγηση ειδικών σκευασμάτων-φαρμάκων τα οποία καθυστερούν την εξέλιξή της.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 266-272.

Η πιο συχνή μορφή άνοιας είναι η άνοια τύπου Alzheimer. Το 1906 ο Dr. Alois Alzheimer την περιγράψει για πρώτη φορά και προς τιμήν του δόθηκε το όνομά του στην ασθένεια αυτή^{1,2}.

Είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (K.N.Σ). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία νευροϊνδιακών αλλοιώσεων και πλακών. Παρατηρείται δηλαδή η ύπαρξη των γεροντικών πλακών (neuritic plaques) οι οποίες είναι εξωκυτταρικές εναποθέσεις της αμυλοειδικής β πρωτεΐνης με τη μορφή πυκνών δεσμών ινιδίων και των νευροϊνδιακών τολυπίων (neurofibrillary tangles), τα οποία είναι κυτταροπλασματικές εναποθέσεις ζευγαρωμένων ελικοειδών ινιδίων, με υπερφωσφορυλιωμένη τ-πρωτεΐνη. Η νόσος ακόμη χαρακτηρίζεται από απώλεια νευρώνων στον ιππόκαμπο και στο φλοιό³.

Τέσσερα γονίδια έχουν συσχετιστεί με την νόσο αυτή. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της προδόρομης αμυλοειδικής πρωτεΐνης (amyloid precursor protein -APP) στο χρωμόσωμα 21, της πρεσενιλί-

νης 1 (presenilin 1 -PS1) στο χρωμόσωμα 14, της πρεσενιλίνης 2 (presenilin 2 -PS2) στο χρωμόσωμα 1 και της πρωτεΐνης τ στο χρωμόσωμα 17⁴⁻⁶.

Τα γονίδια της πρεσενιλίνης 1, της πρεσενιλίνης 2 και της προδόρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς επάγουν την κληρονομική μορφή της νόσου σε ηλικίες μικρότερες των 60 χρόνων. Η κληρονόμηση ενός ή δύο αλληλόμορφων γονιδίων ε4 της απολιποπρωτεΐνης E προδιαθέτουν την νόσο για ηλικίες μεταξύ 60-80 ετών.

Η APP είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I που διασπάται με πρωτεόλυση από τα ένζυμα β- και γ- εκκριτάση με αποτέλεσμα την παραγωγή της Aβ πρωτεΐνης. Οι πρεσενιλίνες είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες και αποτελούν το ενεργό κέντρο του συμπλόκου της γ-εκκριτάσης. Στο συμπλοκο αυτό συμμετέχουν επίσης οι πρωτεΐνες Aph-1, Pen-2 και Nicastrin⁷.

Ο κύριος στόχος λοιπόν της σύγχρονης έρευνας της νόσου Alzheimer κατευθύνεται στην κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας των γονιδίων

αυτών. Η ανάλυση όλων των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου μπορεί να αποτελέσει την μοριακή βάση αλλά και το θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της. Στόχος μελλοντικής έρευνας θα είναι η ανεύρεση προδιαθεσιακών γονιδίων ή ακόμη και μεταλλάξεων που θα εξηγούν την εμφάνιση της νόσου και όχι μόνο η κατανόηση των γονιδίων αυτών.

Στην συνέχεια παραθέτονται αναλυτικά οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην νόσο Alzheimer.

Η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP)²⁶

Οι μεταλλάξεις της APP επιδρούν στην παραγωγή της Αβ. Η ανάπτυξη της οικογενούς μορφής της νόσου Alzheimer οφείλεται στις μεταλλάξεις στα εξόντια 16 και 17 του γονιδίου της APP και οι οποίες προκαλούν την νόσο αυτή επειδή είτε προσδίδουν μία νέα ιδιότητα στην APP, ιδιότητα καταστρεπτική για τα κύτταρα που εμποδίζοντας την ανάπτυξη των νευριτών προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο (Gain of function hypothesis) είτε επειδή αυξάνουν την παραγωγή της Αβ με 40 αμινοξέα και εκκρίνεται και η Αβ με 42 αμινοξέα (Aβ1-42) (Amyloid cascade hypothesis)³.

Η APP είναι μία τύπου I διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 21. Η APP αλληλεπιδρά με την εξωκυτταρια ουσία ενώ σε καλλιέργειες νευριτών συμβάλλει στην ανάπτυξη των νευριτών. Αποτελείται από μία εξωκυτταρική, μία διαμεμβρανική και μία κυτταροπλασματική ακολουθία και από ένα εναλλακτικά ματισμένο εξόντιο⁸. Εξαιτίας του εναλλακτικού ματίσματος εμφανίζει πολλές ισομορφές. Μερικές από αυτές είναι: APP695, APP751 και APP770^{4,5}.

Οι ισομορφές APP751 και APP770 εκφράζονται κυρίως σε μη νευρικά κύτταρα. Η έκφρασή τους γίνεται σε ανθρώπινα αιμοπετάλια και αναστέλλουν την πρωτεάση της σερίνης X1a η οποία συμμετέχει στην πήξη του αιματος. Οι ισομορφές αυτές αποτελούνται από ένα επιπλέον εξόντιο. Η ισομορφή APP695 εκφράζεται κυρίως σε νευρώνες.

Η APP μεταβολίζεται με δύο τρόπους:

- α) Κατά τον μη αμυλοειδογενικό τρόπο που οδηγεί στην παραγωγή της πρωτεΐνης Αβ και
- β) Κατά τον αμυλοειδογενικό τρόπο που αποκλείει την παραγωγή της πρωτεΐνης Αβ.

Μη αμυλοειδογενικός μεταβολισμός της APP

Η πρωτεόλυση της APP γίνεται από το ένζυμο

α-εκκριτάση. Το αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση του μεγαλύτερου μέρους της εξωκυτταροπλασματικής περιοχής της APP (APPsa) και η παραγωγή ενός μεμβρανο-συνδεόμενου καρβοξυτελικού τμήματος (C 83) που θα αποτελέσει το υπόστρωμα της γ-εκκριτάσης. Η APPsa ρυθμίζει την ανάπτυξη των νευριτών και την επιβίωση των αναπτυσσόμενων νευρώνων του ιππόκαμπου. Στην συνέχεια η γ-εκκριτάση υδρολύει πεπτιδικούς δεσμούς και έτσι παράγεται το p3 πεπτιδίο που περιέχει μέρος της ακολουθίας της Αβ. Παράλληλα απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα η κυτταροπλασματική ακολουθία της APP (APP Intracellular Domain, AICD) που ρυθμίζει την μεταγραφή γονιδίων^{9,10}.

Αμυλοειδογενικός μεταβολισμός της APP

Η APP πρωτεολύεται από το ένζυμο β-εκκριτάση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της εξωκυτταροπλασματικής περιοχής APPsβ (η περιοχή APPsβ είναι μικρότερη από την APPsa περιοχή). Επίσης παράγεται ένα μεμβρανο-συνδεόμενο καρβοξυτελικό τμήμα C99 που στη συνέχεια θα αποτελέσει το υπόστρωμα της γ-εκκριτάσης, με αποτέλεσμα την παραγωγή της Αβ πρωτεΐνης με 39, 40, 42, 43 αμινοξέα και την απελευθέρωση της κυτταροπλασματικής ακολουθίας της APP (APP Intracellular Domain-AICD), που λειτουργεί σαν ενεργοποιητής της μεταγραφής γονιδίων. Το κυτταροπλασματικό αυτό τμήμα ξεκινά από το αμινοξύ βαλίνη^{9,10}.

Όσον αφορά στη χρωμοσωματική εντόπιση της γονιδιακής αλληλουχίας του APP, αυτή βρέθηκε στην περιοχή 21q11.2 - 21q22.2, στο μακρύ δηλαδή σκέλος του χρωμοσώματος 21 και γειτνιάζει με την περιοχή που είναι υπεύθυνη για το σύνδρομο Down. Πρόσφατα έχει απομονωθεί το ένζυμο που συνδέεται με το σύστημα της ουβικιτίνης, ονομάζεται E2-25K / Hip-2, και αποτελεί ενδιάμεσο της τοξικότητας του αμυλοειδούς. Η μετάλλαξη UBB+1 εντοπίζεται στον εγκέφαλο των αιθενών με τη νόσο και συνδέεται άμεσα με την παθογένεση της νόσου²⁴. Ανάλυση με τη χρήση c-DNA microarrays και χαρακτηρισμό 14160 γονιδίων επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι ο μηχανισμός της παθογένεσης της νόσου εντοπίζεται στη συσσώρευση του αμυλοειδούς²⁵.

Μια άλλη μετάλλαξη του APP, με αντικατάσταση της βαλίνης στη θέση 717 από φαινυλαλανίνη έχει επίσης εκφραστεί σε διαγονιδιακά ποντίκια⁴. Στα ζώα τα οποία είναι ετεροζυγα για το γο-

νίδιο αυτό, παρατηρείται νευροπάθεια τύπου Alzheimer, με αμέτρητες νευριτιδικές πλάκες, απώλεια συνάψεων ενώ το συνθετικό β-πεπτίδιο είναι τοξικό σε καλλιέργειες νευρώνων αφού διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών από τα μικρογλοιακά κύτταρα⁴.

Οι πρεσενιλίνες²⁹

Η πρεσενιλίνη 1 (presenilin 1, PS1) και η πρεσενιλίνη 2 (presenilin 2, PS2) αποτελούν το ενεργό κέντρο του πολυπρωτεΐνικου συμπλόκου της γ-εκκριτάσης. Παρουσιάζουν ομολογία 67% στην αλληλουχία των αμινοξέων. Η PS1 έχει οκτώ διαμεμβρανικές περιοχές, με το αμινοτελικό, το καρβοξυτελικό άκρο και το υδρόφιλο τμήμα προσανατολισμένα στο κυτταρόπλασμα. Τόσο η PS1 όσο και η PS2 εκφράζονται σε νευρώνες και εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στο σύστημα Golgi και στην κυτταρική μεμβράνη. Φαίνεται επίσης να συμμετέχουν στην επεξεργασία και τη μεταφορά των πρωτεΐνων μέσα στα κύτταρα. Η PS1 φωσφορυλιώνεται σε κατάλοιπα σερίνης, σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Η πρεσενιλίνη 1 φέρεται να ενεργοποιεί την γ-σεκρετάση, ίσως να είναι ταυτόσημη με την γ-σεκρετάση και γι' αυτό τον λόγο αποτελεί θεραπευτικό στόχο για την νόσο Alzheimer⁶.

Περισσότερες από 75 μεταλλάξεις παρερμηνεύσιμες είναι γνωστές σήμερα στην PS1 και 3 μεταλλάξεις στην PS2 που συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer σε ηλικίες μικρότερες των 50 χρόνων. Το πλάσμα αίματος που φέρει μεταλλάξεις στις πρεσενιλίνες περιέχει την Aβ πρωτεΐνη με 42 αμινοξέα σε αυξημένες ποσότητες. Οι μεταλλάξεις στις πρεσενιλίνες επηρεάζουν την νευρωνική φυσιολογία και πιο συγκεκριμένα οι μεταλλάξεις N135S που προκύπτει από την αντικατάσταση του ασπαραγινικού με σερίνη, E318G και G394V στην PS1 αναστέλλουν την ανάπτυξη των νευριτών^{27,28}.

Από πρόσφατα στοιχεία φαίνεται ότι κύτταρα από ασθενείς με κάποια βλάβη στο γονίδιο της πρεσενιλίνης-1 παράγουν τεράστια ποσά β-πεπτίδιου. Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη L235P (αντικατάσταση της λευκίνης με προλίνη στη θέση 235) στο γονίδιο της PS1 ευθύνεται για την πρώιμη εμφάνιση της νόσου και σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή β-αμινοειδούς 42. Οι πρεσενιλίνες φαίνεται δηλαδή ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού της APP⁴.

Η απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE)^{29,30}

Η απολιποπρωτεΐνη Ε είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 299 αμινοξέα, με μοριακό βάρος 34 kDa. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπιδίων και σχετίζεται με την υπερλιπιδαιμία τύπου III και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συνδεόμενη με συγκεκριμένους υποδοχείς της επιφάνειας των λεμφοκυττάρων τροποποιεί την ανοσολογική απάντηση. Εισέρχεται στους νευρώνες και δεσμεύει την πρωτεΐνη τ που υπάρχει στα μικροσωληνάρια (το κυριότερο συστατικό των νευροϊνδιακών δικτύων). Η ApoE συντίθεται στον εγκέφαλο και απεκρίνεται κυρίως από τα νευρογλοιακά κύτταρα και πιο ειδικά από τα αστροκύτταρα. Επηρεάζει την επιβίωση των νευρώνων και παρεμβαίνει σε διαδικασίες οξειδωτικού στρεσ, συνδέεται με την Aβ που μεταφέρεται από τα αστροκύτταρα στην επιφάνεια των νευρώνων.

Η χρησιμότητα του γονότυπου της ApoE στην πρώιμη διάγνωση είναι πολύ σημαντική γιατί αυξάνει τη διαγνωστική βεβαιότητα. Η θετική προγνωστική του αξία υπολογίστηκε στο 100%^{4,11}.

Υπάρχουν τρεις κύριες ισομορφές της ApoE η ε2, η ε3 και η ε4 οι οποίες προέρχονται από διαφορετικά αλλήλια ε2, ε3 και ε4 αντίστοιχα που κωδικοποιούνται σε μία κοινή θέση στο χρωμόσωμα 19. Η πιο κοινή είναι η ε3, στη συνέχεια η ε4 και έπειτα η ε2. Στον ελληνικό πληθυσμό η συχνότητα γονοτύπων της ApoE είναι η εξής: ApoE3 88.2%, ApoE4 6.5% και ApoE2 5.3%. Η παρουσία ενός ApoE2 και ενός ApoE3 παρατηρείται στο 11% του πληθυσμού, οι μισοί από τους οποίους θα πάθουν άνοια αν ζήσουν πάνω από 95 χρόνια. Οι μισοί περίπου που φέρουν το γονίδιο ApoE3 θα εκδηλώσουν άνοια μετά τα 85 τους χρόνια. Ένα στα εξί άτομα φέρουν το γονίδιο ApoE2¹².

Η ApoE4, μεσολαβεί στην σύνδεση των λιποπρωτεΐνων με τον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας της λιποπρωτεΐνης (LDL- low density lipoprotein) και με την πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον υποδοχέα LRP (receptor related protein). Η ApoE4 συντίθεται στα αστροκύτταρα και στα μακροφάγα και εκκρίνεται από αυτά. Πιστεύεται ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην κινητοποίηση των λιπιδίων κατά τη φυσιολογική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος⁴.

Γενετικές μελέτες έδειξαν ότι το αλληλόμορφο ε4 εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (σχεδόν στο 50% των ασθενών αυτών σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ε-

τών) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ακόμη στο ε4 αλλήλιο αποδίδεται ο μεγαλύτερος κίνδυνος της πρόωρης έναρξης τόσο της οικογενούς όσο και της σποραδικής μορφής της νόσου Alzheimer. Υπάρχουν ακόμη δεδομένα ότι με την ύπαρξη ενός ή δύο αλληλόμορφων της ε2 ελαττώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ενώ η έναρξη της είναι βραδύτερη¹³.

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι άνθρωποι που είναι ομοιοψυγότες για το αλλήλιο ε4 μπορεί να εμφανίζουν την ασθένεια και άνθρωποι που εμφανίζουν την νόσο να μην έχουν κανένα αλληλόμορφο ε4. Άτομα που φέρουν το γονίδιο AroE4 κινδυνεύουν 4,5 φορές περισσότερο να προσβληθούν από την νόσο αυτή, σε σύγκριση με άτομα που δεν φέρουν το παθολογικό αυτό γονίδιο.

Ασθενείς με νόσο Alzheimer που είναι ομοιοψυγοί στο ε4 αλλήλιο έχουν πιο πυκνές γεροντικές πλάκες απ' ότι ασθενείς που είναι ομοιοψυγοί για το ε3 αλλήλιο. Η AroE4 δεσμεύει πιο εύκολα το β-πεπτίδιο από ότι η AroE3. Τέλος η AroE3 δεσμεύει σε μεγαλύτερο βαθμό την πρωτεΐνη τ από ότι η AroE4.

Πολυμορφισμοί στις θέσεις -491, -427, -219 στη θέση εκκίνησης του γονιδίου της apoE παρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου ανεξάρτητα από την επίδραση των ε2, ε3, ε4 αλληλόμορφων γονιδίων στο εξόνιο 4³¹.

Ανάλυση με SNP του γονιδίου της AroE έχει συσχετίσει τον πολυμορφισμό 462C/G με την εμφάνιση σποραδικότητας της νόσου στον πληθυσμό³².

Επίσης, κατά τη μελέτη τριών πολυμορφισμών στο γονίδιο BACE 1 (ένζυμο που διασπά στη β-θέση την APP πρωτεΐνη του αμυλοειδούς), ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο ACHE (ακετυλοχολινεστεράση) και δύο παραλλαγών που βρέθηκαν στα γονίδια TPA και PAI-1 (ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αντίστοιχα) βρέθηκε αυξημένη συσχέτιση του γονότυπου 5GG στο BACE 1 εξόνιο και του AroE4 αλληλόμορφου, όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου³³. Κατά τη διάρκεια μελετών συσχέτισης πολυμορφισμών του γονιδίου της μυελοπεριεδάσης (MPO) με πολυμορφισμούς στην AroE, έχει βρεθεί ότι ο γονότυπος MPO G-463A συνδυάζεται επίσης με την εμφάνιση της νόσου³⁴.

Ο αυξημένος κίνδυνος νόσησης σε ομοιοψυγές με AroE4 αποκτά μεγάλη σημασία για τη μοριακή μελέτη της νόσου του Alzheimer, γιατί εκτός

από τις μορφές με όψιμη έναρξη, φαίνεται να παρατηρείται και στις μορφές με πρόωρη έναρξη, αλλά και στις σποραδικές. Η αναλογία πιθανοτήτων της μεταφοράς τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου γονιδίου ε4 στους ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι 2,7 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες³².

Μοριακές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες, υποστηρίζουν την παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer. Αυτό στηρίζεται στην παρουσία ενεργοποιημένων πρωτεΐνων που συμμετέχουν σε διάφορες ανοσολογικές αντιδράσεις όπως είναι οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, οι αναστολείς των πρωτεασών (α2 μακροσφαιρίνη), και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL1a, IL1b, IL6, TNF). Επίσης η κυκλοοξγενάση 2 (COX-2, cyclo-oxygenase-2) εντοπίζεται ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο ασθενών με νόσο Alzheimer και της οποίας η παραγωγή ενεργοποιείται από το 42 αμινοξύ του β- αμυλοειδούς. Η κυκλοοξγενάση 2 είναι υπεύθυνη για την σύνθεση των προσταγλανδινών της φλεγμονής.

Πρόσφατα εντοπίστηκε μία μετάλλαξη του γονιδίου της α2 μακροσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 12 (πιο συγκεκριμένα η μετάλλαξη αυτή προκαλεί ένα έλλειμμα τεσσάρων νουκλεοτιδίων στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων του μορίου, στο εξόνιο 18), που πιθανόν εμπλέκεται με την απομάκρυνση του β- αμυλοειδούς από την συναπτική σχισμή. Στον ελληνικό πληθυσμό και σε μελέτη που έγινε σε 150 άτομα έδειξε ότι η μετάλλαξη της α2 μακροσφαιρίνης στο εξόνιο 18 εμφανίζεται σε ποσοστό 31% στον ελληνικό πληθυσμό των ηλικιωμένων¹⁴.

Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης και ο ρόλος τους στην νόσο

Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης ανήκουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) τους μουσκαρινικούς και β) τους νικοτινικούς (nAChRs). Οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία της νόσου¹⁵.

Μείωσή τους εμφανίζεται κυρίως στον ιππόκαμπο και στον νεοφλοιό, περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες σχετίζονται με τις νοητικές λειτουργίες, με τη μνήμη και συνεπώς έχουν μεγάλη συσχέτιση με τα συμπτώματα της νόσου Alzheimer. Αναστολή των νικοτινικών υποδοχέων δημιουργεί έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, ενώ διέγερση τους οδηγεί σε βελτίωση των λειτουργιών αυτών όπως μνήμης, μάθησης, μείωσης διαταραχών συναισθημάτων και συμπεριφοράς, καθώς και νευ-

ροτροφικών αποτελεσμάτων. Αντίθετα, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς δε φαίνεται να προσβληθεί και δεν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη νόσο Alzheimer.

Θεραπεία της νόσου

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η δυνατότητα φαρμακευτικής παρέμβασης. Άλλα ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει κάποια αγωγή που να προλαμβάνει ή να σταματά πλήρως την εξέλιξη της νόσου.

Δεν έχει βρεθεί δηλαδή κάποιο φάρμακο που να δρα και να θεραπεύει αποτελεσματικά και ριζικά τη νόσο Alzheimer. Ωστόσο, πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί ειδικά σκευάσματα με τα οποία μπορούμε να βελτιώσουμε τα συμπτώματα της νόσου και να καθυστερήσουμε την επιδείνωσή της. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι όσο πιο νωρίς ξεκινήσει ο ασθενής την θεραπεία τόσο μεγαλύτερο θα είναι το θεραπευτικό όφελος. Είναι διαπιστωμένο ότι ασθενείς σε θεραπεία παρουσιάζουν πολύ βραδύτερη επιδείνωση σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν καθόλου^{2,16,21}.

Έχουν παρασκευαστεί λοιπόν συγκεκριμένα φάρμακα που να μπορούν να αναστέλουν το ένζυμο που αποκινδούει την ακετυλοχολίνη. Τα φάρμακα αυτά που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης, είναι τα εξής:

– **Η Τακρίνη**, κυκλοφόρησε το 1993 στις ΗΠΑ και το 1996 στην Ελλάδα. Αποτελεί έναν παρασυμπαθομιμητικό αναστολέα της χολινεστεράσης. Είναι από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για την θεραπεία της νόσου Alzheimer και κυκλοφόρησε με την εμπορική ονομασία Cognex¹⁷.

– **Η Δονεπεξίλη** (με την εμπορική ονομασία Aricept), κυκλοφόρησε το 1997 στις ΗΠΑ και το 1998 στην Ελλάδα. Είναι σημαντική η θεραπευτική της χρήση στην θεραπεία της νόσου Alzheimer, αφού δρα ως αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, εκλεκτικός για την AChE. Δρα εκλεκτικά στον εγκέφαλο παρά στην περιφέρεια και αναστέλλει και τις δύο ισομορφές της ακετυλοχολινεστεράσης.

– **Η Ριβαστιγμίνη** (με την εμπορική ονομασία Exelon), κυκλοφόρησε το 1999 στην Ελλάδα και το 2000 στις ΗΠΑ. Το 2007 κυκλοφόρησε στην αγορά το Exelon patch (αυτοκόλλητο). Αποτελεί έναν αργό αναστρέψιμο αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και της βουτυροχολινεστεράσης (BuChE). Έχει βρεθεί ότι η ριβαστιγμίνη αναστέλ-

λει τη δραστηριότητα των ενζύμων αυτών στο ENY¹⁸. Η ριβαστιγμίνη εκλεκτικά αναστέλλει την G1 ισομορφή που βρίσκεται στον φλοιό και στον ιππόκαμπο και είναι οι πρώτες περιοχές που προσβάλλονται από τη νόσο Alzheimer.

– **Η Γκαλανταμίνη** (με την εμπορική ονομασία Reminyl), κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το 2000 και στην ελληνική αγορά το 2001. Η γκαλανταμίνη εκτός από ότι αποτελεί αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης, είναι και συγχρόνως θετικός αλλοστεροικός τροποποιητής των υποτύπων a7 και a4β2 των νικοτινικών υποδοχέων.

– **Η μεμαντίνη**, ένας γλουταμινεργικός ανταγωνιστής (με την εμπορική ονομασία Ebixa) και το οποίο κυκλοφόρησε το 2002 στην Ευρώπη και το 2003 στην Ελλάδα. Αποτελεί μία νέα θεραπευτική προσέγγιση στην θεραπεία της νόσου Alzheimer, η οποία αποκαθιστά την γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση και αποτρέπει τις παθολογικές καταστάσεις που επιφέρουν τα αυξημένα επίπεδα του γλουταμινικού οξεώς στην συναπτική σχισμή. Αποτελεί δηλαδή ένα γλουταμινεργικό ανταγωνιστή (ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων).

Ακόμη, πολλοί γιατροί σήμερα χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό αναστολέων για καλύτερα αποτελέσματα. Έτσι χορηγούνται μαζί δονεπεξίλη και μεμαντίνη. Τα αποτελέσματα αυτής της συγχρήγησης είναι πολύ καλύτερα απ' ότι αν χορηγούνταν κάθε φάρμακο χωριστά μόνο του¹⁹.

Εκτός από τα παραπάνω φάρμακα που αναφέρθηκαν υπάρχει ένας άλλος αριθμός φαρμάκων που μπορούν να ανακουφίσουν κύρια συμπτώματα όπως είναι η ταραχή, οι ψευδαισθήσεις, η σύγχυση, η ούπνια. Τα φάρμακα αυτά ανήκουν στην κατηγορία των καταθλιπτικών, αγχολυτικών και κατασταλτικών για την ανησυχία και την κατάθλιψη. Έχουν δράση μόνο σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών και πρέπει να λαμβάνονται όταν παρουσιάζεται πραγματικά μεγάλη ανάγκη και για σύντομο χρονικό διάστημα (γιατί προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα).

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι αποδειγμένη καθώς αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου και διατηρούν τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών σε ικανοποιητικά επίπεδα για αρκετό χρονικό διάστημα. Έρευνες που έχουν γίνει μας δείχνουν ωστόσο ότι η χρογήση των φαρμάκων

δεν αποτελεί την μόνη θεραπευτική αγωγή. Ένα νέο “όπλο” για την αντιμετώπιση της νόσου είναι η άσκηση των νοητικών λειτουργιών. Σε καμία περίπτωση η φαρμακευτική αγωγή δεν καταργείται αλλά ο συνδυασμός φαρμάκων, προγραμμάτων νοητικής ενδυνάμωσης και εργοθεραπευτικής παρέμβασης, έχουν θεαματικά αποτελέσματα.

Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις για την πλαστικότητα του εγκεφάλου η συστηματική πνευματική άσκηση συμβάλλει στην δημιουργία νέων συνδέσεων μεταξύ των εγκεφαλικών νευρώνων. Παράλληλα βοηθά τον εγκέφαλο να βρει νέους τρόπους για να εκτελέσει διάφορες διεργασίες που ελέγχονται από περιοχές του εγκεφάλου που έχει υποστεί εκφύλιση².

Τέλος κλείνοντας αναφέρουμε ότι η νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική και εκφυλιστική νόσος που απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία^{1,2,20, 21,23}.

ABSTRACT

Koligianni E, Trapali M. Molecular basis of Alzheimer disease. Hell Iatr 2008, 74: 266-272.

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia, afflicting 24 million people worldwide. It is a degenerative and terminal disease which occurs in people over 65 years old, although a less-prevalent, early-onset, form also exists. The disease can begin many years before it is eventually diagnosed. In early stages, short-term memory loss is the most common symptom. Alzheimer's disease is characterised from fibrillar amyloid proteins that are deposited inside neurons as neurofibrillary tangles and extracellularly as amyloid plaque cores. Genes of amyloid precursor protein (APP) in chromosome 21, presenilin 1 (PS1) in chromosome 14 and presenilin 2 (PS2) in chromosome 1 are linked to the early-onset form of the disease. Also, genes of apolipoprotein E correlate with the late-onset form. No treatment can stop Alzheimer's disease. However, in the early and middle stages of the disease, certain drugs (Aricept, Exelon, Reminyl) may help prevent some symptoms from becoming worse, for a limited time.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www.novartis.gr/>
2. <http://www.alzheimerathens.gr/>
3. Huse J, Doms R. Closing in on the amyloid cascade: Recent insights into the cell biology of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 2000, 22: 81-98.
4. Μουτσόπουλος X. Παθολογική Φυσιολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 2000.
5. Hardy J. New insights into the genetics of Alzheimer's disease. Ann Med 1996, 28: 255-8.
6. Sherrington R, Rogoav E, Liang Y, et al. Cloning of gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995, 375: 754-60.
7. De Strooper B, Aph-1, Pen-2 and Nicotin with Presenilin generate an active gamma-secretase complex. Neuron 2003, 38: 9-12.
8. Τσολάκη M, Καζής A. Ιατρική και κοινωνική πρόβλημα. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2005.
9. Fortini M. Gamma-secretase mediated proteolysis in cell surface receptor signaling. Nat Rev Mol Cell Biol 2002, 3: 673-84.
10. Numan J, Small D. Proteolytic processing of amyloid-beta protein precursor of Alzheimer's disease. Essays Biochem 2002, 38: 37-49.
11. Strittmatter W, Roses A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 1996, 19: 53-7.
12. Mahley R, Nathan B, Pitas R. Apolipoprotein E-structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease. Ann N.Y Acad Sci 1996, 777: 139-45.
13. Corder E, Saunders A, Risch N, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet 1994, 7: 180-4.
14. Blacker D, Wilcox M, Laird N. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet 1998, 19: 357-60.
15. Dani J. Overview of nicotinic receptors and their roles in the CNS. Biol Psychiatry 2001, 393: 31-8.
16. Νίμερ ΦΑ, Καζής A. Η λειτουργική νευροατομική της μνήμης και η συμβολή της πυρηνικής Ιατρικής. Ελλ Πνυ Ιατρο 2000, 3: 7-11.
17. Τσόχας K. Επίτομη Κλινική Φαρμακολογία. 1996, 2: 110-1.
18. <http://www.en.wikipedia.org/>
19. Tariot P, Farlow M, Grossberg H, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe AD already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004, 291: 317-24.
20. Βούλγαρη A. Alzheimer και άλλοι τύποι άνοιας. Αθήνα: Χρυσή πέννα, 2003.
21. Μούγιας A. Οδηγός για την νόσο Alzheimer και τις άλλες μορφές άνοιας. Αθήνα: Mendor, 2003.
22. <http://www.medlook.gr/>
23. <http://www.stress.gr/>
24. Song S, Kim S, Hong D, et al. Essential role of E2-25K/Hip-2 in mediating amyloid-beta neurotoxicity. Mol Cell 2003, 12: 553-63.
25. Wang G, Zhang Y, Chen B, Cheng J. Preliminary studies on Alzheimer disease using c DNA microarrays. Mech Ageing Dev 2003, 124: 115-24.
26. Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D. Pathogenesis of Alzheimer disease: molecular and cellular mechanisms. Rev Med Liege 2007, 62: 209-16.

27. Rudzinski L, Fletcher R, Dickson D, et al. Early onset familial Alzheimer disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in PSEN1. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008, epub ahead of print.
28. Batelli S, Albani D, Prato F, et al. Early-onset Alzheimer disease in an Italian family with presenilin-1 double mutation E318G and G394V. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008, 22(2): 184-7.
29. Seretti A, Olgati P, De Ronchi C. Genetics of Alzheimer disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimers Dis* 2007, 12: 73-92.
30. Waring S, Rosenberg R. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008, 65: 329-34.
31. Yang J, Feng G, Zhang J, et al. Apolipoprotein E- 491 promoter polymorphism is an independent risk factor for Alzheimer disease in the Chinese population. *Neurosci Lett* 2003, 350: 25-8.
32. Stozicka Z, Zilka N, Novak M. Risk and protective factors for sporadic Alzheimer disease. *Acta Virol* 2007, 51: 205-22.
33. Clarimon J, Bertranpetti J, Calafell F, et al. Association study between Alzheimer disease and genes involved in Abeta biosynthesis, aggregation and degradation, suggestive results with BACE 1. *J Neurol* 2003, 250: 956-61.
34. Leininger B, Hoy A, Herberth B, et al. Myeloperoxidase G-463A polymorphism and Alzheimer disease in the ApoEurope study. *Neurosci Lett* 2003, 349: 95-8.

Αλληλογραφία:

Μ. Τραπαλή
Δαβάκη 14-16
Ν. Ιονία
142 34 Αθήνα

Corresponding Author:

M. Trapali
14-16, Davaki Str.
N. Ionia
142 34 Athens
Greece

Θεραπευτική κολύμβηση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις

Δήμητρα Μαμελετζή, Ευαγγελία Κουϊδή

Εργαστήριο Αθλητιατρικής, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού,
ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η συστηματική άσκηση διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνιες παθήσεις, καθώς συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής τους. Η κολύμβηση συχνά προτείνεται στα προγράμματα γύμνασης σε καρδιαγγειακές παθήσεις, στο σακχαρώδη διαβήτη, στις αρθρίτιδες κ.ά. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται ο ρόλος της κολύμβησης στη θεραπευτική προσέγγιση των χρόνιων παθήσεων, καθώς και οι προτεινόμενοι χαρακτήρες της άσκησης, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε πάθησης, ώστε αυτή να είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Ο πλήρης ιατρικός έλεγχος της υγείας των ασθενών και η κατανόηση και αξιοποίηση των ιδιοτήτων του νερού, όπως η άνωση, η αντίσταση, η υδρο-

στατική πίεση και η θερμοκρασία, βοηθούν σημαντικά προς το σκοπό αυτό. Από τις μέχρι τώρα μελέτες διαπιστώνεται ότι η ένταξη της θεραπευτικής κολύμβησης σε ένα γενικότερο πρόγραμμα αποκατάστασης ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και αρτηριακή υπέρταση, καθώς και σακχαρώδη διαβήτη και αρθρίτιδες, μπορεί να επιφέρει πολλά φυσιολογικά, ψυχολογικά και κοινωνικά οφέλη σε μακροπρόθεσμη βάση. Ωστόσο, συστήνεται να δοθεί η απαραίτητη προσοχή στα χαρακτηριστικά του προγράμματος και στις οξείες φυσιολογικές αντιδράσεις που προκαλεί η βύθιση του σώματος στο νερό.

Ελλην Iatpr 2008, 74: 273-285.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τεχνολογική εξέλιξη που χαρακτηρίζει την εποχή μας δε συνοδεύεται και από μείωση της εμφάνισης των χρόνιων παθήσεων. Αντίθετα, σήμερα παρατηρείται μια ιδιαίτερα αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων νοσημάτων, κυρίως στις δυτικές κοινωνίες. Οι χρόνιες παθήσεις συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και αναπτυγμένες (πρόωρης συνταξιοδότησης) και επομένως μειώνουν το επίπεδο της ποιότητας ζωής, συχνά και κατά την παραγωγική ηλικία¹. Η συστηματική άσκηση αποτελεί το κύριο συστατικό των προγραμμάτων αποκατάστασης των ασθενών με χρόνιες παθήσεις, καθώς συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, στην ψυχο-

λογική υποστήριξη και στην κοινωνική επανένταξή τους². Ειδικότερα, οι ευνοϊκές επιδράσεις της άσκησης αφορούν στη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας και της ικανότητας παραγωγής έργου, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) ηρεμίας και της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς, την αύξηση της άλιτης μάζας σώματος, μικής δύναμης και της αντοχής, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης και γενικά τη βελτίωση της ποιότητας ζωής³⁻⁶. Όσον αφορά στις ανατομικές και λειτουργικές προσαρμογές του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, η συστηματική άσκηση οδηγεί σε βελτίωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της καρ-

διάς και της λειτουργίας του ενδοθηλίου, σε μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, σε δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας στα στεφανιαία αγγεία, σε αύξηση της λειτουργικής ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων, σε μείωση της τριχο-κυψελιδικής διαφοράς Ο₂, σε βελτίωση της διαχυτικής ικανότητας των αερίων, καθώς και σε βελτίωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών⁷⁻¹⁰.

Τα αποτελέσματα των προγραμμάτων γύμνασης σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις εξαρτώνται από τους χαρακτήρες της άσκησης, την οργάνωση και τους στόχους της, καθώς και το βαθμό συμμετοχής των ασθενών^{11,12}. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμετοχή των ασθενών, ώστε η γύμναση να γίνει «διά βίου» μέλημα, είναι πολλαπλοί, όπως τα δημιογραφικά χαρακτηριστικά, τα συνοδά προβλήματα υγείας, το κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο η εκπαίδευση και ενημέρωση, η διατήρηση του ενδιαφέροντος, τα αντιλαμβανόμενα οφέλη, η ικανότητα εκτέλεσης του προγράμματος, καθώς και η υποστήριξη από το περιβάλλον και η προσβασιμότητα των αθλητικών χώρων¹³⁻¹⁵. Τα περισσότερα προγράμματα «θεραπευτικής» γύμνασης περιλαμβάνουν ασκήσεις με αερόβιο χαρακτήρα και σε μικρότερο ποσοστό ασκήσεις ενδυνάμωσης συνήθως σε οργανωμένα κέντρα αποκατάστασης.

Η θεραπευτική κολύμβηση συνιστάται στα προγράμματα γύμνασης που απευθύνονται σε άτομα με χρόνιες παθήσεις, τόσο σε πισίνα όσο και στη θάλασσα. Από τους αρχαίους χρόνους ο Ασκληπιός, ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός υποστήριζαν την υδροθεραπεία με τη χρήση των ιαματικών νερών για τη θεραπεία οξειών ή χρόνιων παθήσεων¹⁶. Σε αντίθεση με την άσκηση σε ξηρό περιβάλλον, κατά την άσκηση στο νερό, η επιβάρυνση στις αρθρώσεις είναι μειωμένη, λόγω της άνωσης, μειώνεται η πίεση των μεσοσπονδύλιων δίσκων και χαλαρώνουν οι μύες της ράχης, διεγείρεται η λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος και αυξάνεται η επιδερμική κυκλοφορία του αίματος^{17,18}. Οι Levy και συν.¹⁹ βρήκαν ότι η συχνότητα κακώσεων στους κολυμβητές είναι σημαντικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη σε ασκούμενους με τρέξιμο ή ποδηλασία.

Η κατανόηση και αξιοποίηση των ιδιοτήτων του νερού, όπως η άνωση, η αντίσταση, η υδροστατική πίεση και η θερμοκρασία, κρίνονται αναγκαία πριν από τον προγραμματισμό συνεδριών θεραπευτικής κολύμβησης²⁰⁻²². Λόγω της βύθισης του σώματος στο νερό και της πρηνούς θέσης, οι φυσιολογικές αντιδράσεις του οργανισμού επηρε-

άζονται από την υδροστατική πίεση, τη βύθιση του προσώπου και την υψηλή θερμική αγωγιμότητα του νερού²³. Κατά τη βύθιση του σώματος στο νερό και λόγω της υδροστατικής πίεσης, αυξάνονται η διούρηση, η φλεβική επιστροφή αίματος, ο κεντρικός αγγειακός όγκος και ο όγκος παλμού κατά 30%, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή παροχή, ενώ μειώνονται οι συνολικές περιφερικές αντιστάσεις και ο φλεβικός τόνος^{24,25}. Επίσης, με την επίδραση της άνωσης, αυξάνονται η καρδιακή παροχή, ο θωρακικός όγκος αίματος και η κεντρική φλεβική πίεση, ενώ μειώνεται η ΚΣ²⁵⁻²⁷. Ωστόσο, οι μεταβολές της θερμοκρασίας του νερού οδηγούν σε αντίστοιχες μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος, της ΚΣ, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης^{23,28}.

Ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η μεγάλη θερμιδική απώλεια, το αίσθημα δύσπνοιας στους αρχάριους και η βραδυκαρδία σε νερό με θερμοκρασία κάτω των 25°C αντισταθμίζονται από τα σημαντικά οφέλη που προσφέρει μακροπρόθεσμα η θεραπευτική κολύμβηση²⁹. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης στο νερό οδηγεί σε βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής επάρκειας, αύξηση της μυϊκής δύναμης και της μυϊκής αντοχής, θετική μεταβολή της σύνθεσης του σώματος, βελτίωση της ευκαμψίας, της ισιορροπίας και του συντονισμού, καθώς και αύξηση της ευεξίας και της αυτοπεποίθησης³⁰⁻³⁴. Επιπρόσθετα, η αερόβια άσκηση στο νερό συντελεί σε μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, μείωση του άγχους, καθώς και των συμπτωμάτων της χρόνιας πάθησης^{33,35}. Ωστόσο, όλες οι ευνοϊκές ανατομικές και λειτουργικές προσαρμογές, που προκαλούνται με τη χρόνια γύμναση στο νερό, υποστρέφονται σχετικά γρήγορα μετά από διακοπή του προγράμματος άσκησης^{36,37}.

Τα προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης συχνά απευθύνονται σε άτομα με καρδιαγγειακές παθήσεις, αρθρίτιδες και σακχαρώδη διαβήτη^{17,38,39}. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες παθήσεις που είναι απόλυτα απαγορευτικές για τη συμμετοχή των ατόμων σε προγράμματα κολύμβησης, ακόμη και χαμηλής έντασης, όπως η σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (>III κατά NYHA), η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα, η θρομβοφλεβίτιδα, η ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιακές αρρυθμίες (σταδίου >III κατά Lown), οι βαλβιδοπάθειες (μέτρου ή σοβαρού βαθμού), οι σοβαρές μυοσκελετικές παθήσεις και ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης^{3,40-42}.

Ποιν από την έναρξη των συνεδριών άσκησης, αρίνεται απαραίτητος ο πλήρης ιατρικός έλεγχος της υγείας των ασθενών, καθώς και η αξιολόγηση της λειτουργικής τους ικανότητας, ώστε να καταρτιστεί το κατάλληλο για κάθε ασθενή πρόγραμμα, να αποφευχθούν οι επιπλοκές και να καθοριστούν τα μέγιστα επιτρεπτά όρια άσκησης^{3,43-45}. Χαμηλή ανοχή στην κόπωση μπορεί να υποκρύπτει την ύπαρξη ενός χρόνιου νοσήματος και δηλώνει χαμηλή λειτουργική ικανότητα. Η λειτουργική ικανότητα μπορεί να εκφραστεί ως ένα επίπεδο στην κλίμακα του μεταβολικού ισοδύναμου (MET). Ένα MET ανταποκρίνεται στην κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) ενός 40χρονου άνδρα 70 kg σε θέση ανάπταυσης και είναι κατά προσέγγιση $3,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Στο 1 MET (ανεπαρκής ικανότητα) μπορεί κάποιος να αυτοεξυπλετηθεί, δηλαδή να φάει, να ντυθεί και να πάει στην τουαλέτα, στα 4 METs (μέτρια) μπορεί να ανεβεί σκάλες και να τρέξει μια μικρή απόσταση, ενώ για να συμμετέχει σε μέτριες ψυχαγωγικές δραστηριότητες, πρέπει να ξεπερνάει τα 7 METs (άριστη)⁴⁶.

2. ΚΟΛΥΜΒΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας από παθολογικά αίτια στην εποχή μας⁴⁷. Η άσκηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα μέχρι και 20%, καθώς συντελεί στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, σε αναστολή της πορείας της αθηροσκλήρωσης και σε μείωση της δυσλειτουργίας του ενδιθηλίου, σε αύξηση της στεφανιαίας ροής, σε εμφάνιση παραπλευρης κυκλοφορίας και σε βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας^{11,48,49}.

Σήμερα συνιστάται η εφαρμογή προγραμμάτων γύμνασης στους καρδιοπαθείς, ως αναπόσπαστο τμήμα της συνολικής θεραπευτικής αντιμετώπισής τους^{12,41}. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις συχνά προτιμούν την κολύμβηση ως μέσο γύμνασης, γιατί νιώθουν ευχάριστα μέσα στο νερό, χωρίς να επιβαρύνονται οι αρθρώσεις, ενώ παράλληλα επωφελούνται των ευεργετημάτων της αερόβιας άσκησης, όπως είναι η βελτίωση της φυσικής τους επάρκειας^{15,39}.

Η ένταξη συνεδριών θεραπευτικής κολύμβησης σε ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, μπορεί να αποφέρει ευνοϊκές μορφολογικές

και λειτουργικές προσαρμογές στην πλειοψηφία των συστημάτων, καθώς και ψυχοκοινωνικά οφέλη, μειώνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Σε προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης μπορούν να συμμετέχουν ασθενείς με στεφανιαία νόσο, με σταθερή στηθάγχη, μετά από έμφραγμα, αγγειοπλαστική ή εγχειρηση επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, με καρδιακή ανεπάρκεια I-III σταδίου κατά NYHA, καθώς και μετά από εμφύτευση βηματοδότη. Βέβαια, τα προγράμματα πρέπει να είναι εξαπομικευμένα ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό, τη λειτουργική ικανότητα και τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Απαραίτητη προσοχή συνιστάται να δοθεί στις οξείες φυσιολογικές αντιδράσεις που προκαλεί η βύθιση του σώματος στο νερό, με κυριότερες τις κεντρικές αιμοδυναμικές μεταβολές και την αύξηση της ενδοθωρακής πίεσης και του ενεργειακού κόστους^{17,42,50-52}. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή στεφανιαία νόσο επιτρέπονται μόνο οι ασκήσεις σε θερμό νερό, με τον ασκούμενο να βρίσκεται σε κατακόρυφη θέση μέχρι το ύψος της ξιφοειδούς απόφυσης⁴². Αντίθετα, από το ύψος του διαφράγματος/ξιφοειδούς απόφυσης και πάνω, η υδροστατική πίεση, η άνωση και η ύπτια θέση του σώματος, οδηγούν σε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης στο δεξιό κόλπο μέχρι 15-20 mmHg, γεγονός που οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση του κεντρικού όγκου αίματος και του τελο-διαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας^{25,53}. Κατά συνέπεια, ο όγκος παλμού αυξάνεται έως 35-45% και επιβαρύνεται η καρδιακή λειτουργία²⁴. Επομένως, παρά το αίσθημα ευεξίας που νιώθουν τα άτομα στο υδάτινο περιβάλλον, μένει να δειχθεί ότι η καρδιά των ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή στεφανιαία νόσο μπορεί να ανεχθεί το έντονο φορτίο λόγω της βύθισης, ώστε να εφαρμόζονται με ασφάλεια προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης και σε αυτές τις περιπτώσεις⁴².

A. Στεφανιαία νόσος

Για πολλές δεκαετίες, η άσκηση στο νερό σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αποφεύγονταν, γιατί υποστηριζόταν ότι αύξανε σημαντικά το ενεργειακό κόστος και συσχετίζόταν με ανεπιθύμητες καρδιο-αναπνευστικές μεταβολές, όπως η αύξηση του καρδιακού προφορτίου και η εκδήλωση σιωπηλής ισχαιμίας⁵⁰. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της βύθισης στο νερό, κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν πτώση του ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, χωρίς ωστόσο

να εκδηλώνουν στηθάγχη^{50,54}. Ωστόσο, οι Hanna και Tristani⁵⁴ διαπίστωσαν ότι, η βύθιση στο νερό δε διαφοροποιεί την αντίδραση του οργανισμού κατά την άσκηση στο νερό από την αντίστοιχη στην ξηρά. Έτσι, ενώ οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση της καρδιακής παροχής και του όγκου παλμού μέσα στο νερό σε ηρεμία, δεν παρουσίασαν διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους, κατά τη διάρκεια της άσκησης στο νερό σε σύγκριση με εκείνες στην ξηρά⁵⁴.

Σήμερα, η άσκηση στο νερό, σε θερμο-ουδέτερες θερμοκρασίες (~32°C), συχνά προτιμάται από εκείνη στην ξηρά για τα άτομα με στεφανιαία νόσο, καθώς ευνοεί τη συστηματική συμμετοχή των ασθενών και οδηγεί σε ευνοϊκές καρδιαγγειακές προσαρμογές^{38,55}. Πολλοί ερευνητές προτείνουν τη θεραπευτική κολύμβηση ως κατάλληλη και ασφαλή μορφή αθλητικής δραστηριότητας για τους ασθενείς αυτούς⁵⁶⁻⁵⁸. Οι Volaklis και συν.³⁴ βρήκαν ότι προγράμματα άσκησης στο νερό (4 φορές εβδομαδιαίως επί 4 μήνες), που συνδυάζουν αερόβια γύμναση και ασκήσεις με αντιστάσεις, βελτιώνουν την αντοχή και τη μυϊκή δύναμη, το λιπιδαιμικό προφίλ και τη σύσταση του σώματος των ασθενών με στεφανιαία νόσο, σε παρόμοιο βαθμό με αντίστοιχα προγράμματα στην ξηρά.

Για να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά τα προγράμματα άσκησης στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, θα πρέπει να ξεκινούν όταν η κατάσταση της υγείας τους έχει σταθεροποιηθεί (συνήθως σε 2-3 μήνες μετά από έμφραγμα ή εγχείρηση επαναπάτωσης). Επίσης, πρέπει να γίνονται με συγνότητα τουλάχιστον 3 φορές εβδομαδιαίως, να διαρκούν 20-60 λεπτά και με ένταση 40-85% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ανάλογα με τη φυσική κατάσταση των αθλουμένων^{3,57-59}. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας θεραπευτικής κολύμβησης, με συχνή μέτρηση της ΚΣ και της αρτηριακής πίεσης, για να μην ξεπερνούνται τα όρια που έχουν τεθεί ως στόχος κατά περίσταση⁶⁰. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως η μέγιστη ΚΣ κατά τη διάρκεια της κολύμβησης είναι 10-13 σφυγμούς/ λεπτό χαμηλότερη από εκείνη κατά τη διάρκεια του τρεξίματος στην ξηρά⁶¹. Για λόγους ασφάλειας, επειδή, κατά τη βύθιση στο νερό σε ηρεμία, κάθε ασθενής εμφανίζει αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, συστήνεται στα άτομα με στεφανιαία νόσο να μην κολυμπούν με μεγάλο φορτίο έργου. Πριν από την έναρξη των συνεδριών κολύμβησης, κάθε ασκούμενος συνιστάται να εκτελέσει άσκηση με ανάλο-

γο φορτίο σε εργομετρική δοκιμασία. Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα δύσπνοιας ή στηθάγχης ενδείκνυνται να ενταχθούν σε προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης⁵⁶.

B. Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη αντοχή και εύκολη κόπωση, συμπτώματα που περιορίζουν την ικανότητα παραγωγής έργου και επιφέρουν φτωχή ποιότητα ζωής⁶². Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ειδικά προγραμματισμένη ελεγχόμενη χρόνια άσκηση είναι ασφαλής και βοηθά σημαντικά στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, των συμπτωμάτων της πάθησης, της ποιότητας ζωής, καθώς και στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας^{45,62,63}.

Παρόλο που η άσκηση στο ζεστό νερό χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην Ευρώπη στις αρχές του προηγούμενου αιώνα για τη θεραπεία των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁴, πρόσφατα αμφισβητήθηκε η ασφάλειά της για το σύνολο των ασθενών⁵¹. Έχει βρεθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς, η βύθιση του σώματος στο νερό, στο ύψος του στέρνου, οδηγεί σε αιμοδυναμικές και νευρο-ενδοκρινικές μεταβολές, όπως η αύξηση της φλεβικής επιστροφής από τα κάτω άκρα, που οδηγούν σε αύξηση του προφορτίου, αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά και μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης και αύξηση των επιπέδων της ρενίνης^{42,65,66}. Επίσης, η θερμοκρασία και το βάθος του νερού, καθώς και η στάση του σώματος, επηρεάζουν τις φυσιολογικές αντιδράσεις του οργανισμού κατά τη βύθιση^{67,68}. Σε χαμηλή θερμοκρασία νερού αυξάνονται οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις⁶⁸. Αντίθετα, κατά τη βύθιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε νερό με θερμοκρασία 32-41°C, οι περιφερικές αντιστάσεις μειώνονται και αυξάνονται ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή και το κλάσμα εξώθησης^{42,66,69}. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Cider και συν.⁷⁰ έδειξαν ότι η πλειοψηφία των οξειών καρδιοαναπνευστικών μεταβολών στο νερό παρουσιάζει την ίδια εικόνα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σε υγιείς. Επιπλέον, οι Cider και συν.²⁶ βρήκαν άριστη ανεκτικότητα, μετά την εφαρμογή προγράμμα-

τος άσκησης στο νερό μέτριας έντασης, που επικεντρώθηκε σε περιφερικές μυϊκές ομάδες και διήρκησε 8 εβδομάδες (3 φορές από 45 λεπτά εβδομαδιαίων), που οδήγησε σε βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής. Έτσι, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η κολύμβηση σε θερμαινόμενη πισίνα ($33\text{-}34^{\circ}\text{C}$) θεωρείται ασφαλής μορφή άσκησης διότι, παρά την αύξηση της φλεβικής επιστροφής και του προφορτίου, η μείωση της ΚΣ, η αύξηση του όγκου παλμού και του κλάσματος εξώθησης, καθώς και η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων κατά τη βύθιση, αποτελούν ευνοϊκές οξείες αιμοδυναμικές προσαρμογές, που την καθιστούν καλά ανεκτή και ευεργετική μορφή γύμνασης^{6,71}. Ωστόσο, η αρρύθμιση καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για κολύμβηση και ιδιαίτερα όταν επιχειρείται ολική βύθιση στο νερό⁴².

Η ένταση της άσκησης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή ατομικά και με πολλή προσοχή⁶³ και μετά την άσκηση απαιτείται μεγάλη περίοδος αποθεραπείας^{8,71}.

Γ. Αρτηριακή υπέρταση

Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι στενά συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας⁷². Ο κύριος στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΑΥ είναι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνητότητας και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με όσο το δυνατό λιγότερη φαρμακευτική αγωγή^{73,74}. Η συστηματική αερόβια άσκηση αποτελεί μια από τις πιο αποτελεσματικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τα άτομα με ΑΥ^{73,75-77}. Περίπου 75% των υπερτασικών ασθενών που ασκούνται συστηματικά προβλέπεται να ρυθμίσουν την αρτηριακή τους πίεση μέσω της άσκησης⁷⁸.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η συστηματική φυσική άσκηση μπορεί να αποδειχθεί συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας με τη φαρμακευτική αγωγή, όταν οι ασθενείς (όλων των ηλικιών) με ΑΥ την ακολουθούν με επιμέλεια⁷⁹. Από μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι η μέση πτώση της αρτηριακής πίεσης που καταγράφηκε είναι 11 mmHg για τη συστολική και 8 mmHg για τη διαστολική^{76,78}. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά 5-6 mmHg συνδέεται με μείωση του κινδύνου κατά 14% για στεφανιαία

νόσο και κατά 42% για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁸⁰.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σε άτομα με ΑΥ μετά από κάθε συνεδρία δυναμικής αερόβιας άσκησης, συμπεριλαμβανομένης και της κολύμβησης, διάρκειας μεταξύ 20 και 60 λεπτών, όπου ενεργοποιούνται μεγάλες μυϊκές ομάδες, επέρχεται σημαντική πτώση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξης των 18-20 mmHg και 7-9 mmHg, αντίστοιχα. Αυτή η πτώση της αρτηριακής πίεσης διαρκεί μέχρι και 4 ώρες μετά το πέρας της άσκησης και αποδίδεται κυρίως στη μειωμένη καρδιακή παροχή, στις μειωμένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, στη μειωμένη δράση του συμπαθητικού συστήματος και στη δραστηριοποίηση της ενδογενούς έκκρισης οπιοειδών και σεροτονίνης⁸¹.

Στο παρελθόν υπήρξαν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με τα αντι-υπερτασικά οφέλη της κολύμβησης, διότι είχε βρεθεί ότι οι κολυμβητές έτειναν να έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση ηρεμίας από τους άλλους αθλητές αντοχής⁸². Επίσης, η μέση αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της κολύμβησης τείνει να είναι υψηλότερη από εκείνη κατά τη διάρκεια του τρεξίματος, για την ίδια ΚΣ, γεγονός που οφείλεται, είτε στις αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις που προκαλούνται από τη χαμηλότερη θερμοκρασία του δέρματος, είτε στη διαταραχή των θερμορυθμιστικών απαιτήσεων⁸³. Επιπλέον, οι Cox και συν.⁸⁴, που αξιολόγησαν την επίδραση ενός προγράμματος κολύμβησης μέτριας έντασης και διάρκειας 6 μηνών (3 φορές εβδομαδιαίων) στην αρτηριακή πίεση πρώην υποκινητικών υγιών γυναικών, βρήκαν ότι η κολύμβηση αυξάνει την αρτηριακή πίεση περισσότερο από το βάδισμα.

Σε μακροχρόνια βάση, οι φυσικές δραστηριότητες μέτριας έντασης (45-60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ ή 60-70% Μ.Κ.Σ.), που συμπεριλαμβάνουν ρυθμικές κινήσεις των κάτω άκρων, διάρκειας 50-60 λεπτών, 3-4 φορές εβδομαδιαίως, μειώνουν την αρτηριακή πίεση και είναι πιο αποτελεσματικές από την έντονη άσκηση⁷³. Έτσι, η κολύμβηση μέτριας έντασης, λόγω της ρυθμικής και χωρίς κρούσεις δυναμικής φύσης της, είναι από τις πιο δημοφιλείς μορφές άσκησης και συστήνεται από παγκόσμια αναγνωρισμένους οργανισμούς υγείας, όπως American Heart Association, World Hypertension League και World Health Organization, ως μέσο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΥ⁸⁵⁻⁸⁷. Ιδιαίτερα για τα υπερτασικά άτομα με ασκησιογενές άσθμα, ορθοπεδικά προβλήματα, ή παχυσαρκία, η θεραπευτική

κολύμβηση αποτελεί την ιδανική επιλογή γύμνασης, εναλλακτική της άσκησης στην ξηρά, λόγω του υγρού περιβάλλοντος, του μειωμένου μηχανικού φορτίου στις αρθρώσεις και του μειωμένου θερμικού φορτίου⁷⁴. Επιπλέον, με τη συμμετοχή σε προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης μειώνεται κατά πολύ ο κίνδυνος μυοσκελετικών κακώσεων, ενώ το κόστος συμμετοχής είναι μικρό⁷³.

Γενικά, η εφαρμογή προγραμμάτων θεραπευτικής αερόβιας κολύμβησης σε άτομα με ΑΥ, με εξαίρεση τα άτομα με ανθεκτική αρρύθμιση ΑΥ, για τα οποία αντενδείκνυται κάθε μορφή αθλητικής δραστηριότητας- είναι ασφαλής και πρέπει να ενταχθεί σε ένα γενικότερο θεραπευτικό πλαίσιο που περιλαμβάνει τον περιορισμό του άλατος, του αλκοόλ και του σωματικού βάρους⁸⁸. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΑΥ, που συμμετέχουν σε προγράμματα κολύμβησης 2 φορές εβδομαδιαίως, για 6 μήνες, μειώθηκαν σημαντικά η συστολική και η διαστολική πίεση, βελτιώθηκε η περιφερική μικροκυαλοφορία και μειώθηκε η ΚΣ ηρεμίας⁸⁹. Επίσης, σε ασθενείς με ΑΥ, που συμμετέχουν σε προγράμματα κολύμβησης διάρκειας 10 εβδομάδων, 3 φορές για 45 λεπτά εβδομαδιαίως, στο 60% της VO₂max, και σε νερό με θερμοκρασία 27-28°C, μειώθηκαν σημαντικά η ΚΣ ηρεμίας και η αρτηριακή πίεση, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στη διατροφή τους ή στη μάζα του σώματός τους⁷⁴. Ωστόσο, η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν ελάχιστα μικρότερη από την αντίστοιχη μετά από προγράμματα άσκησης στην ξηρά. Αυτή η μικρή διαφορά αποδόθηκε στη βύθιση στο νερό και στην οριζόντια θέση του σώματος κατά τη διάρκεια της κολύμβησης, καθώς και στην υδροστατική πίεση, τη βύθιση του προσώπου και την υψηλή θερμική αγωγιμότητα του νερού⁷⁴.

Σύμφωνα και με τις συστάσεις του American College of Sports Medicine⁷⁵, για να επιφέρουν τα προγράμματα της κολύμβησης τη μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με ΑΥ, πρέπει να έχουν αερόβιο χαρακτήρα, συχνότητα 3-5 συνεδρίες την εβδομάδα, διάρκεια 20-60 λεπτά και ένταση 40-70% της VO₂max. Η ελάχιστη συχνότητα είναι 3 συνεδρίες την εβδομάδα, η μέγιστη ένταση είναι 70% της VO₂max, ενώ η ιδανική διάρκεια κάθε συνεδρίας είναι 45 λεπτά^{77,90,91}. Όπως κάθε αντι-υπερεργασική θεραπεία, έτσι και η γύμναση των ασθενών μέσω της κολύμβησης πρέπει να πραγματοποιείται εφόρου ζωής, διότι μετά την παύση της η αρτηριακή πίεση (αργά ή γρήγορα) επιστρέφει στα αρχικά παθολογικά της επίπεδα⁹².

3. ΚΟΛΥΜΒΗΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τα αίτια εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) είναι η παχυσαρκία, η υποκινητικότητα, οι κακές διατροφικές συνήθειες, η κληρονομικότητα και το stress⁴³. Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν συχνά μειωμένη λειτουργική ικανότητα, μειωμένη απόδοση στην εργασία τους, συχνές επιπλοκές στην υγεία τους και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^{93,94}. Στόχος της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ2 είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής με την αποφυγή της εκδήλωσης συμπτωμάτων της πάθησης, η πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών και η επιβράδυνση της πορείας της νόσου^{95,96}. Αυτό επιτυγχάνεται πέρα από τη δίαιτα, τη φαρμακευτική αγωγή και την εκπαίδευση των ασθενών και με τη συστηματική άσκηση⁹⁷⁻⁹⁹. Η άσκηση σε ασθενείς με ΣΔ2 αποφέρει πολλά βραχυπρόθεσμα και χρόνια οφέλη⁴³. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι κυρίως η αερόβια άσκηση σε ασθενείς με ΣΔ2 οδηγεί σε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ηρεμίας, αύξηση της HDL χοληστερόλης και ελάττωση των τριγλυκεριδίων, βελτίωση του γλυκαζιμού ελέγχου (πτώση των επιπέδων της γλυκόζης και μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη) και της καρδιακής αυτόνομης λειτουργίας, ελάττωση ή διατήρηση του σωματικού βάρους, επιβράδυνση της αθηροσκλήρωσης, βελτίωση της φυσικής επάρκειας, μείωση της φαρμακευτικής αγωγής, αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής^{43,95,100-108}.

Μια από τις φυσικές δραστηριότητες που ενδείκνυνται για τους ασθενείς με ΣΔ2 είναι η κολύμβηση^{43,99,104,109,110}, καθώς αποτελεί μια ρυθμική αερόβια δραστηριότητα, που κινητοποιεί μεγάλες μυϊκές ομάδες (μεγιστοποιώντας έτσι την ενεργειακή δαπάνη) και χαρακτηρίζεται από μειωμένες πιθανότητες μυοσκελετικών τραυματισμών και κακώσεων στα πόδια σε σχέση με άλλα αθλήματα. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι η βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης εντοπίζεται στις μυϊκές ομάδες που συμμετέχουν στην άσκηση^{36,110,111}.

Ωστόσο, ισχύουν κάποιες γενικές αρχές για την εφαρμογή κάθε μορφής προγράμματος άσκησης (Πίν. 1). Ο αρχικός προληπτικός ιατρικός έλεγχος της υγείας των ασθενών πρέπει να εξετάζει τη συνύπαρξη μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας, αυτόνομης νευροπάθειας, νεφροπάθειας, καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και τα όρια της ΚΣ και της αρτηριακής πίεσης για την εκδήλωση πιθανής στηθάγχης ή σωπήλης ισχαμίας^{36,43,93,100,109}. Κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση επιβάλλεται η πρόληψη της

Πίνακας 1. Γενικές αρχές για την εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης με κολύμβηση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

1. Αναγκαίος ο προληπτικός ιατρικός έλεγχος
2. Πρόληψη της υπογλυκαιμίας
3. Επίβλεψη των ασθενών κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.
4. Αποφυγή της άσκησης κατά τη διάρκεια της μέγιστης δράσης της ινσουλίνης, σε ινσουλινο-εξαρτώμενους ασθενείς
5. Σχολαστική εφαρμογή των κανόνων υγιεινής
6. Κατάλληλη ενυδάτωση του οργανισμού
7. Εξατομίκευση των συνεδριών της κολύμβησης

υπογλυκαιμίας με τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος πριν, περιστασιακά κατά και μετά την άσκηση, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της γύμνασης^{36,100}. Επίσης, απαραίτητη κρίνεται η σωστή επίβλεψη των ασθενών κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας κολύμβησης με παρακολούθηση της ΚΣ και της ΑΥ¹¹². Ακόμη, πρέπει να εφαρμόζονται σχολαστικά οι κανόνες υγιεινής, ιδιαίτερα των κάτω άκρων με τακτική επιθεώρηση των ποδιών για την ανίχνευση αμυχών και χρήση κατάλληλων υποδημάτων μέσα στο χώρο του κολυμβητηρίου^{43,100}. Επιπλέον, πρέπει να καταναλώνονται άφθονα υγρά πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση⁴³. Τέλος, τα προγράμματα γύμνασης πρέπει να είναι εξατομικευμένα, ως προς την ένταση, συχνότητα και διάρκεια, σύμφωνα με την ηλικία, τον τρόπο ζωής, τα ενδιαφέροντα, τη φυσική κατάσταση και τις ικανότητες των ατόμων με ΣΔ^{36,43,100,102,111,113,114}.

Η άσκηση στο νερό πρέπει να έχει χαμηλή έως μέτρια ένταση (50-70% της VO_{2max}), για να επιφέρει θετικές μεταβολικές προσαρμογές, μείωση της γλυκόζης του αίματος και αύξηση της ευαίσθησίας της ινσουλίνης^{115,116}. Επιπλέον, η μέτριας έντασης άσκηση μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών στα άτομα με ΣΔ2, μεγιστοποιεί τα οφέλη στην υγεία τους, εξασφαλίζει ένα άνετο επίπεδο προσπάθειας και προάγει τη συνέπεια στη συμμετοχή των ασκούμενων⁴³. Η διάρκεια της άσκησης συσχετίζεται άμεσα με τις θερμιδικές απαιτήσεις και είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ένταση. Αρχίζει με 10-15 λεπτά και προοδευτικά αυξάνεται έως τουλάχιστον 30 λεπτά ανά συνεδρία^{96,106,117,118}. Εάν ο στόχος της γύμνασης είναι η απώλεια βάρους, πρέπει η διάρκεια να αυξηθεί σταδιακά μέχρι 45-60 λεπτά¹¹⁹. Η συχνότητα πρέπει να είναι 3-4 φορές την εβδομάδα, ενώ ενθαρρύνεται η καθημερινή φυσική δραστηριότητα, κατά το δυνατό την ίδια ώρα κατά τη διάρκεια της ημέρας, γιατί έχει

θετική επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης και διευκολύνεται η εξισορρόπηση της θερμιδικής δαπάνης με τη δοσολογία της ινσουλίνης^{94-96,103,111}. Πρέπει να υπάρχει προοδευτική αύξηση, αρχικά της συχνότητας και της διάρκειας της άσκησης και αργότερα της έντασης, ώστε να είναι ασφαλής, ανεκτή και αρεστή από τους ασθενείς¹²⁰. Γενικά, όταν επιτευχθεί η επιθυμητή διάρκεια της άσκησης, οποιαδήποτε αύξηση της έντασης πρέπει να είναι μικρή και προσεκτική ανάλογα με τη βελτίωση της αντοχής κάθε ατόμου⁴³. Δεδομένου ότι τα άμεσα οφέλη μιας συνεδρίας στα επίπεδα της γλυκόζης διαρκούν λιγότερο από 72 ώρες¹²¹, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να απέχουν από τα προγράμματα για περισσότερο από 2 ημέρες, γιατί τα οφέλη της συστηματικής άσκησης αρχίζουν να υποστρέφονται σε 2-3 ημέρες και χάνονται τελείως σε διάστημα 1 έως 2 εβδομάδων αποχής από την κολύμβηση^{36,37,110}.

4. ΚΟΛΥΜΒΗΣΗ ΚΑΙ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Οι πιο συχνές μορφές αρθρίτιδας στους ενήλικες είναι η οστεοαρθρίτιδα (OA) και η ορευματοειδής αρθρίτιδα (PA). Η OA προκαλεί εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων και οδηγεί σε μειωμένη φυσική επάρκεια. Η PA είναι χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονές των αρθρώσεων και προοδευτική καταστροφή των αρθρικών δομών. Χαρακτηρίζεται από πόνο, δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία και επιδρά δυσμενώς στη φυσική κατάσταση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών¹²². Στόχοι κάθε θεραπευτικής παρέμβασης στους ασθενείς με αρθρίτιδες είναι η μείωση του πόνου και του σωματικού βάρους, η αύξηση του εύρους

Πίνακας 2. Συστάσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων θεραπευτικής κολύμβησης σε άτομα με αρθρίτιδες.

1. Οι απογευματινές ώρες είναι οι πλέον ιδανικές για άσκηση
2. Η κολύμβηση αντενδείκνυται στο οξύ στάδιο της πάθησης
3. Κατά την άσκηση στο νερό δεν πρέπει να προκαλείται πόνος
4. Η εξάσκηση εφαρμόζεται με συχνότητα τουλάχιστον 3 φορές εβδομαδιαίων
5. Η προθέρμανση πρέπει να διαρκεί διπλάσιο χρόνο από ότι στα υγιή άτομα
6. Αποφεύγονται οι απότομες διατάσεις σε πλήρες εύρος.
7. Συμπεριλαμβάνονται κινήσεις των αρθρώσεων προς κάθε κατεύθυνση
8. Αποφεύγονται οι βαλλιστικές κινήσεις
9. Η ιδανική θερμοκρασία του νερού είναι στους 30-35 °C

κίνησης και της δύναμης, η διατήρηση ή η βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων και γενικά η διευκόλυνση του καθημερινού τρόπου ζωής^{123,124}. Η άσκηση βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα, τη φυσική επάρκεια και μειώνει τον πόνο στους ασθενείς, χωρίς να επιδεινώνει τις φλεγμονώδεις διεργασίες¹²⁵.

Η άσκηση σε θεραιμανόμενη πισίνα είναι ένας συνήθης τρόπος θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με αρθρίτιδες. Η συμμετοχή σε προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης αποτελεί ένα βήμα θετικής αλλαγής του τρόπου ζωής των ατόμων με αρθρίτιδες, καθώς είναι ένα ασφαλές, ευεργετικό και σωστό βιομηχανικά και φυσιολογικά μέσο βελτίωσης της δύναμης, της αερόβιας ικανότητας και της γενικής φυσικής κατάστασής τους²². Στα οφέλη της άσκησης στο νερό περιλαμβάνονται η μείωση των αρθρικών οιδημάτων, η ανακούφιση από τον πόνο, η μείωση της επιβάρυνσης στις αρθρώσεις, η αύξηση της μυϊκής δύναμης και η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας^{17,32,124,126-128}. Το νερό με τις φυσικές του ιδιότητες, όπως η άνωση και η υψηλή θερμοκρασία, αποτελεί το ιδανικό περιβάλλον για αερόβια άσκηση με μεγαλύτερη ένταση από την ξηρά, λόγω της μείωσης του φροτίου στις αρθρώσεις, της δυσκαμψίας και της αίσθησης του πόνου¹²⁹. Η ανακούφιση από τον πόνο οφείλεται κυρίως στην επίδραση της υδροστατικής πίεσης και της θερμοκρασίας του νερού στις νευρικές απολήξεις του δέρματος¹³⁰. Μακροπρόθεσμα, η μείωση του πόνου είναι δυνατό να διαρκέσει από 3 έως 9 μήνες¹²⁶. Επίσης, το υδάτινο περιβάλλον ευνοεί τις οικογενειακές και κοινωνικές συναναστροφές και ενθαρρύνει τη μακροχρόνια τακτική συμμετοχή στα προγράμματα. Ωστόσο, η επιτυχία του προγράμματος πάντα εξαρτάται από την προσωπική ευχαρίστηση και τα τελικά οφέλη που αποκομίζουν οι ασθενείς^{22,131,132}.

Κάποιες συστάσεις, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη σωστή εφαρμογή των προγραμμάτων θεραπευτικής κολύμβησης σε άτομα με αρθρίτιδες, συνοψίζονται στον πίνακα 2^{22,127,131,133}.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ως προς τη θετική επίδραση της άσκησης στο νερό σε ασθενείς με αρθρίτιδες. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με OA των κάτω άκρων έδειξαν ότι προγράμματα άσκησης στο νερό, διάρκειας από 6 εβδομάδων έως ενός έτους και με συχνότητα 2-3 φορές εβδομαδιαίως, επέφεραν σημαντική μείωση του πόνου στις αρθρώσεις, βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και αύξηση του εύρους κίνησης

των αρθρώσεων^{128,134,135}. Ωστόσο, εμφανίσθηκε υποστροφή των ευεργετικών αποτελεσμάτων της άσκησης, 6 μήνες μετά τη διακοπή της¹³⁴. Η άσκηση στο νερό φαίνεται ότι αποτελεί την πιο κατάλληλη μορφή άσκησης για βελτίωση της φυσικής επάρκειας και της λειτουργικής ικανότητας, ενώ η άσκηση στην ξηρά είναι πιο κατάλληλη για μικρή ενδυνάμωση¹²⁸.

Ανάλογα φαίνονται ότι είναι τα αποτελέσματα και σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, όπου ο συνδυασμός άσκησης στο νερό με φραγμεντική αγωγή και φυσικοθεραπεία έχουν ευεργετική επίδραση στη λειτουργική ικανότητα, την ευεξία, το αίσθημα του πόνου και τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας των ασθενών¹³⁶.

Σχετικά με τη PA, οι Melton-Rogers και συν.¹³² σύγκριναν την άσκηση σε εργομετρικό ποδήλατο ξηράς με την άσκηση με τρέξιμο στο νερό σε ασθενείς 30-40 ετών και βρήκαν ότι το δεύτερο είδος άσκησης επιτρέπει στους ασθενείς να φτάσουν τα απαραίτητα επίπεδα έντασης, όπως αυτά ορίζονται από το American College of Sports Medicine, μέσα σε ένα ευχάριστο και ασφαλές περιβάλλον. Επίσης, από πρόσφατη μελέτη των Bilberg και συν.¹³⁷ φάνηκε ότι η θεραπευτική άσκηση στο νερό, μέτριας έντασης (45 λεπτά 2 φορές εβδομαδιαίως) και διάρκειας 12 εβδομάδων, βελτιώνει σημαντικά τη μυϊκή αντοχή των άνω και κάτω άκρων σε ασθενείς με PA. Τα ευεργετήματα της άσκησης στους ασθενείς διατηρήθηκαν επί 3 μήνες μετά τη διακοπή της¹³⁷.

Γενικά, η άσκηση στο νερό φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη λειτουργική ικανότητα, την αίσθηση του πόνου και την ποιότητα ζωής των ασθενών με OA και PA. Ωστόσο, αρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών για να καθοριστούν οι ακριβείς συστάσεις για τα χαρακτηριστικά της άσκησης και ιδιαίτερα των προγραμμάτων κολύμβησης, ώστε τα οφέλη στη σωματική υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών να είναι μακροπρόθεσμα¹³⁸.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η κολύμβηση, που πραγματοποιείται με σωστή επίβλεψη, ορθό προγραμματισμό και εφαρμογή των οδηγιών των διεθνών οργανισμών υγείας, αποτελεί ένα ασφαλές είδος άσκησης για ασθενείς με χρόνια νοσήματα, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτη και αρθρίτιδες, με κάποιες ελάχιστες εξαιρέσεις. Τα οφέλη που μπορούν να αποκομίσουν οι ασθενείς από τη συμμετοχή τους σε προγράμματα θεραπευτικής κολύμβησης είναι η βελ-

τίωση της φυσικής επάρχουειας, και κυρίως της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής τους, καθώς και η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Ωστόσο, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών για τον ακοιβή καθοδισμό των παραμέτρων των συνεδριών της κολύμβησης (ένταση, συχνότητα, διάρκεια συνεδρίας, περιεχόμενο), που επιφέρουν τα μεγαλύτερα οφέλη στους ασθενείς χωρίς ασκησιογενείς επιπλοκές.

ABSTRACT

Mameletzi D, Kouidi E. Therapeutic swimming in patients with chronic diseases. Hell Iatr 2008; 74: 273-285.

Regular exercise has a key role in rehabilitation programs in patients with chronic diseases, since it improves their functional capacity and quality of life. Swimming is frequently recommended in therapeutic exercise training programs in cases of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, arthritis, etc. This review presents the benefits of swimming in chronic diseases, the therapeutic approach, as well as the safety rules and the recommended exercise characteristics depending on each disease's specificity, while aiming for a safe and effective exercise program. The pre-training medical screening and the understanding and exploitation of water properties, such as buoyancy, resistance, hydrostatic pressure and temperature, substantially contribute to this. Most studies to date, have demonstrated that the use of swimming in the rehabilitation programs in individuals with coronary heart disease, chronic heart failure, hypertension, diabetes and arthritis, has numerous physiological and psychosocial long-term favorable effects. However, the proper attention should be given to the exercise training characteristics and the acute physiological responses caused by water immersion.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. Br J Anaesth 2000, 85: 763-78.
- Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. JAMA 1995, 273: 1093-18.
- Δεληγιάννης Α. Άσκηση και στεφανιαία νόσος. In: Amoretti R, Brion R, eds. Καρδιολογία της άθλησης. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου, 2004.
- Haykowsky M, Vonder Muhll I, Ezekowitz J, Armstrong P. Supervised exercise training improves aerobic capacity and muscle strength in older women with heart failure. Can J Cardiol 2005, 21: 1277-80.
- Heitkamp HC, Wegler S, Brehme U, Heinle H. Effect of an 8-week endurance training program on markers of antioxidant capacity in women. J Sports Med Phys Fitness 2008, 48: 113-9.
- Tsai JC, Yang HY, Wang WH, et al. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. Clin Exp Hypertens 2004, 26: 255-65.
- Conner JF, LaCamera F Jr, Swanick EJ, Oldham MJ, Holzaepfel W, Lyczkowski O. Effects of exercise on coronary collateralization-angiographic studies of six patients in a supervised exercise program. Med Sci Sports 1976, 8: 145-51.
- Δεληγιάννης Α. Φυσική αποκατάσταση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ελλην Ιατρ 2002, 68 (suppl 2): 159-63.
- Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. J Appl Physiol 2004, 97: 1866-73.
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2003, 107: 3152-8.
- Chandrashekhar Y, Anand IS. Exercise as a coronary protective factor. Am Heart J 1991, 122: 1723-39.
- Lee IM, Paffenbarger RS J. How much physical activity is optimal for health? Methodological considerations. Res Q Exerc Sport 1996, 67: 206-8.
- Dishman RK, Sallis JF, Orenstein DR. The determinants of physical activity and exercise. Public Health Rep 1985, 100: 158-71.
- Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Correlates of compliance in a randomized exercise trial in myocardial infarction patients. Med Sci Sports Exerc 2001, 33: 1081-9.
- Moore SM, Dolansky MA, Ruland CM, Pashkow FJ, Blackburn GG. Predictors of women's exercise maintenance after cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil 2003, 23: 40-9.
- Jackson R. Waters and spas in the classical world. Med Hist 1990, (Suppl 10): 1-13.
- Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K. A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1996, 9: 206-15.
- Norsk P, Bonde-Petersen F, Christensen NJ. Catecholamines, circulation, and the kidney during water immersion in humans. J Appl Physiol 1990, 69: 479-84.
- Levy CM, Kolin E, Berson BL. The effect of cross training on injury incidence, duration, and severity (part 2). Sports Med Clin 1986, 3: 1-8.
- Costill DL, Maglischo EW, Richardson AB. Handbook of sports medicine and science swimming, Malden: Blackwell Science Ltd, 1992.
- Edlich RF, Towler MA, Goitz RJ, et al. Bioengineering

- principles of hydrotherapy. *J Burn Care Rehabil* 1987, 8: 580-4.
22. *McNeal RL*. Aquatic therapy for patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16: 915-29.
 23. *Holmer I, Bergh U*. Metabolic and thermal response to swimming in water at varying temperatures. *J Appl Physiol* 1974, 37: 702-5.
 24. *Park KS, Choi LK, Park YS*. Cardiovascular regulation during water immersion. *Appl Hum Sci* 2000, 18: 233-41.
 25. *Risch WD, Koubeneck HJ, Beckmann U, Lange S, Gauer OH*. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution and heart rate in man. *Pflugers Arch* 1978, 374: 115-8.
 26. *Cider A, Schaufelberger M, Sunnerhagen KS, Andersson B*. Hydrotherapy-a new approach to improve function in the older patient with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003, 5: 527-35.
 27. *Lund KL, Mahon RT, Tanen DA, Bakhda S*. Swimming-induced pulmonary edema. *Ann Emerg Med* 2003, 41: 251-6.
 28. *Keatinge WR, Evans M*. The respiratory and cardiovascular response to immersion in cold and warm water. *Q J Exp Physiol* 1961, 46: 83-94.
 29. *Agostoni E, Gurtner G, Torri G, Rahn H*. Respiratory mechanics during submersion and negative-pressure breathing. *J Appl Physiol* 1966, 21: 251-8.
 30. *Deligiannis A, Bakirtzi E, Zahopoulou E, Giatsis S*. The effect of swimming training on cardiac morphology and function. *Med Sci Res* 1989, 17: 97-8.
 31. *Gappmaier E, Lake W, Nelson AG, Fisher AG*. Aerobic exercise in water versus walking on land: effects on indices of fat reduction and weight loss of obese women. *J Sports Med Phys Fitness* 2006, 46: 564-9.
 32. *Smith S, MacKay-Lyons M, Nunes-Clement S*. Therapeutic benefit of aquaerobics for individuals with rheumatoid arthritis. *Physiother Canada* 1998, (Winter): 40-5.
 33. *Takeshima N, Rogers ME, Watanabe E, et al*. Water-based exercise improves health-related aspects of fitness in older women. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34: 544-51.
 34. *Volaklis KA, Spassis AT, Tokmakidis SP*. Land versus water exercise in patients with coronary artery disease: effects on body composition, blood lipids, and physical fitness. *Am Heart J* 2007, 154: 560-6.
 35. *Watanabe E, Takeshima N, Okada A, Inomata K*. Comparison of water- and land-based exercise in the reduction of state anxiety among older adults. *Percept Mot Skills* 2000, 91: 97-104.
 36. *Colberg SR*. The impact of exercise on insulin action in type 2 diabetes mellitus: relationship to prevention and control. *Insulin* 2006, 1: 85-98.
 37. *King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS*. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* 1995, 78: 17-22.
 38. *Birmingham MA, Mahajan D, Neaverson MA*. Blood lipids of cardiac patients after acute exercise on land and in water. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, 85: 509-11.
 39. *Chu KS, Eng JJ, Dawson AS, Harris JE, Ozkaptan A, Gylfadóttir S*. Water-based exercise for cardiovascular fitness in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, 85: 870-4.
 40. Δεληγιάννης Α. Ιατρική της αθλησης. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1992.
 41. *Pelliccia A, Fagard RH, Björnstad HH, et al*. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26: 1422-45.
 42. *Meyer K, Bucking J*. Exercise in heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36: 2017-23.
 43. *American College of Sports Medicine*. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32: 1345-60.
 44. *Mameletzi D, Deligiannis A*. Preparticipation health screening in swimmers. *Aust J Sportmed* 2004, 4: 6-10.
 45. *McKelvie RS*. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008, 13: 3-11.
 46. *Fletcher G, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML*. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1995, 91: 580-95.
 47. *Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al*. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999, 20: 447-55.
 48. *Berg A, Halle M, Franz I, Keul J*. Physical activity and lipoprotein metabolism: epidemiological evidence and clinical trials. *Eur J Med Res* 1997, 2: 259-64.
 49. *Vasiliauskas D, Benetis R, Jasiukeviciene L, et al*. Exercise training after coronary angioplasty improves cardiorespiratory function. *Scand Cardiovasc J* 2007, 41: 142-8.
 50. *Magder S, Linnarsson D, Gullstrand L*. The effect of swimming on patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1981, 63: 979-86.
 51. *Meyer K*. Exercise training in heart failure: recommendations based on current research. *Med Sci Sport Exerc* 2001, 33: 525-31.
 52. Μαμελετζή Δ., Δεληγιάννης Α. Χρόνιες καρδιακές παθήσεις και κολύμβηση. *Καρδιολογία* 2007, 2: 102-7.
 53. *Bucking J, Dammann E, Peters E, Puls G, Wiskirchen H*. Increase in left ventricular preload at swimming in cardiac compensated patients with myocardial infarction. *Herz/Kreislauf* 1990, 22: 112-7.
 54. *Hanna RD, Tristani FE*. Effect of enhanced preload with head-out water immersion on exercise response in men with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993, 71: 1041-4.
 55. *Schmid JP, Noveanu M, Morger C, et al*. Influence of water immersion, water gymnastics and swimming on cardiac output in patients with heart failure. *Heart* 2007, 93: 722-7.

56. Lins M, Speidel T, Bastian A, Zuborn KH, Bruhn HD, Simon R. Swimming and hemostasis during rehabilitation in patients with coronary heart disease. *Thrombosis Res* 2003, 108: 191-4.
57. Sekir U, Akova B, Saltan Y. The role of aerobic exercise following myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004, 4: 153-60.
58. Ståhle A. Life-long regular physical exercise is crucial in coronary disease. *Lakartidningen* 2004, 101: 2988-90.
59. Kim JR, Oberman A, Fletcher GF, Lee JY. Effect of exercise intensity and frequency on lipid levels in men with coronary heart disease: Training Level Comparison Trial. *Am J Cardiol* 2001, 87: 942-6.
60. Heitkamp HC, Schimpf TM, Hipp A, Niess A. Leisure-time sport activities and cardiac outpatient therapy in coronary patients. *Herz* 2005, 30: 134-40.
61. Di Carlo LJ, Sparling PB, Millard-Stafford ML, Rupp JC. Peak heart rates during maximal running and swimming: implications for exercise prescription. *Int J Sports Med* 1991, 12: 309-12.
62. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25: 789-96.
63. Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006, 8: 97-101.
64. Hare HA. A textbook of the practice of medicine for students and practitioners. Philadelphia: Le Bros, 1907.
65. Epstein M. Renal effects of head-out water immersion in humans: a 15-year update. *Physiol Rev* 1992, 72: 563-621.
66. Gabrielsen A, Bie P, Holstein-Rathlou NH, et al. Neuroendocrine and renal effects of intravascular volume expansion in compensated heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 281: R459-67.
67. Pump B, Kamo T, Gabrielsen A, Norsk P. Mechanisms of hypotensive effects of a posture change from seated to supine in humans. *Acta Physiol Scand* 2001, 171: 405-12.
68. Sramek P, Simeckova M, Jansky L, Savlikova J, Vybiral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol* 2000, 81: 436-42.
69. Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995, 91: 2582-90.
70. Cider A, Sunnerhagen KS, Schaufelberger M, Andersson B. Cardiorespiratory effects of warm water immersion in elderly patients with chronic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005, 25: 313-7.
71. Cider A, Sveälv BG, Täng MS, Schaufelberger M, Andersson B. Immersion in warm water induces improvement in cardiac function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006, 8: 308-13.
72. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993, 153: 186-208.
73. Cléroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999, 160(9 Suppl): S21-8.
74. Tanaka H, Bassett DR Jr, Howley ET, Thompson DL, Ashraf M, Rawson FL. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension. *J Hypertens* 1997, 15: 651-7.
75. American College of Sports Medicine. Position Stand: physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25: i-x.
76. Fagard RH, Björnstad H, Borjesson M, Carre F, Delignannis A, Vanhee L. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005, 12: 326-31.
77. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002, 136: 493-503.
78. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000, 30: 193-206.
79. Applegate WB, Miller ST, Elam JT, et al. Nonpharmacologic intervention to reduce blood pressure in older patients with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1992, 152: 1162-6.
80. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990, 335: 827-38.
81. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993, 22: 653-64.
82. Marconnet P, Slaoui F, Gastaud M, Ardisson JL. Pre-exercise, exercise and early post exercise arterial blood pressure in young competitive swimmers versus non swimmers. *J Sports Med* 1984, 24: 252-8.
83. Holmer I, Stein EM, Saltin B, Ekblom B, Astrand PO. Hemodynamic and respiratory responses compared in swimming and running. *J Appl Physiol* 1974, 37: 49-54.
84. Cox KL, Burke V, Beilin LJ, Grove JR, Blanksby BA, Puddey IB. Blood pressure rise with swimming versus walking in older women: the Sedentary Women Exercise Adherence Trial 2 (SWEAT 2). *J Hypertens* 2006, 24: 307-14.
85. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein Sl. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the committee on exercise and cardiac rehabilitation of the council on clinical cardiology. *Circulation* 1992, 86: 340-4.
86. World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by

- the World Hypertension League. *J Hypertens* 1991, 9: 283-7.
87. *World Health Organization*. Guidelines Sub-committee: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993, 11: 905-18.
 88. Klaus D. Management of hypertension in actively exercising patients. Implications for drug selection. *Drugs* 1989, 37: 212-8.
 89. Winterfeld HJ, Siewert H, Strangfeld D, Celiwanov O. Swim therapy in elderly patients with essential hypertension treated with beta receptor blockers. *Z Gesamte Inn Med* 1983, 38(16): 441-4.
 90. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33: S484-S494.
 91. Wallace JP. Exercise in hypertension. A clinical review. *Sports Med* 2003, 33: 585-98.
 92. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997, 349: 454-7.
 93. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002, 25: 61-7.
 94. O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol* 2006, 100: 1584-9.
 95. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 1295-302.
 96. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 2518-39.
 97. Li S, Culver B, Ren J. Benefit and risk of exercise on myocardial function in diabetes. *Pharmacol Res* 2003, 48: 127-32.
 98. Terpstra TL, Terpstra TL. The elderly type II diabetic: a treatment challenge. *Geriatr Nurs* 1998, 19: 253-60.
 99. Wu HI. A case study of type 2 diabetes self-management. *Biomed Eng Online* 2005, 4: 4.
 100. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001, 19: 489-505.
 101. Hindman L, Falko JM, LaLonde M, Snow R, Caulin-Glaser T. Clinical profile and outcomes of diabetic and nondiabetic patients in cardiac rehabilitation. *Am Heart J* 2005, 150: 1046-51.
 102. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 56: 115-23.
 103. McCarty MF. Exploiting complementary therapeutic strategies for the treatment of type II diabetes and prevention of its complications. *Med Hypotheses* 1997, 49: 143-52.
 104. Oshida Y, Ishiguro T. Exercise therapy for the aged diabetics. *Nippon Rinsho* 2006, 64: 81-6.
 105. Pagkalos M, Koutlianou N, Kouidi E, Pagkalos E, Mandroukas K, Deligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med* 2008, 42: 47-54.
 106. Raz I, Hauser E, Bursztyn M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994, 30: 766-70.
 107. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein (a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000, 49: 640-7.
 108. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995, 18: 775-8.
 109. American Diabetes Association. Diabetes and exercise. *Diabetes Care* 2002, 25: S64-69.
 110. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999, 27: 1-35.
 111. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005, 54: 1472-9.
 112. Colberg SR, Swain DP, Vinik AI. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003, 26: 986-90.
 113. Mullooly C. Cardiovascular fitness and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002, 2: 441-7.
 114. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1994, 17: 924-37.
 115. Bourn DM, Mann JI, McSkimming BJ, Waldron MA, Wishart JD. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994, 17: 1311-9.
 116. Paternostro-Bayles M, Wing RR, Robertson RJ. Effect of life-style activity of varying duration on glycemic control in type II diabetic women. *Diabetes Care* 1989, 12: 34-7.
 117. Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger RS Jr. How much physical activity is good for health? *Annu Rev Public Health* 1992, 13: 99-126.
 118. Pratley RE, Hagberg JM, Dengel DR, Rogus EM, Muller DC, Goldberg AP. Aerobic exercise training-induced reductions in abdominal fat and glucose-stimulated insulin responses in middle-aged and older men. *J Am Geriatr Soc* 2000, 48: 1055-61.
 119. Bouchard C, Deprés JP, Tremblay A. Exercise and obesity. *Obes Res* 1993, 1: 133-47.
 120. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Koeske R, Hagg S. Behavior change, weight loss, and physiological impro-

- vements in type II diabetic patients. *J Consult Clin Psychol* 1985, 53: 111-22.
121. Heath GW, Gavin JR, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 1983, 57: 1857-64.
122. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16: 707-22.
123. Gordon MM, Thomson EA, Madhok R, Capell HA. Can intervention modify adverse lifestyle variables in a rheumatoid population? Results of a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 66-9.
124. Loeser RF. Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000, 26: 547-67.
125. Kettunen JA, Kujala UM. Exercise therapy for people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Med Sci Sports* 2004, 14: 138-42.
126. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int* 2005, 25: 220-4.
127. Danneskiold-Samsøe B, Lyngberg K, Risum T, Telling M. The effect of water exercise therapy given to patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rehabil Med* 1987, 19: 31-5.
128. Foley A, Halbert J, Hewitt T, Crotty M. Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis-a randomised controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening programme. *Ann Rheum Dis* 2003, 62: 1162-7.
129. Davis B, Harisson A. Hydrotherapy in Practice. 1st ed Churchill Livingstone, 1988.
130. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965, 150: 971-9.
131. Babić-Naglić D. Physical therapy and rehabilitation in rheumatic diseases. *Reumatizam* 2001, 48: 19-23.
132. Melton-Rogers S, Hunter G, Walter J, Harrison P. Cardiorespiratory responses of patients with rheumatoid arthritis during bicycle riding and running in water. *Phys Ther* 1996, 76: 1058-65.
133. Vignon E, Valat JP, Rossignol M, et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine* 2006, 73: 442-55.
134. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM. Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis. *Health Technol Assess* 2005, 9: 1-114.
135. Lin SY, Davey RC, Cochrane T. Community rehabilitation for older adults with osteoarthritis of the lower limb: a controlled clinical trial. *Clin Rehabil* 2004, 18: 92-101.
136. Van Tubergen A, Landewé R, Van der Heijde D, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001, 45: 430-8.
137. Bilberg A, Ahlmén M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology* 2005, 44: 502-8.
138. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 4; CD005523.

Αλληλογραφία:

Δ. Μαμελετζή
Β. Όλγας 29 β'
546 41 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

D. Mameletzi
29b, V. Olgas Str.
546 41 Thessaloniki
Greece

Μεταλλάξεις της γενετικής περιοχής p21 και σύνδρομα

Ελένη Φράγκου-Μασουρίδου¹, Ελπίδα-Νίκη Εμμανουήλ-Νικολούση²

¹ Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Ιστολογίας, Εμβρυολογίας & Ανθρωπολογίας,
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναδρομή στην ταυτοποίηση και περιγραφή των μεταλλάξεων και των χρωμοσωματικών ατυπιών οι οποίες συμβαίνουν στην χρωμοσωματική γενετική περιοχή (gene domain) p21 και οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση μιας ποικιλίας συνδρόμων, τα οποία έχουν ως ακολούθως: 1) Αυτοσωματικά χρωμοσώματα και σύνδρομα που σχετίζονται με τη γενετική περιοχή p21. A) Το σύνδρομο Char [σύνδρομο καρδιάς-χεριού (heart-hand syndrome)] το οποίο παρουσιάζεται ως μία αυτοσωματική κυρίαρχη γενετική νόσος, που χαρακτηρίζεται από δυσμορφίες στο πρόσωπο και ανωμαλίες στους μικρούς δακτύλους της παλάμης. Το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται πιθανότατα στο χρωμόσωμα 6 (6p12-p21). Το σύνδρομο καρδιάς-χεριού (heart-hand syndrome) κληρονομείται κατά τον κυρίαρχο αυτοσωματικό ή φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας. Το γονίδιο που σχετίζεται με το σύνδρομο αυτό εντοπίζεται στην περιοχή 6p12-p21.1. B) Το σύνδρομο Brugada το οποίο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας. Το υπεύθυνο για την εμφάνισή του γονίδιο SCN5A βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (p21.2-24) και κωδικοποιεί την α υπομονάδα πρωτεΐνης της αντλίας νατρίου. Γ) Τα σύνδρομα αγγειοπάθειας είναι σπάνια, κληρονομούνται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο. Περιλαμβάνουν τρεις τύπους, για τους οποίους ευθύνονται τρία γονίδια που εντοπίζονται στη γενετική

περιοχή 3 (p21.1-p21.3). Μεταξύ των τριών αυτών τύπων, το σύνδρομο BLES (Blepharophimosis) παρουσιάζεται ως μία αυτοσωματική κυρίαρχη νόσος και χαρακτηρίζεται από ετερογένεια. Ανάλυση σύνδεσης σε οικογένειες με την εμφάνιση αυτού του συνδρόμου εντόπισαν το μεταλλαγμένο γονίδιο στη χρωμοσωματική περιοχή 3q23, ενώ νεότερες μελέτες εντόπισαν το μεταλλαγμένο γονίδιο στη χρωμοσωματική περιοχή 7p13-p21. 2) Φυλετικά χρωμοσώματα και σύνδρομα που σχετίζονται με την γενετική περιοχή p21. Το σύνδρομο CGS (Contiguous Gene Syndrome) περιλαμβάνει πέντε επιμέρους γενετικές ασθένειες (όπως μυϊκή δυστροφία Duchenne), στις οποίες υφίστανται μεταλλάξεις τα γονίδια DMD, DFN4, AHC, GK, MRX5/ MRX29, τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή Xp21.2-p21.3. 3) Χρωμοσωματικές ατυπίες στη γενετική περιοχή p21 και σύνδρομα. A) Το σύνδρομο Wolf οφείλεται σε απώλεια του χρωμοσώματος 4p16, εξαιτίας μετατοπισης μεταξύ των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων (4;8) (p16;p21). B) Το σύνδρομο Russell-Silver οφείλεται σε παρακεντρική αναστροφή στο χρωμόσωμα 7 (p14p21). Χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, σοβαρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη και ποικιλά δυσμορφικά γνωρίσματα. Συμπερασματικά, όπως προκύπτει από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας οι μεταλλάξεις της γενετικής περιοχής p21 οδηγούν στην εμφάνιση μιας ποικιλίας συνδρόμων. Ελλην Ιατρ 2008, 74: 286-293.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρωμοσωματική γενετική περιοχή p21, είτε πρόκειται για αυτοσωματική περιοχή ή για γενετική περιοχή που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X, όπως αποδεικνύεται από την διεθνή βιβλιογραφία¹⁻⁶, υφίσταται μεταλλάξεις, αλλά και χρωμοσωματικές ατυπίες με αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας ποικιλίας συνδρόμων¹⁻¹², τα οποία μπορούν να ταξινομηθούν σε ορισμένες κατηγορίες: α) σύνδρομα καρδιαγγειακού συστήματος (Char, καρδιάς-χεριού, Brugada, αγγειοπάθειες) (Πίν. 1), β) σύνδρομα δυσμορφικά (Greig, Sotos, Russell-Silver) και γ) σύνδρομα νεοπλασματικά (μυελοδυσπλαστικά, οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, Richter), δ) σύνδρομα νοητικής υστέρησης (mental retardation, MR) (φαινυλκετονούρια), ε) σύνδρομα ανοσοποιητικού συστήματος (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) και ζ) άλλα σύνδρομα (μελαγχρωματική ξηροδερμία).

Μια άλλη κατάταξη βασίζεται στο είδος χρωμοσωμάτων που εντοπίζονται οι μεταλλάξεις της γονιδιακής περιοχής (αυτοσωμικά, φυλετικά) ή χρωμοσωματικές ατυπίες¹³⁻¹⁶.

Αυτοσωματικά χρωμοσώματα και σύνδρομα που σχετίζονται με την περιοχή p21

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μια ποικιλία συνδρόμων που σχετίζονται με τη γονιδιακή περιοχή p21¹⁷⁻²³.

Σύνδρομο Char (Char Syndrome)

Το σύνδρομο Char είναι μία αυτοσωματική κυρίαρχη γενετική ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ανοιχτού Βοτάλλειου πόρου, δυσμορφίες στο πρόσωπο και ανωμαλίες στους μηρούς δακτύλους της παλάμης (Εικ. 1). Το γονίδιο που ευθύνεται για το σύνδρομο αυτό δεν έχει καθοριστεί ακόμη, αλλά πιθανότατα βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 (6p12-p21). Κανένα από τα γνωστά

Πίνακας 1. Σύνδρομα που σχετίζονται με μεταλλάξεις στη γενετική περιοχή p21

Σύνδρομα		
Καρδιαγγειακού συστήματος	Δυσμορφικά	Νεοπλασματικά σύνδρομα
Char 'Καρδιάς-χεριού'	Greig Sotos	Μυελοδυσπλαστικά Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία
Brugada Αγγειοπάθειας	Russell-Silver	Richter

μέχρι σήμερα γονίδια, που σχετίζονται με την ανάπτυξη της καρδιάς και των άκρων (TBX3, TBX5), καθώς επίσης και με την απόφραξη του αρτηριακού πόρου, κατά τη μετάβαση από την εμβρυϊκή στη νεογνική ηλικία (γονίδια για υποδοχείς προσταγλανδινών), δεν έχει ταυτοποιηθεί ως το υπεύθυνο για την εμφάνιση του εν λόγω συνδρόμου. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν: κοντό φύλτρο, προεξέχοντα χεῖλη, επιπεδωμένο οινικό διάφραγμα/γέφυρα με ανασηκωμένους ρώθωνες, ελαφρά βλεφαρόπτωση και χαμηλή πρόσφυση ώτων (Εικ. 1). Επίσης, ενδοκαρδιακές βλάβες, που αφορούν για παράδειγμα το μυϊκό διάφραγμα των κοιλιών, είναι πιθανές στα πλαίσια της διαφορετικής εκφραστικότητας του γονιδίου σε σχέση με το σύνδρομο αυτό.

Σύνδρομο καρδιάς-χεριού (heart-hand syndrome)

Ένα άλλο σύνδρομο, που σχετίζεται επίσης με την κρίσιμη περιοχή του συνδρόμου Char (6p12-p21.1) είναι το σύνδρομο καρδιάς-χεριού. Κληρονομείται



Εικ. 1. Α. Τυπικό προσωπείο στο σύνδρομο Char μιας 46χρονης γυναίκας από το Αρκάνσας. Κοντό φύλτρο, χαρακτηριστικά χεῖλη, επίπεδο οινικό διάφραγμα με ανασηκωμένους ρώθωνες και βλεφαρόπτωση είναι έκδηλα. Β. Οι παλάμες των ιδίων ατόμου. Απονοιάζει η πέμπτη φάλαγγα (Κατά Satoda, 1999)¹⁰.

κατά τον κυρίαρχο αυτοσωματικό ή φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας και εμφανίζει πολλές ομοιότητες με το σύνδρομο Char' ανοικτός Βοτάλλειος πόρος και διγλώχινα βαλβίδα, υποπλασία του 5^{ου} μετακαρπίου και βραχυδακτυλία.

Σύνδρομο Brugada και αρρυθμογόνος δεξιά καρδιομυοπάθεια/δυνσπλασία (Brugada Syndrome, BrS and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, ARVC/ D)

Το σύνδρομο Brugada²⁴⁻²⁶ είναι ένα συγγενές νόσημα, που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας. Το υπεύθυνο γονίδιο, SCN5A, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p21-24, κωδικοποιεί την α υπομονάδα πρωτεΐνης της αντλίας νατρίου. Χαρακτηρίζεται από παθολογικές αλλαγές στις επαγωγές V1, V2, V3 του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, συγκοτή, αυξημένη πιθανότητα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία που μπορεί να καταλήξει σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Σύνδρομα αγγειοπάθειας (vasculopathy syndromes)

Τα σύνδρομα αγγειοπάθειας^{27,28} είναι σπάνια, μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες τρεις μορφές:

- κληρονομική αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια (hereditary vascular retinopathy, HVR),
- εγκεφαλο-αμφιβληστροειδή αγγειοπάθεια (cerebroretinal vasculopathy, CRV),
- κληρονομική ενδοθηλιοπάθεια με αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και αποπληξία / εγκεφαλικό επεισόδιο (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke, HERNS).

Μια σειρά ερευνών τοποθετεί με τη χαρτογράφηση τα τρία γονίδια και των τριών συνδρόμων στη γενετική περιοχή 3p21.1-p21.3.

Το HVR χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς, συνοδευόμενη από μικροανευρύσματα και τηλαγγειεκτατικές αλλοιώσεις στα τριχοειδή. Τα πρώτα συμπτώματα γίνονται εμφανή στην αρχή της ενηλικίωσης, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια του ατόμου που πάσχει από το σύνδρομο αυτό, παρατηρούνται εκτεταμένες περιοχές χωρίς αγγεία και απόφραξη κλάδων αμφιβληστροειδικών αρτηριών. Επίσης, είναι το μοναδικό από τα τρία σύνδρομα αγγειοπάθειας, το οποίο συνδέεται με το φαινόμενο Raynaud (Raynaud phenomenon), μια παθολογική αγγειοκινητική αντίδραση των δακτύλων, που λαμβάνει χώρα

στην περίπτωση έκθεσης σε ψυχρό περιβάλλον, οπότε και παρατηρείται αιμοδία (μούδιασμα) και ωχρότητα των δακτύλων. Δεν έχει επίπτωση στο προσδόκιμο επιβίωσης.

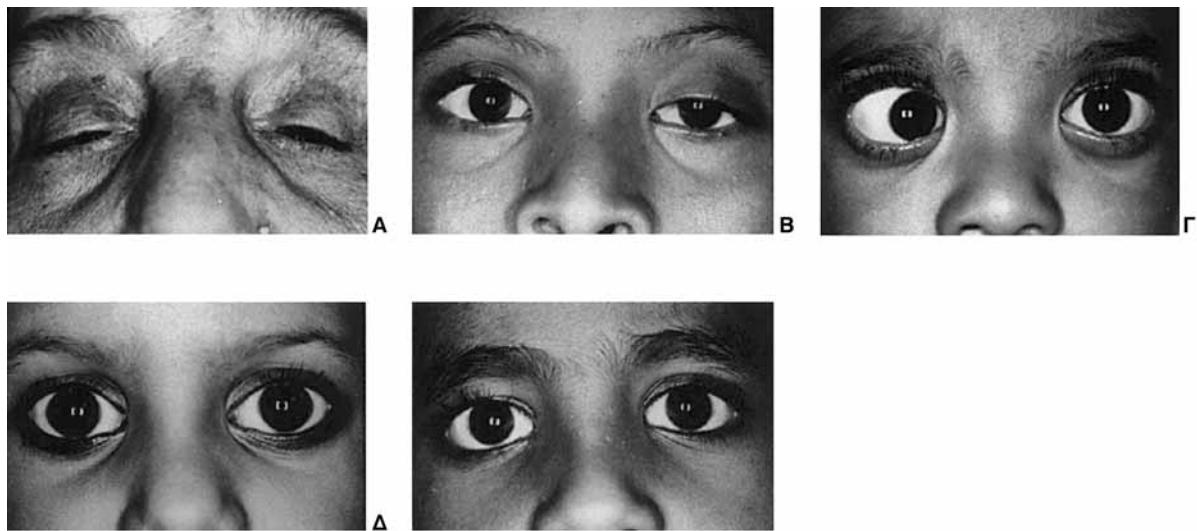
Τα CRV και HERNS χαρακτηρίζονται από απόφραξη των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και βλάβη των αγγείων του ΚΝΣ. Ένα ιδιάζον γνώρισμα των δύο αυτών συνδρόμων είναι η παρουσία αλλοιώσεων στην υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου με ύπαρξη οιδήματος, μία κατάσταση που ομοιάζει με ογκογένεση και παρακινεί τον κλινικό ιατρό στη διενέργεια βιοψίας. Οι «όγκοι» αυτοί αναπτύσσονται σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών και αποτελούν την κυριότερη αιτία θνησιμότητας. Ήδη από την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής των ασθενών παρουσιάζεται σταδιακή απώλεια της δραστηριότητας, ακολουθούμενη από εστιακές νευρολογικές διαταραχές και θάνατο εντός δεκαετίας. Ο θάνατος μπορεί να επέλθει και από νευρολογικές επιπλοκές σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών. Άλλα κοινά συμπτώματα είναι η αποπληξία, άνοια, ημικρανίες.

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε εμπλοκή αμφιβληστροειδοπάθειας στο σύνδρομο HERNS, ενώ μέχρι σήμερα η αμφιβληστροειδοπάθεια θεωρούνται κλινικό γνώρισμα μόνο του CRV.

Αξιοσημείωτη είναι η ανακάλυψη της πλήρους επικάλυψης της γενετικής περιοχής του HVR από την αντίστοιχη του συνδρόμου Usher τύπου IIB (Usher Syndrome type IIB, USH2B). Το σύνδρομο Usher έχει κύρια κλινικά χαρακτηριστικά τη συγγενή απώλεια της ακοής με ταυτόχρονη φυσιολογική λειτουργία της αιθουσιαίας μοίρας του κοχλία του έσω ωτός και την εμφάνιση μελαγχωματικής αμφιβληστροειδοπάθειας στη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής.

Σύνδρομο βλεφαροφίμωσης (Blepharophimosis Syndrome, BLES)

Το σύνδρομο βλαφαροφίμωσης (BLES)²⁹ είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη ασθένεια στην οποία παρατηρείται ανώμαλη ανάπτυξη των βλεφάρων των οφθαλμών. Χαρακτηρίζεται από ετερογένεια· προγενέστερες μελέτες ανάλυσης σύνδεσης σε οικογένειες εντόπισαν το μεταλλαγμένο γονίδιο στη χρωμοσωματική περιοχή 3q23, ενώ νεότερες έρευνες στην περιοχή 7p13-p21. Το BLES έχει ποικιλή εκφραστικότητα με τα ακόλουθα κύρια κλινικά γνωρίσματα: στένωση του οριζόντιου ανοιγματος των βλεφάρων (βλεφαροφίμωση), βλεφαρόπτωση, τηλέκανθος, επίκανθος (Εικ. 2). Διακρίνονται δύο τύποι:



Εικ. 2. A. Παραδείγματα κλινικών γνωρισμάτων της βλεφαροφύμωσης σε οικογένεια. A) σοβαρή αμφοτερόπλευρη βλεφαροφύμωση, B) μονόπλευρη ήπια βλεφαροφύμωση με τηλεκανθία, Γ) επίκανθος και τηλεκανθία, Δ) τηλέκανθος.

τύπος I, όπου η μεταβίβαση οφείλεται μόνο στα άρρενα άτομα, καθότι τα πάσχοντα θήλεα είναι στείρα, εξαιτίας ωθητικής βλάβης και αμηνόρροιας.

τύπος II, όπου και τα δύο φύλα μπορούν να μεταβιβάσουν τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

Εντούτοις, σε ποσοστό 96,5% παρατηρείται ατελής διεισδυτικότητα, αφού ορισμένες γενεές δεν εκδηλώνουν τα συμπτώματα.

Τα γονίδια που ευθύνονται για το BLES είναι το γονίδιο, που ευθύνεται για τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και το σύμπλοκο γονιδίων HOX1, μεταλλάξεις του οποίου έχουν ως αποτέλεσμα κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες π.χ. ανοιχτοί οφθαλμοί κατά τη γέννηση.

Φυλετικά χρωμοσώματα και σύνδρομα που σχετίζονται με την γενετική p21

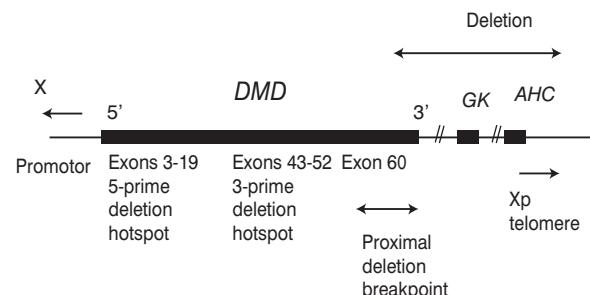
Σύνδρομο αλληλοδιαδοχικών γονιδίων (*Contiguous Gene Syndrome, CGS*)

Το σύνδρομο αλληλοδιαδοχικών γονιδίων³⁰⁻⁴⁰ περιλαμβάνει πέντε επιμέρους γενετικές ασθένειες:

- μυϊκή δυστροφία Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)
- απώλεια ακοής, με υπεύθυνο γονίδιο το DFN4
- συγγενής αδρενεργική υποπλασία (congenital adrenal hypoplasia)
- ανεπάρκεια κινάσης της γλυκερόλης (glycerol kinase deficiency)
- νοητική υστέρηση.

Τα γονίδια, που υφίστανται μεταλλάξεις είναι: το γονίδιο της δυστροφίνης DMD, DFN4, AHC, GK, MRX5/MRX29, (Εικ. 3). Τα γονίδια αυτά εδράζονται στο μικρό βραχίονα του X χρωμοσώματος και συγκεκριμένα στην περιοχή Xp21.2-p21.3.

Το CGS είναι μία πολύπλοκη νόσος, που περιλαμβάνει ένα σύνολο κλινικών συμπτωμάτων, καθώς και απόρροια διαγραφής αλληλοδιαδοχικών γονιδίων, τα οποία βρίσκονται στο ίδιο τμήμα του χρωμοσώματος. Είναι γνωστό και ως σύνδρομο ανεπάρκειας κινάσης της γλυκερόλης. Ως εκ



Εικ. 3. A. Διάγραμμα του τμήματος του μικρού βραχίονα του X χρωμοσώματος. Απεικονίζονται: A. τα γονίδια DMD, GK, AHC, B. το τμήμα που υφίσταται διαγραφή και Γ. Τα εξόνια που εμπλέκονται στο 98% των διαγραφών. Τα εξόνια που φαίνονται με οριζόντιες μικρές γραμμές, είναι τα τμήματα εκείνα του DNA που μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται σε πρωτεΐνη. Συνήθως, τα εξόνια είναι βραχύτερα από τα ενδόνια, δηλ. τις περιοχές των γενετικού υλικού που δεν καθικοποιούν πρωτεΐνη (Κατά Shrimpton, 2001)⁸.

τούτου, ένα τόσο περίπλοκο κλινικό φαινόμενο δε θα μπορούσε παρά να παρουσιάζει ποικιλή εκφραστικότητα ως προς την εκδήλωση των επιμέρους συμπτωμάτων.

Ταυτόχρονα με τη διαγραφή των υπόλοιπων γονιδίων, υφίσταται μετάλλαξη και ένα επιπλέον γονίδιο, υπεύθυνο για τη μελαγχρωματική αμφιβλητορειδοπάθεια (retinitis pigmentosa, RP6).

Επίσης, έχει αναφερθεί κλινική περίπτωση, στην οποία το DMD οφείλεται σε μετατόπιση (X;4) (p21;q26).

Τέλος, το σύνδρομο McLeod και η X-φυλοσύνδετη χρόνια κοκκιοματώδης νόσος (X-linked chronic granulomatous disease, X-CGD), οφείλονται σε μετάλλαξη γονιδίου, το οποίο βρίσκεται κοντά στο Xp21 του DMD. Το σύνδρομο McLeod χαρακτηρίζεται από την έλλειψη του αντιγόνου Kell των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Χρωμοσωμικές ατυπίες στη γενετική περιοχή p21 και σύνδρομα

Ένας αριθμός συνδρόμων επίσης παρατηρείται στην περιοχή p21 λόγω χρωμοσωμικών ατυπιών^{9,41-50}.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση άλλων συνδρόμων που σχετίζονται με την περιοχή p21

Σύνδρομα νοητικής υστέρησης (mental retardation, MR)	
Φαινυλκετονουρία (PKU)	t(3;12)(p21-pter;q24.1-qter)
X-Φυλοσύνδετη (X-linked MR, XLMR)	inv(X)(p21.1;q22)
XLMR	inv(X)(p21.3;p22.1)
Σύνδρομα ανοσοποιητικού συστήματος	
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (systemic lupus erythematosus)	Πολυμορφισμοί p21
Άλλα σύνδρομα	
Σύνδρομο 8p	del(8)(p21.3-qter); der(8;12)(p21;p13) t(1;3)(q43;p21)
Σύνδρομο 3p	del(p15.3-p21.2) / del (p15.3-p21.3)
Σύνδρομο 7p	t(2;15)(p21;q26) 8p21
Σύνδρομο 2p	
Σύνδρομο Charcot-Marie-Tooth τύπου 2 (CMT2)	6p21.3 / Xp21.3-21.2
Συγγενής αδρενεργική υπερπλασία (congenital adrenal hyperplasia)	
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση (hereditary haemochromatosis)	6p21.3
Εγκεφαλοπάθεια λόγω έλλειψης αμινο-μεθυλο-τρανσφεράσης (AMT)	3p21.2-21.1
Σύνδρομο Zellweger	6p21.1
Μελαγχρωματική ξηροδερμία (xeroderma pigmentosum)	6p21.1-12
Μελαγχρωματική αμφιβλητορειδοπάθεια (retinitis pigmentosa, RP)	6p21.2 / Xp21.1

ναστροφή στο χρωμόσωμα 7 (p14-p21). Χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, σοβαρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη και ποικίλα δυσμιορφικά γνωρίσματα.

Άλλα σύνδρομα που σχετίζονται με την γενετική περιοχή p21

Εκτός από τα ανωτέρω σύνδρομα αναφέρονται επίσης και σύνδρομα νοητικής υστέρησης (mental retardation, MR), σύνδρομα ανοσοποιητικού συστήματος (Πίν. 2), καθώς και άλλα σύνδρομα που οφείλονται σε μια μεγάλη ποικιλία γενετικών μεταβολών της γονιδιακής περιοχής p21^{2-4,51-55}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η γονιδιακή περιοχή p21 είναι ευάλωτη σε μεταλλάξεις ή χρωμοσωματικές ατυπίες, οι οποίες έχουν μεγάλη επίπτωση στον ανθρώπινο οργανισμό και σχετίζονται με την εμφάνιση μιας ποικιλίας συνδρόμων.

ABSTRACT

Frangou-Massourides H, Emmamouil-Nikoloussi E.N. Mutations of p21 gene domain and syndromes. Hell Iatr 2008, 74: 286-293.

This review article describes mutations and chromosomal aberrations which occur at the p21 gene domain and result in a variety of human syndromes. Autosomal dominant genetic diseases that correlate with the p21 gene domain, include Char syndrome (heart-hand syndrome) that is characterized by malformations of the face, heart and digits. The responsible gene is possibly located on chromosome 6 (6p12-p21 and 6p12-p21.1). The Brugada syndrome is also inherited as an autosomal dominant trait. The responsible gene for this syndrome is the SCN5A gene which is located on chromosome 3 (p21-24). Vasculopathy syndromes are rare syndromes inherited by the autosomal dominant character. They include three syndromes for which chromosome 3 and gene domain p21.1-p21.3 are responsible. Among them, the blepharophimosis (BLES) syndrome is the most common and is linked to mutations on chromosomal area 3q23 and 7p13-p21. In addition, X-linked syndromes related to gene domain p21 can occur. Contiguous gene syndrome (CGS) includes five genetic diseases, among which are Duchenne myopathy, that involve mutations of the following genes: DMD, DFN4,

AHC, GK, MRX5/MRX29, at the gene domain Xp 21.2-p21.3. Chromosomal aberrations at the gene domain p21 cause Wolf and Russell-Silver syndrome. Wolf syndrome is characterized by a lost chromosome 4p16, due to a translocation of the autosomal chromosomes 4;8 (p16;p21). Russell-Silver syndrome is caused by an inverted chromosome 7 (p14p21). In conclusion, mutations at the gene domain p21 can create a variety of important human syndromes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenberger JS. Ras mutations in human leukemia and related disorders. *Int J Cell Cloning* 1989, 7(6): 343-59.
2. Lo Iacono M, Di Costanzo A, Calogero RA, et al. The Hay Wells syndrome-derived TAp63alpha Q540L mutant has impaired transcriptional and cell growth regulatory activity. *Cell Cycle* 2006, 5: 78-87.
3. Kim HG, Higgins AW, Herrick SR, et al. Candidate loci for Zimmermann-Laband syndrome at 3p14.3. *Am J Med Genet A* 2007, 143: 107-11.
4. Wilke CM, Guo SW, Hall BK, et al. Multicolor FISH mapping of YAC clones in 3p14 and identification of a YAC spanning both FRA3B and the t(3;8) associated with hereditary renal cell carcinoma. *Genomics* 1994, 15: 22: 319-26.
5. Ørstavik KH, Tangeraas T, Molven A, Prescott TE. Distal phalangeal creases - a distinctive dysmorphic feature in disorders of the RAS signalling pathway? *Eur J Med Genet* 2007, 50: 155-8.
6. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006, 43: 833-42.
7. Gelb BD, Zhang J, Sommer RJ, Wasserman JM, et al. Familial patent ductus arteriosus and bicuspid aortic valve with hand anomalies; a novel heart-hand syndrome. *Am J Med Genet* 1999, 87: 175-9.
8. Shrimpton AE, Thomson LL, Hoo JJ. Duchenne muscular dystrophy as a contiguous gene syndrome: Del (X) (p21.2p21.3) with absence of dystrophin but normal multiplex PCR. *Int Pediatr* 2001, 16: 168-72.
9. Tommerup N, Nielsen F. A familial reciprocal translocation t(3;7) (p21;p13) associated with Greig opthalmolympathy craniofacial anomalies syndrome. *Am J Med Genet* 1983, 16(3): 313-21.
10. Satoda M, Pierpont MEM, Diaz GA, Bornemeier RA, Gelb BD. Char Syndrome, an Inherited Disorder With Patent Ductus Arteriosus, Maps to Chromosome 6p12-p21. *Circulation* 1999, 99: 3036-42.
11. Cohn AC, Kotschet K, Veitch A, Delatycki MB, McCombe MF. Novel ophthalmological features in hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, 33: 181-3.
12. Müller-Navia J, Nebel A, Oehler D, Theile U, Zabel B, Schleiermacher E. Microdissection and DOP-PCR-ba-

- sed reverse chromosome painting as a fast and reliable strategy in the analysis of various structural chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1996, 16: 915-22.
13. Chen CP, Chern SR, Lee CC, et al. Prenatal diagnosis of de novo t (2;18;14)(q33.1;q12.2;q31.2), dup(5) (q34q34), del(7) (p21.1p21.1), and del(10) (q25.3q25.3) and a review of the prenatally ascertained de novo apparently balanced complex and multiple chromosomal rearrangements. *Prenat Diagn* 2006, 26: 138-46.
 14. Van Esch H, Zanni G, Holvoet M, et al. X-linked mental retardation, short stature, microcephaly and hypogonadism maps to Xp22.1-p21.3 in a Belgian family. *Eur J Med Genet* 2005, 48: 145-52.
 15. Ganguly BB, Dalvi R, Mehta AV. Translocation (3;12) (p21-pter; q24.1-qter) and phenylketonuria. *Cytobios*. 2001, 106: 63-70.
 16. Kirschner LS, Taymans SE, Pack S, et al. Genomic mapping of chromosomal region 2p15-p21 (D2S378-D2S391): integration of Genemap '98 within a framework of yeast and bacterial artificial chromosomes. *Genomics* 1999, 62(1): 21-33.
 17. Temple IK. Char syndrome (unusual mouth, patent ductus arteriosus, phalangeal anomalies). *Clin Dysmorphol* 1992, 1: 17-21.
 18. Weber M, Wenz W, van Riel A, Kaufmann A, Graf J. The Holt-Oram syndrome. Review of the literature and current orthopedic treatment concepts. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997, 135(4): 368-75.
 19. Naveed M, Al-Ali MT, Murthy SK, et al. Ectrodactyly with aplasia of long bones (OMIM; 119100) in a large inbred Arab family with an apparent autosomal dominant inheritance and reduced penetrance: clinical and genetic analysis. *Am J Med Genet A* 2006, 140: 1440-6.
 20. Nelson MM, Cooper CK. Congenital defects of the breast - an autosomal dominant trait. *S Afr Med J* 1982, 61: 434-6.
 21. Zannoli R, Mostardini R, Matera M, Pucci L, Gelb BD, Morgese G. Char syndrome: an additional family with polythelia, a new finding. *Am J Med Genet* 2000, 95(3): 201-3.
 22. Satoda M, Zhao F, Diaz GA, et al. Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2000, 25: 42-6.
 23. Gelb BD, Zhang J, Sommer RJ, Wasserman JM, Reitman MJ, Willner JP. Familial patent ductus arteriosus and bicuspid aortic valve with hand anomalies: a novel heart-hand syndrome. *Am J Med Genet* 1999, 87(2): 175-9.
 24. Corrado D, Buja G, Basso C, Nava A, Thiene G. What is the Brugada syndrome? *Cardiol Rev* 1999, 7: 191-5.
 25. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, Brugada J. The Brugada Syndrome. *Arch* 2005, 98: 115-22.
 26. Pérez Riera AR, Antzelevitch C, Schapacknik E, Dubner S, Ferreira C. Is there an overlap between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia? *J Electrocardiol* 2005, 38: 260-3.
 27. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001, 69: 447-53.
 28. Frey D, Machler M, Seger R, Schmid W, Orkin SH. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod syndrome: fine mapping to the XK gene locus. *Blood* 1998, 71: 252-5.
 29. Maw M, Kar B, Biswas J, Biswas P, Nancarrow D, et al. Linkage of blepharophimosis syndrome in a large Indian pedigree to chromosome 7p. *Human Molecular Genetics* 1996, 5: 2049-54.
 30. Walz K, Caratini-Rivera S, Bi W, et al. Modeling del(17) (p11.2p11.2) and dup(17) (p11.2 p11.2) contiguous gene syndromes by chromosome engineering in mice: phenotypic consequences of gene dosage imbalance. *Mol Cell Biol* 2003, 23: 3646-55.
 31. Walz K, Spencer C, Kaasik K, Lee CC, Lupski JR, Paylor R. Behavioral characterization of mouse models for Smith-Magenis syndrome and dup(17)(p11.2p11.2). *Hum Mol Genet*. 2004, 13: 367-78.
 32. Hou JW. Detection of gene deletions in children with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, Kallmann syndrome, and ocular albinism by FISH studies. *Chang Gung Med J* 2005, 28: 643-50.
 33. Johnston JJ, Walker RL, Davis S, et al. Zoom-in comparative genomic hybridisation arrays for the characterisation of variable breakpoint contiguous gene syndromes. *J Med Genet* 2007, 44: 59.
 34. Cole DE, Clarke LA, Riddell DC, Samson KA, Seltzer WK, Salisbury S. Congenital adrenal hypoplasia, Duchenne muscular dystrophy, and glycerol kinase deficiency: importance of laboratory investigations in delineating a contiguous gene deletion syndrome. *Clin Chem* 1994, 40: 2099-103.
 35. Lewis B, Harbord M, Keenan R, Carey W, Harrison R, Robertson E. Isolated glycerol kinase deficiency in a neonate. *J Child Neurol* 1994, 9: 70-3.
 36. Frey D, Mächler M, Seger R, Schmid W, Orkin SH. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod syndrome: fine mapping of the XK gene locus. *Blood* 1988, 71: 252-5.
 37. Nevin NC, Hughes AE, Calwell M, Lim JH. Duchenne muscular dystrophy in a female with a translocation involving Xp21. *J Med Genet* 1986, 23: 171-3.
 38. Holden JJ, Smith A, MacLeod PM, Masotti R, Duncan AM. Xp21/autosome translocations. Case report and risk for Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1986, 29: 516-22.
 39. Bodrug SE, Roberson JR, Weiss L, Ray PN, Worton RG, Van Dyke DL. Prenatal identification of a girl with a t(X;4)(p21;q35) translocation: molecular characterisation, paternal origin, and association with muscular dystrophy. *J Med Genet* 1990, 27: 426-32.
 40. Kimura S, Mitsuda T, Misugi N, Saito F, Tonomura A, Sugita H. Clinical features in a girl with Duchenne muscular dystrophy with an X-autosome translocation; (X;4)(p21;q26). *Brain Dev* 1986, 8: 619-23.
 41. Schrander-Stumpel CT, Fryns JP, Hamers GG. Sotos syndrome and de novo balanced autosomal translocation

- ((3;6)(p21;p21)). Clin Genet 1990, 37: 226-9.
42. Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet 2000, 94: 254-61.
43. Rodríguez L, Zollino M, Climent S, Mansilla E, et al. The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): a description of a second case. Am J Med Genet A 2005, 136(2): 175-8.
44. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. Am J Hum Genet 2003, 72: 590-7.
45. Faravelli F, Murdolo M, Marangi G, Bricarelli FD, Di Rocco M, Zollino M. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: A new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. Am J Med Genet A 2007, 143: 1169-73.
46. Müller-Navia J, Nebel A, Oehler D, Theile U, Zabel B, Schleiermacher E. Microdissection and DOP-PCR-based reverse chromosome painting as a fast and reliable strategy in the analysis of various structural chromosome abnormalities. Prenat Diagn 1996, 16: 915-22.
47. Martolf JT, Chase TR, Jalal SM, Wasdahl WA. Familial transmission of Wolf syndrome resulting from specific deletion 4p16 from t(4;8)(p16;p21) mat. Clin Genet. 1987, 31: 366-9.
48. Bernard LE, Peñaherrera MS, Van Allen MI, et al. Clinical and molecular findings in two patients with russell-silver syndrome and UPD7: comparison with non-UPD7 cases. Am J Med Genet 1999, 87: 230-6.
49. Moore GE, Abu-Amro S, Wakeling E, et al. The search for the gene for Silver-Russell syndrome. Acta Paediatr Suppl 1999, 88: 42-8.
50. Nakabayashi K, Fernandez BA, Teshima I, et al. Molecular genetic studies of human chromosome 7 in Russell-Silver syndrome. Genomics 2002, 79: 186-96.
51. Frints SG, Jun L, Fryns JP, et al. Inv(X) (p21.1;q22.1) in a man with mental retardation, short stature, general muscle wasting, and facial dysmorphism: clinical study and mutation analysis of the NXF5 gene. Am J Med Genet A 2003, 119: 367-74.
52. Gao XC, Xi GS, Zhang FC. Research progress on non-syndromic X-linked mental retardation related gene PAK3. Yi Chuan 2007, 29: 523-7.
53. Kong EK, Chong WP, Wong WH, et al. p21 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2007, 46: 220-6.
54. Goulvestre C, Chéreau C, Nicco C, Mouthon L, Weill B, Batteux F. A mimic of p21WAF1/CIP1 ameliorates murine lupus. J Immunol 2005, 175: 6959-67.
55. Faravelli F, Murdolo M, Marangi G, Bricarelli FD, Di Rocco M, Zollino M. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: A new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. Am J Med Genet A 2007, 143: 1169-73.

Αλληλογραφία:

Ε. Φράγκου

Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

E. Frangou

Department of General Biology
Medical School
541 24 Thessaloniki
Greece

Διαγνωστική εκτίμηση σαρκωμάτων μαλακών μορίων με εντόπιση στα άκρα στα παιδιά

Βασιλική Σίδη¹, Γιώργος Φραγκανδρέας²

¹ Παιδοογκολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

² Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Τα σαρκώματα των μαλακών μορίων (ΣΜΜ) είναι ετερογενής ομάδα κακοήθων μεσεγχυματικών όγκων. Το πρωτογενές μεσέγχυμα διαφοροποιείται σε διάφορους συνεκτικούς ιστούς του σώματος (τένοντες, συνδέσμους, μυς και οστά). Έτσι τα ΣΜΜ μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Εντούτοις, το 20% των όγκων αυτών εντοπίζεται στα άκρα (συχνότερα δε στα κάτω άκρα). Η σταδιοποίηση των ΣΜΜ είναι καθοριστική διότι η πρόγνωσή τους εξαρτάται από το στάδιο, τον ιστολογικό τύπο, την πρωτοπαθή θέση, το μέγεθος του όγκου και την ηλικία του ασθενούς. Με το συνδυασμό χειρουργικής εξαί-

ρεσης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας επιτυγχάνεται τοπικός έλεγχος της νόσου σε ποσοστό 80-90%. Οι τοπικές υποτροπές όμως είναι συχνές λόγω της πλημμελούς εξαίρεσης του όγκου στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Η απεικονιστική εκτίμηση των όγκων αυτών παραμένει ουσιαστική τόσο κατά την αρχική διάγνωση-σταδιοποίηση όσο και κατά την παρακολούθηση των ασθενών για υποτροπή της νόσου. Η επιβίωση εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο της νόσου, το μέγεθος, την πρωτοπαθή θέση του όγκου και την ηλικία του ασθενούς.

Ελληνική Ιατρική 2008, 74: 294-305.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα των μαλακών μορίων (ΣΜΜ) συνιστούν ομάδα ετερογενών κακοήθων νεοπλασιών που προέρχονται από τον εξωσκελετικό μεσεγχυματικό ιστό, εξαιρουμένου του σπλαγχνικού και του λεμφοεπιθηλιακού. Κατατάσσονται ανάλογα με τον ιστό προέλευσής τους, όπως λίπος, μυς, ινώδης, αγγειακός, νευροικός ιστός. Τα ΣΜΜ είναι κακοήθεις μεσεγχυματογενείς όγκοι οι οποίοι μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Αποτελούν το 5% των κακοήθων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας, με ετήσια επίπτωση $11/10^6$ του πληθυσμού ατόμων αυτής της ηλικίας¹⁻⁴. Συνιστούν μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα νοσολογική οντότητα, καθώς η ποικιλομορφία των ιστολογικών τύπων τους, η εμφάνισή τους σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, η ανάγκη ορθής

αξιολόγησης των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων καθώς και η υποχρεωτική εξατομίκευση της κατάλληλης για το κάθε περιστατικό θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματά τους. Η οργάνωση και ο προγραμματισμός της θεραπείας ΣΜΜ σε παιδιά και εφήβους πρέπει να γίνεται από ιατρική ομάδα διαφορετικών ειδικοτήτων προκειμένου να καθορίσουν τη βέλτιστη θεραπεία των ασθενών αυτών. Οι σημαντικές πρόσδοι των τελευταίων χρόνων σε όλους τους τομείς της ιατρικής, από τη γενετική ανάλυση ως τη μετεγχειρητική αποκατάσταση των ασθενών, συνέβαλαν σημαντικά τόσο στη διαλεύκανση πολλών ερωτημάτων σχετικά με τη βιολογική συμπεριφορά αυτών των όγκων, όσο και στην εφαρμογή αποτελεσματικής, για την κάθε περίπτωση, θεραπευτικής αντιμετώπισης⁵⁻¹⁶.

Η ταξινόμηση των σαρκωμάτων αυτών είναι δύσκολη και γίνεται σε ιστογενετική βάση ανάλογα με τον ιστό προς τον οποίο προσομοιάζουν. Επιπρόσθετες ιστοπαθολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρονικής μικροσκόπησης και ανοσοϊστοχημείας, η κυτταρομετρία ροής και η κυτταρογενετική, μπορούν να βοηθήσουν τον προσδιορισμό των ιδιαιτέρων υποκατηγοριών ανάμεσα στις σημαντικότερες ιστολογικές κατηγορίες. Οι τεχνικές κυτταρογενετικής και μοριακής βιολογίας έχουν βοηθήσει σημαντικά στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των ΣΜΜ και μπορεί να συμβάλλουν ουσιαστικά στη διαγνωστική των εκτίμησης. Ο ιστολογικός τύπος και η διαφοροποίηση ενός σαρκώματος, ο βαθμός κακοήθειας (grade) και η σταδιοποίηση αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κατά την αρχική διάγνωση⁷⁻⁸.

Στον πίνακα 1 περιγράφονται οι κλινικοί και βιολογικοί χαρακτήρες, η θεραπευτική αντιμετώπιση και η πρόγνωση των συχνότερων τύπων ΣΜΜ που εντοπίζονται στα άκρα.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία των ΣΜΜ παραμένει άγνωστη, έχουν δύμως συσχετισθεί με γενετικές παθήσεις, όπως η νευροινωμάτωση τύπου I, η αδενοινωμάτωση του πνεύμονα, το φετινοβλάστωμα, το σύνδρομο Li-Fraumeni, το σύνδρομο Beckwith-Wideman, την ιονίζουσα ακτινοβολία, τη χημική έκθεση σε χλωροφαΐνολη, χλωριούχο βινύλιο κλπ. Το σύνδρομο Li-Fraumeni οφείλεται σε μεταλλάξεις του σωματικού γονιδιώματος, οι οποίες αφορούν στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53⁹⁻¹⁰.

Χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες ανιχνεύονται στα κύτταρα των κυψελιδικών και των εμβρυϊκών φαρδομυσαρκωμάτων (ΡΜΣ). Διαμεταθέσεις μεταξύ του γονιδίου FKHR στο χρωμόσωμα 13 και του γονιδίου PAX3 στο χρωμόσωμα 2 ή του PAX 7 στο χρωμόσωμα 1 είναι χαρακτηριστικά του κυψελιδικού τύπου ΡΜΣ [t(2;13) ή t(1;13)]. Η διαμετάθεση του PAX 3 φαίνεται ότι λαμβάνει χώρα σε περιπτώσεις ΡΜΣ που εκδηλώνονται στην εφηβική ηλικία και σχετίζεται με πτωχότερη επιβίωση^{11,12}. Ο εμβρυϊκός τύπος χαρακτηρίζεται από σταθερή απώλεια γενετικού υλικού που αφορά το βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 (11p15) και υποδηλώνει συμμετοχή στην παθογένεια ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου που δεν ταυτοποιήθηκε ακόμη¹³.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ

Η σταδιοποίηση των ΣΜΜ σήμερα γίνεται με το TNM σύστημα το οποίο ακολουθούν τα νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αναπτύσσει η ομάδα STS-COG (Soft Tissue Sarcoma Committee Children's Oncology Group)^{15,16}. Η κατάταξη σε ομάδες γίνεται ανάλογα με τον υπολειπόμενο όγκο μετά την αρχική χειρουργική αφαίρεση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΣΜΜ που εντοπίζεται στα άκρα, παρουσιάζουν στην πλειονότητά τους μια βραδέως αναπτυσσόμενη εξεργασία του υποδορίου ή βαθύτερων ανατομικών στρωμάτων, συνήθως ασυμπτωματική και σπανιότερα επώδυνη. Τα συμπτώματα οφείλονται κυρίως σε τοπική διήθηση παρακείμενων ιστών. Συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες και απώλεια βάρους, είναι σπάνια, όταν όμως συμβαίνουν αφορούν ασθενείς με μεταστατική νόσο. Πολλά από τα πάσχοντα παιδιά αναφέρουν ότι αντιλήφθηκαν την ύπαρξη της μάζας μετά από τοπικό τραυματισμό ή κάκωση. Αν η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας είναι κοντά σε άρθρωση τότε το άλγος - αν συνυπάρχει - μπορεί να αποδοθεί σε τραυματισμό ή σε κάκωση και συνήθως συνιστάται ανάπτυση και χορήγηση αντιφλεγμονωδών ή και αντιμικροβιακών παραγόντων. Όταν ο όγκος διηθεί τους παρακείμενους ιστούς, μπορεί να δημιουργήσει ερυθρότητα και οίδημα των μαλακών μορίων της περιοχής που να αποδοθούν σε φλεγμονή. Είναι προφανές ότι η μάζα προουπήρχε και απλώς ο τραυματισμός στη συγκεκριμένη ανατομική περιοχή προκάλεσε των προσοχή του ασθενούς^{2-4,17}.

Για να αποδοθεί γενεσιονοργός συσχέτιση μεταξύ τραυματισμού και της πρόκλησης κακοήθους ανάπτυξης θα πρέπει να συντρέχουν οι δύο και οι προϋποθέσεις που προ 60ετίας έθεσε ο Ewing¹⁸: α) ο τραυματισμός θα πρέπει να ήταν ισχυρός β) θα πρέπει, πέραν κάθε αμφιβολίας, η τραυματισθείσα περιοχή να ήταν προηγουμένως απόλυτα υγιής γ) θα πρέπει να μεσολάβησε ικανό χρονικό διάστημα από τον τραυματισμό μέχρι τη διαπιστωση της ανάπτυξης του κακοήθους όγκου δ) η συμπτωματολογία από τον τραυματισμό θα πρέπει να είχε παραταθεί μέχρι τη στιγμή που διαπιστώθηκε ο όγκος και ε) να μην υπάρχει αμφιβολία ότι η ανατομική περιοχή του τραυματισμού συμπίπτει με την εντόπιση του κακοήθους όγκου.

Πίνακας 1. Κλινικοί και βιολογικοί χαρακτήρες των ΣΜΜ εντοπισμένων στα άκρα

Τύπος σαρκώματος	Κυτταρογενετική μελέτη	Συνήθης ηλικία	Καλοί προηγωστικοί παράγοντες	Πρόγνωση	Θεραπευτική αντιμετώπιση
Ραβδομιαστράκωμα (ΡΜΣ)	- Κυψελοδάδες t(2;13) ή t(1;13) - Εμβρυϊκό t (11;15,5)	2-6 χρόνων 19-25 χρόνων	Στάδιο (I-III) Μέγεθος <5 cm Ηλικία 1-7 χρόνων Εμβρυϊκό ΡΜΣ	Στάδιο I 3ης 89% Στάδιο II 73% Στάδιο III 59% Στάδιο IV 25%	- Χειρουργική εξάρεση - ΑΘ - ΧΜΘ: βινκριστίνη, εποποτίνη, ακτινομακίνη, δοξορουμβικίνη, κυκλοφωρασφαμίδη
Συνορθιακό σάρκωμα	Μεσογχυματικά κυττάρα t (x; 18)	έφηβοι νεαροί ενήλικες	Ηλικία <14 χρόνων Μέγεθος <5 cm Επασβεστώσεις	Στάδιο I, II: 70% Στάδιο III, IV: πτωχή	- Χειρουργική εξάρεση με ή χωρίς ΑΘ - ΧΜΘ: Ιφωσφαμίδη, δοξορουμβικίνη, ακτινομακίνη
Ινοβλάστες	<2 χρόνων Εφηβοί		Ηλικία <5 χρόνων	- Πολύ καλή μάνιο με χειρουργική εξάρεση - 5ης ηγ. επιβίωση 39-60%	Χειρουργική εξάρεση ΑΚΤΩΜΘ αν δεν είναι δυνατή η χειρουργική εξάρεση
Ινοβλάστες /19ρ+	t (12; 15) t (x; 18) t(2,5)	10-20 χρόνων	Ενπότηση στα άκρα	5ης ηγ. επιβίωση 27-53%	Χειρουργική εξάρεση ΧΜΘ: βινκριστίνη, ντακτινομακίνη, κυκλοφωρασφαμίδη ± δοξορουμβικίνη
Λιποσάρκωμα	t(12; 16)	0-2 χρόνων 10-20 χρόνων 50-60 χρόνων	Παιδιά Μυξοειδής τύπος	Πολύ καλή με χειρουρ- γική εξάρεση	Χειρουργική εξάρεση με χωρίς ΑΚΤ
Κυψελοδάδικό σάρκωμα μαλακών μορίων	Μεσόδρυμα Νευροεπιθήλιο t(x; 17)	15-35 χρόνων	Μικρή ηλικία Μέγεθος <5 cm	5ης ηγ. επιβίωση 27-59% Θάνατος από τη νόσο μετά 10-20 χρονία	Χειρουργική εξάρεση ΧΜΘ (με δοξορουμβικίνη) ή ΑΚΤ μόνο μετά υποτροπή

ΑΘ: ακτινοθεραπεία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Χρειάζεται ιδιαίτερη επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση των ΣΜΜ. Είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί επαρχιακής η έκταση του πρωτοπαθούς όγκου και να ερευνηθεί η ύπαρξη ή όχι μεταστατικής νόσου. Είναι γεγονός ότι όταν η κακοήθεια «κραυγάζει» εύκολα διαγνώσκεται. Όμως είναι πολύ σημαντικό να γίνει έγκαιρη η διάγνωση στο χρονικό διάστημα που ακόμη «ψιθυρίζει». Έτσι, είναι δυνατόν να επιτευχθεί καλύτερη αντιμετώπιση και ενδεχομένως να υπάρξει καλύτερη έκβαση της νόσου.

Αρχικά, η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, θα μας κατευθύνει προς την ύπαρξη όγκου των άκρων συμβατού με ΣΜΜ. Η προσεκτική κλινική εξέταση που θα ακολουθήσει, θα ανιχνεύσει τον όγκο καθώς και τα συνοδά ευρήματα, όπως λεμφαδενικές διογκώσεις. Θα ακολουθήσει εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει γενική εξέταση αιμάτος, TKE, γενική ούρων, έλεγχο νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, προσδιορισμό γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH).

Επίσης άμεσα, πρέπει να προγραμματισθεί απεικονιστικός έλεγχος της περιοχής στην οποία έχει ψηλαφηθεί ο όγκος που περιλαμβάνει: α) Απλές ακτινογραφίες και ECHO της περιοχής, που παρέχουν τα πρώτα στοιχεία για την ύπαρξη όγκου, πιθανών λεμφαδενικών διηθησεων και αποφράξεων ή πιθανής οστικής διηθησης β) αξονική τομογραφία (Computing Tomography CT), αλλά και μαγνητική τομογραφία (MRI) που θα αποδώσει καλύτερα την ανατομία της περιοχής και ενδεχομένως τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε συνδυασμό με CT της περιοχής αν υπάρχει η δυνατότητα.

Θα πρέπει ακόμη να προγραμματισθούν οι απεικονιστικές εξετάσεις σταδιοποίησης που περιλαμβάνουν: α) CT άνω-κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου για την αποκάλυψη κυρίως διογκωμένων λεμφαδένων καθώς, και CT θώρακος με σκιαγραφία για τον αποκλεισμό πνευμονικών μεταστάσεων β) ⁹⁹Tc-MDP σπινθηρογράφημα οστών, το οποίο θα ανιχνεύσει πιθανές οστικές μεταστάσεις γ) αμφοτερόπλευρο μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία για την ανίχνευση μυελικής διηθησης δ) βιοψία της πρωτοπαθούς εστίας και των ύποπτων λεμφαδένων (Πίν. 2).

Αναλυτικότερα περιγράφονται κατωτέρω οι σημαντικότερες απεικονιστικές εξετάσεις για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση των ΣΜΜ που εντοπίζονται στα άκρα:

Πίνακας 2. Διαγνωστική εκτίμηση ΣΜΜ εντοπισμένων στα άκρα

Λεπτομερές ιστορικό
Κλινική εξέταση
Α/φία της πάσχουσας περιοχής
ECHO της πάσχουσας περιοχής
CT της πάσχουσας περιοχής
MRI της πάσχουσας περιοχής
PET/CT της πάσχουσας περιοχής
Βιοψία πρωτοπαθούς εστίας και ύποπτων λεμφαδένων
CT θώρακος
CT άνω-κάτω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊου
Ολοσωματικό σπινθηρογράφημα οστών
Αμφοτερόπλευρο μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
Βιοψία της πρωτοπαθούς εστίας και των ύποπτων λεμφαδένων

- Αξονική τομογραφία (Computing Tomography CT): Είναι εύκολος και γρήγορος τρόπος διάγνωσης, αλλά απαιτεί τη χορήγηση σκιαγραφικού που είναι περιοριστικό σε περιπτώσεις παιδιών με ιστορικό αλλεργίας. Πλεονέκτημα της CT είναι ο σύντομος χρόνος εξέτασης, ιδιαίτερα χρήσιμο για μικρά παιδιά, διότι αποφεύγεται η νάρκωση. Πλεονέκτημα επίσης αποτελεί η ευαισθησία της CT στην ανάδειξη αιμορραγίας, αποτιτανώσεων αλλά και διήθησης των οστών.

- Μαγνητική τομογραφία (MRI): Η MRI είναι περισσότερο ευαίσθητη από την CT, αποκαλύπτοντας πολύ μικρούς όγκους που μπορεί να διαφεύγουν από τη CT. Αναδεικνύει περισσότερες ανατομικές λεπτομέρειες σε τρία επίπεδα. Μπορεί να αναδείξει αιμορραγίες, συμπαγή και κυστικά στοιχεία μέσα στον όγκο και να διακρίνει όγκους από το οίδημα ή κυστικούς σχηματισμούς. Αδυνατεί, όμως να αναδείξει αποτιτανώσεις ή διηθηση οστών. Η T_1 ακολουθία αποκαλύπτει καλύτερα ανατομικές σχέσεις ενώ η T_2 αναδεικνύει καλύτερα μόρια που περιέχουν νερό, επομένως αποκαλύπτει καλύτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Φαίνεται, επομένως ότι η διακριτική ικανότητα της MRI είναι μεγαλύτερη, γι' αυτό χρησιμοποιείται ως εξεταση πρώτης γραμμής και συμπληρώνεται από την CT στις περιπτώσεις που απαιτείται η διευκόλυνση άλλων χαρακτηριστικών όπως η προσβολή του υπερκείμενου οστού ή η ύπαρξη αποτιτανώσεων¹⁹.

- Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι μια πρωτοποριακή απεικονιστική μέθοδος που εξασφαλίζει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση των ΣΜΜ. Οι πρόσοδοι στην τεχνολογία επιτρέπουν σήμερα την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, να συνδυαστεί με την

CT με αποτέλεσμα την αποκάλυψη της ανατομικής θέσης, του μεγέθους, του χαρακτήρα και της έκτασης του δύκου, με εξαιρετική ακρίβεια. Λειτουργικές και ανατομικές εικόνες αποκτώνται στην ίδια χρονική περίοδο της εξέτασης και επιπροσθάλλονται αυτόματα εξασφαλίζοντας τη δυνατότητα συνεκτίμησης με αποτέλεσμα μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια. Στην PET το ραδιοφάρμακο FDG ανάλογη της γλυκόζης ραδιοεπισημασμένο με F-18 προσλαμβάνεται από υπερμεταβολικούς ιστούς, όπως είναι τα καρκινικά κύτταρα. Αυτό επιτρέπει στην PET να απεικονίζει τον κακοήθη ιστό, συχνά πριν αυτός γίνεται ορατός με άλλες μεθόδους. Συγκεκριμένα, με την εξέταση αυτή απεικονίζεται η λειτουργία των παθολογικών ιστών, ενώ η CT και η MRI μπορούν να απεικονίσουν τις μορφολογικές μεταβολές των ίδιων προσβεβλημένων ιστών²⁰⁻²². Έτσι η απεικονιστική αυτή εξέταση μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά στην αρχική διάγνωση των ΣΜΜ, σταδιοποίηση, έλεγχο υποτροπής, εκτίμηση υπολειμματικής νόσου καθώς και στην πρώιμη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

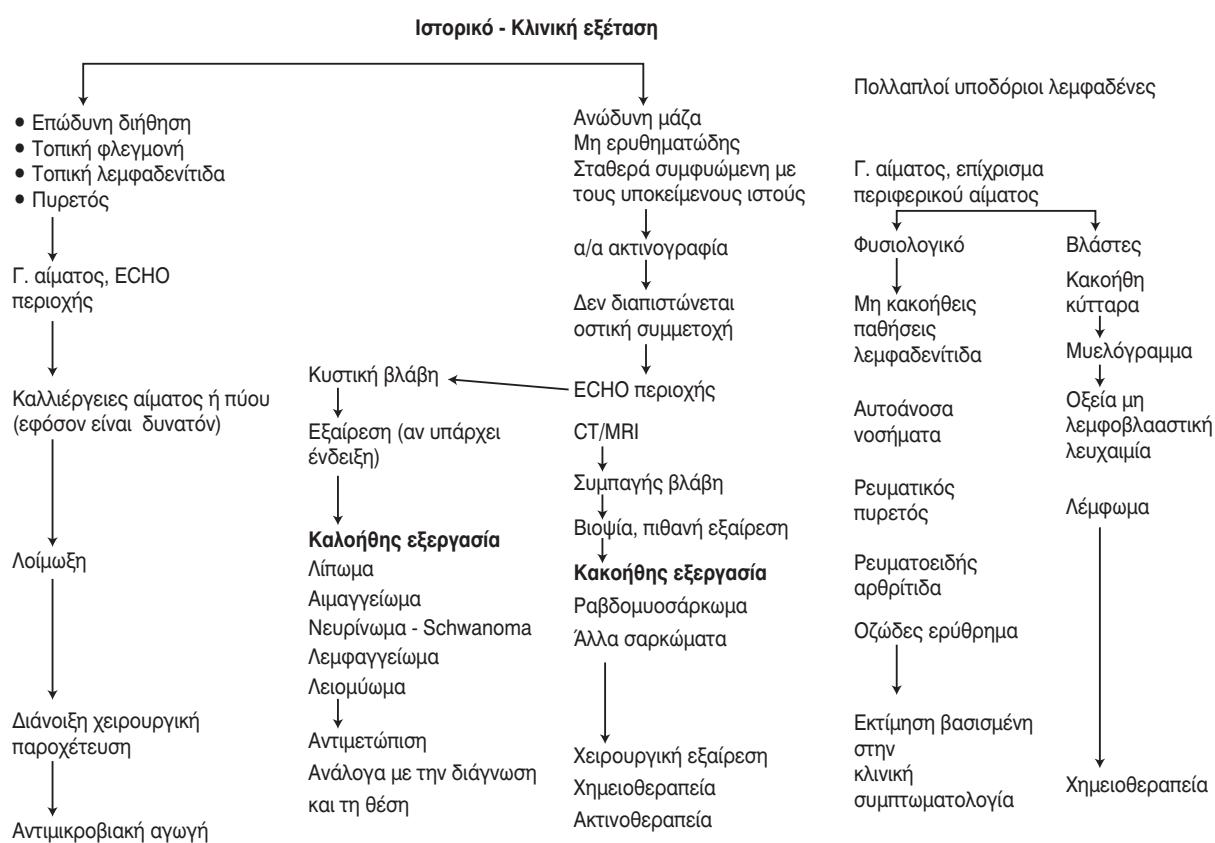
Στον πίνακα 3 περιγράφεται ο αλγόριθμος της διαγνωστικής προσέγγισης των ΣΜΜ με εντόπιση

τα άκρα, ο οποίος αναλύεται λεπτομερώς κατωτέρω:

• Επώδυνη συληροής σύστασης διόγκωση που προκαλεί φλεγμονώδη διήθηση των υποκείμενων ιστών αποτελεί ισχυρή ένδειξη λοιμωξης. Εν τούτοις, διάφοροι τύποι δύκων μπορεί να ερεθιστούν από τραυματισμό και να εμφανίσουν ανάλογη συμπτωματολογία. Είναι γνωστό ότι οι λοιμώξεις μπορούν εύκολα να επιβεβαιωθούν κλινικά. Σε αμφίβολες καταστάσεις είναι λογικό να χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή μέχρι την τεκμηρίωση της ακριβούς διάγνωσης. Αν κατά την εξέταση διαπιστώνεται κλυδωνασμός που είναι καλύτερο να αποδειχθεί υπερηχοτομογραφικά, απαιτείται παρακέντηση του υγρού, καλλιέργεια ή διάνοιξη και παροχέτευση. Το ECHO της περιοχής μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της έκτασης και του βαθμού της λοιμωξης των μαλακών μορίων.

• Οι περισσότεροι δύκοι καλοήθεις ή κακοήθεις είναι ανώδυνοι και συμφυσμένοι με τα παρακείμενα όργανα. Κακοήθεις εξεργασίες μπορεί να είναι συμφυσμένες και να διηθούν τους υποκείμενους ιστούς, όμως και ορισμένοι καλοήθεις δύκοι μπορεί να εμφανίζονται ιδιαίτερα διηθητικοί και επιθετικοί.

Πίνακας 3. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ΣΜΜ εντοπισμένων στα άκρα



• Το υπερηχοτομογράφημα (ECHO) της περιοχής μπορεί να βοηθήσει, εάν η μάζα των μαλακών μορίων δεν προέρχεται από οστική εξεργασία. Ακόμη μπορεί να διακρίνει κυστικές από συμπαγείς βλάβες. Για τον ακριβή προσδιορισμό της εξεργασίας η MRI υπερτερεί της CT.

• Απλές ακτινογραφίες επιβεβαιώνουν κατάγματα οστών, αιματώματα, επασβεστώσεις, κύστεις ή μια πρωτοπαθή οστική εξεργασία που επεκτείνεται στα μαλακά μόρια.

• Βιοψία της εξεργασίας των μαλακών μορίων δια βελόνης μπορεί να τεκμηριώσει τη διάγνωση της κακοήθειας, όμως συνήθως το υλικό είναι ανεπαρκές. Έτσι για τον καθορισμό του υποτύπου του σαρκώματος καθώς επίσης για την κυτταρογενετική και μοριακή τυποποίησή του, απαιτείται χειρουργική εκτομή και λήψη βιοψίας. Οι κυστικές εξεργασίες των μαλακών μορίων είναι σχεδόν πάντα καλοήθεις και απαιτείται απλή χειρουργική εξαίρεσή των²³.

• Οι καλοήθεις όγκοι είναι δυνατόν, ιδιαίτερα όταν είναι ευμεγέθεις να διηθούν και να καταστρέφουν τις οστικές δομές, αλλά δε μεθίστανται.

Τα λιπώματα είναι συχνά και απαντώνται συνήθως στο υποδόριο λίπος. Τα αιμαγγειώματα κατά το πλείστον εμφανίζονται στο δέρμα, ενώ το 60% αφορά την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Μεγάλα αιμαγγειώματα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές, όπως απόφραξη των αεροφόρων οδών ή θρομβοκυττοπενία λόγω κατανάλωσης αιμοπεταλίων. Συνήθως παρουσιάζονται τη νεογνική περίοδο, εμφανίζονται αύξηση τους πρώτους μήνες της ζωής, προοδευτικά όμως υποστρέφονται. Εάν προκαλούν συμπτώματα, απαντούν στη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών ή ιντερφερόνης-α. Τα νευρινώματα και τα Schwannomas πρωτίστως απαντώνται κατά μήκος των περιφερικών νεύρων, είναι όμως δυνατόν να εμφανιστούν και στον κορμό. Αφορούν στην πλειονότητα άτομα με νευροινωμάτωση, μπορεί να αυξηθούν ιδιαίτερα, αντιμετωπίζονται αποκλειστικά χειρουργικά και σπάνια παρουσιάζουν κακοήθη εξαλλαγή. Τα λεμφαγγειώματα αποτελούν λεμφικές δυσμορφίες που αναπτύσσονται τοπικά ή γενικεύονται και συνήθως εμφανίζονται στην περιοχή του τραχήλου ή της μαισχάλης αλλά και στο θώρακα. Τέλος το λειομύωμα είναι πολύ σπάνιος μυϊκός όγκος που είναι απαραίτητο να διαφοροδιαγνωσθεί από το λειομυοσάρκωμα.

• Το ραβδομυοσάρκωμα (PMΣ) είναι το συχνότερο ΣΜΜ της παιδικής ηλικίας. Εντοπίζεται

στα άκρα σε ποσοστό 20%.

• Τα μη-ραβδομυοσάρκωματάδη σαρκώματα (ΜΡΣΜΜ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα η οποία περιλαμβάνει σαρκώματα καλής διαφοροποίησης αλλά και ιδιαίτερα επιθετικά και μεταστατικά.

• Ορισμένες καλοήθεις καταστάσεις παρουσιάζουν λεμφαδενίτιδα όπως αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματικός πυρετός, νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, οξώδες ερύθημα).

Οι Mankin και συν.²⁴ διατύπωσαν ορισμένα αξιώματα σε σχέση με τις ογκωτικές εξεργασίες των μαλακών μορίων που θα μπορούσαν δυνητικά να καθοδηγήσουν ορθά τη σκέψη στην εκτίμηση και μελέτη των ασθενών αυτών. Τα αξιώματα αυτά παρατείνονται κατωτέρω με μικρές μόνον παρεμβάσεις στη διατύπωσή των (Πίν. 4).

• Οι όγκοι των μαλακών μορίων είναι, συχνά περισσότερο επιθετικοί απ' ότι οι οστικοί όγκοι και απαιτούν προσεκτική εκτίμηση πριν να αποφασισθεί η χειρουργική εξαίρεσή τους ή πριν εφησυχάσει κανείς τον ασθενή.

• Πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος του όγκου σε σχέση με την ανατομική περιοχή στην οποία εντοπίζεται. Οι ευμεγέθεις όγκοι έχουν πιο πολλές πιθανότητες να είναι κακοήθεις απ' ότι οι μικρότεροι.

• Οι όγκοι των μαλακών μορίων καθώς αναπτύσσονται τείνουν να οργανώνονται κατ' αντιστοιχία προς τον ιστό προέλευσής τους. Έτσι, το λιποσάρκωμα στερείται πλούσιας νεοαγγείωσης, ενώ το αγγειοσάρκωμα είναι εξαιρετικά αγγειοβριθές. Το νευρινώμα και το νευρινοσάρκωμα αναπτύσσονται κατά μήκος των νεύρων και το ινοσάρκωμα συνήθως αναπτύσσεται σε τενόντια διαστήματα. Αυτή η γενική αρχή έχει τις εξαιρέσεις της. Έτσι το συνοβιακό σάρκωμα σπανίως αναπτύσσεται εντός ενός αρθρικού θυλάκου, ενώ πιο

Πίνακας 4. Αξιώματα του Mankin και συν.²⁴ για τις ογκωτικές εξεργασίες των μαλακών μορίων

Τα ΣΜΜ είναι επιθετικότερα των οστικών όγκων.

- Οι ευμεγέθεις όγκοι είναι συνήθως κακοήθεις (εξαίρεση αποτελεί το ΡΜΣ που εντοπίζεται στην άκρα χείρα και τον άκρο πόδα που παρά το μικρό του μέγεθος είναι ιδιαίτερα επιθετικό).
- Οι όγκοι των μαλακών μορίων αναπτύσσονται κατ' αντιστοιχία προς τον ιστό προέλευσής τους.
- Οι καλοήθεις όγκοι των μαλακών μορίων διατηρούν για πολλά χρόνια το ίδιο μέγεθος.
- Ασθενείς με νευροινωμάτωση τύπου I αναπτύσσουν συχνά νευρινοσαρκώματα.

συχνά εγγύς αυτού.

- Οι περισσότεροι καλοήθεις όγκοι των μαλακών μορίων διατηρούν για πολλά χρόνια το ίδιο μέγεθος (λίπωμα, ίνωμα, νευρίνωμα, κ.λπ.), ενώ τα σαρκώματα σύντομα αποκτούν μεγάλο μέγεθος.

- Εάν εντός ενός όγκου των μαλακών μορίων διαπιστωθούν αποτιτανώσεις, το πιθανότερο είναι να πρόκειται για αιμαγγείωμα ή αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία. Εάν από την απλή ακτινογραφία ή την CT διαπιστωθεί ότι ένας κακοήθης όγκος των μαλακών μορίων έχει αποτιτανώσεις, το πιθανότερο είναι να πρόκειται για συνοβιακό σάρκωμα ή λιποσάρκωμα.

- Το κακόθεις ινώδες ιστοικύττωμα, το ινοσάρκωμα και το συνοβιακό σάρκωμα εντοπίζονται πιο συχνά στα κάτω άκρα (μηρός ή πύελος), ενώ το επιθηλιοειδές σάρκωμα εντοπίζεται πιο συχνά στα άνω άκρα.

- Οι ασθενείς με νευροινωμάτωση τύπου I (νόσος του von Recklinghausen) μπορεί να αναπτύξουν συχνά νευρινοσάρκώματα. Επομένως κάθε ασθενής με νευρινοσάρκωμα θα πρέπει να διερευνάται για την ύπαρξη των χαρακτηριστικών σημείων της νόσου.

- Ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο και από τον ιστό προέλευσης ενός όγκου των μαλακών μορίων, ο αποφασιστικός παράγων που προσδιορίζει την βιολογική του συμπεριφορά είναι ο βαθμός κακοήθειας (grade).

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να εκτιμήσει τις ογκωτικές εξεργασίες των άκρων και ανάλογα με την κλινική τους εικόνα, τη συμπτωματολογία και τον ρυθμό αύξησής τους, να συμπεριλάβει στη διαφορική διάγνωση τα ΣΜΜ. Η έγκαιρη διάγνωση η οποία θα βοηθήσει ουσιαστικά στην οριστική αντιμετώπιση των ΣΜΜ, απαιτεί: μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση, περισσότερη ενασχόληση και γνώση αλλά και περισσότερη «τόλμη» στην ιατρική σκέψη και στις αποφάσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής προσέρχεται λόγω ανώδυνης συνήθως διόγκωσης στα άνω ή κάτω άκρα, ο ιατρός πρέπει μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την κλινική εξέταση να προχωρήσει άμεσα στον προγραμματισμό αφενός απεικονιστικών εξετάσεων και αφετέρου βιοψίας της εξεργασίας των μαλακών μορίων.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΜΜ ΜΕ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΑ ΑΚΡΑ

Περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής εξαίρεσης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Το

20% των ΣΜΜ εντοπίζεται στα άκρα (άνω και κάτω). Η χειρουργική αντιμετώπισή τους είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς σημαντικά αγγειακά και νευρικά στελέχη έρχονται συχνότερα σε επαφή με τον όγκο απ' ότι σε άλλες ανατομικές περιοχές²⁵ ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες μικρές μάζες που να εξασφαλίζουν ασφαλή όρια εκτομής. Η φιλοσοφία στην αντιμετώπιση των ΣΜΜ στα άνω ή κάτω άκρα έχει μεταβληθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία είκοσι χρόνια. Το ποσοστό των ακρωτηριασμών έχει σημαντικά μειωθεί, ενώ έχουν αυξηθεί, σε ποσοστό οι εγχειρήσεις διατήρησης του σκέλους, συνεπικυρώμενες από την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία^{26,27}. Όσον αφορά στην χημειοθεραπεία είναι γνωστό ότι οι πλέον δραστικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι οι: βινκριστίνη (VCR), ακτινομυκίνη (DACT), κυκλοφοραφαμίδη και δοξοδουβικίνη. Η προσθήκη ιφοσφαμίδης, ετοποσίδης και σισπλατίνας σε διάφορους συνδυασμούς έχει επιφέρει ιδιαίτερη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων²⁸⁻³⁰, ενώ οι ασθενείς με μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση αντιμετωπίζονται σήμερα με νεότερα φάρμακα και κυρίως της ομάδας των αναστολέων της τοποισμεράσης (τοποτεκάνη ή ιρινοτεκάνη)^{31,32}. Η ακτινοθεραπεία συνεισφέρει στην επίτευξη τοπικού ελέγχου και ενδείκνυται σε περιπτώσεις με μικροσκοπικά υπολειπόμενη νόσο^{33,34}.

ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

Το ραβδομυοσάρκωμα (PMΣ) είναι το συχνότερο ΣΜΜ της παιδικής ηλικίας. Εντοπίζεται στα άκρα σε ποσοστό 20%. Η επίπτωση του είναι περίπου 4-7 ανά εκατομμύριο νεαρούς ασθενείς κάτω των 19 ετών και αντιστοιχεί, σε 350 νέες περιπτώσεις ετησίως στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Αποτελεί τον 4^ο κατά σειρά συμπαγή όγκο στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η μέγιστη συχνότητα παρατηρείται σε δύο ομάδες ηλικιών 2-6 χρόνων και 15-19 χρόνων. Τα αγόρια προσβάλλονται συχνότερα από τα κορίτσια^{2-4,35,36}. Το PMΣ ιστολογικά ταξινομείται σε εμβρυονικό (57%) στο οποίο ανήκει και το βοτρυοειδές PMΣ, κυψελιδικό (19%), πλειομορφικό (1%) και αδιαφοροποίητο (10%). Το κυψελιδώδες προσβάλει συχνότερα τα άνω και κάτω άκρα. Τα πλειόμορφα PMΣ παρουσιάζεται κυρίως στα κάτω άκρα και συγκεκριμένα στους μυς του μηρού. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από την εντόπιση του σαρκώματος. Το PMΣ των άκρων εκδηλώνεται ως ταχέως εξελισσόμενη



Εικ. 1. MRI αριστερής γαστροκονημίας ασθενούς με ραβδομυοσάρκωμα.

ανώδυνη μάζα και πολύ σπάνια ως επώδυνη (Εικ. 1). Η διάγνωση του ΡΜΣ τεκμηριώνεται πάντοτε με βιοψία. Οι απεικονιστικές εξετάσεις σταδιοποίησης γίνονται για να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου και να ανιχνευθεί η μεταστατική νόσος. Σε ιστολογικό επίπεδο διαφορική διάγνωση του εμβρυϊκού ΡΜΣ θα πρέπει να γίνεται σε αντιδιαστολή με πτωχής διαφοροποίησης όγκους που αποτελούνται από ατρακτόμορφα ή στρογγυλά κύτταρα. Αυτοί είναι: το σάρκωμα Ewing, το νευροβιβλάστωμα, οι αρχέγονοι νευροεκτοδερματικοί όγκοι (PNET) και το μη Hodgkin λεμφωμα. Για τα ΡΜΣ όμως που εντοπίζονται στα άκρα η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως το σάρκωμα Ewing και τους αρχέγονους νευροεκτοδερματικούς όγκους (PNET). Από πλευράς εργαστηριακής αξιολόγησης απαιτείται ο βασικός αιματοβιοχημικός έλεγχος, ολοσωμακός απεικονιστικός έλεγχος (CT και MRI της πάσχουνσας περιοχής, CT θώρακος για την εκτίμηση τυχόν πνευμονικών μεταστάσεων, σπινθηρογράφημα οστών ^{99}Tc -MDP για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων), αμφοτερόπλευρο μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία για τον έλεγχο πιθανής ενδομυελικής διήθησης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΡΜΣ των άκρων περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) και ακτινοθεραπείας (ΑΘ). Η αντιμετώπιση των παιδιατρικών ασθενών με μεταστατική νόσο περιλαμβάνει επιθετική χημειοθεραπεία, μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού ή αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος

(ΜΑΑΚ) σαν θεραπεία σταθεροποίησης των ασθενών αυτών^{36,37}. Η νόσος σταδίου I-II έχει 85-90% 2ετή επιβίωση, ενώ στη νόσο σταδίου III-IV η επιβίωση περιορίζεται στο 25-60%³⁸.

ΜΗ – ΡΑΒΔΟΜΥΟΜΑΤΩΔΗ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ (ΜΡΣΜΜ)

Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα κακοήθων όγκων, η οποία περιλαμβάνει σαρκώματα καλής διαφοροποίησης αλλά και ιδιαίτερα επιθετικά και μεταστατικά. Οι συχνότερες θέσεις εμφάνισής των είναι τα άκρα. Τα συχνότερα ΜΡΣΜΜ αναφέρονται κάτωθι:

Το **συγγενές ινοσάρκωμα** είναι το πιο συχνό ΣΜΜ σε βρέφη μικρότερα του ενός έτους. Η μέγιστη συχνότητα παρατηρείται σε δύο ηλικιακές ομάδες 3 μηνών έως 5 χρόνων και 10 έως 15 χρόνων, ενώ δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά το φύλο. Πιστεύεται ότι η βιολογική συμπεριφορά του όγκου είναι ίδια και στις δύο ομάδες ηλικιών όμως είναι αποδεκτό ότι στα βρέφη έχει πλέον καλοή η πορεία. Εντοπίζεται κυρίως στα άκρα ή τον κορμό σαν ανώδυνη μάζα, ταχέως αυξανόμενη χωρίς γενική συμπτωματολογία (Εικ. 2).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου, όσον αφορά στα βρέφη περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση με ευρεία εκτομή, χωρίς επιπρόσθετη ΑΘ ή ΧΜΘ. Σήμερα γενικά προτιμούνται ακόμα και σε εκτεταμένους όγκους, «συντηρητικές» χειρουργικές επεμβάσεις και αποφεύγεται κατά το δυνατόν ο ακρωτηριασμός. Επίσης η ΑΘ και ΧΜΘ χορηγούνται μόνο στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η χειρουργική εξαίρεση ή στις περιπτώσεις μεταστατικής νόσου^{39,40}.

Το **συνοβιακό σάρκωμα** αποτελεί ένα από τα συχνότερα ΣΜΜ (40%) σε εφήβους και νεαρούς



Εικ. 2. Συγγενές ινοσάρκωμα κνήμης σε νεογνό.



Εικ. 3. MRI μηρού σε κορίτσι με συνοβιακό σάρκωμα.



Εικ. 5. CT μηρού σε βρέφος με λιποσάρκωμα.

ενήλικες. Η συχνότερη ανατομική θέση εμφάνισης είναι τα κάτω άκρα και κυρίως η κνήμη και η κατά γόνυ άρθρωση, ενώ η πιο συχνή θέση μεταστατικής νόσου είναι οι πνεύμονες⁴¹ (Εικ. 3). Ως θεραπεία εκλογής θεωρείται η ευρεία χειρουργική εξαίρεση. Συμπληρωματική ΧΜΘ χορηγείται στις περιπτώσεις που η πλήρης χειρουργική εξαίρεση δεν είναι εφικτή ή υπάρχει μεταστατική νόσος.

Το **κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων** είναι σπάνιο ΣΜΜ που εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 15-35 χρόνων. Πρόκειται για βραδέως αναπτυσσόμενη ανώδυνη μάζα η οποία συνήθως

εμφανίζεται στους σκελετικούς μύες των άκρων (Εικ. 4α, β). Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση είναι πλήρης χειρουργική εξαίρεση του όγκου, ενώ ΑΘ και συμπληρωματική ΧΜΘ χορηγούνται κυρίως σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η οινική εξαίρεση του σαρκώματος καθώς και σε υποτροπιαίζοντες όγκους. Η πρόγνωση εξαρτάται από την έκταση της τοπικής νόσου⁴²⁻⁴⁴.

Το **λιποσάρκωμα** είναι ένα από τα συχνότερα ΣΜΜ στην ενήλικο ζωή και απαντάται κυρίως στην ηλικία των 40-60 χρόνων. Πολύ σπανιότερα εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από σχετικά καλοήθη συμπεριφορά. Εντοπίζεται κυρίως στα άκρα και συχνότερα στη κνήμη και τη καταγόνια άρθρωση αλλά και στο κορμό όπως επίσης οπισθοπεριοναϊκά (Εικ. 5). Θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία χειρουργική εξαίρεση ενώ ΑΘ χορηγείται όταν υπάρχει μικροσκοπικά υπολειπόμενη νόσος.



Εικ. 4α, β. MRI μηρού σε αγόρι με κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Οι σημαντικές πρόδοι των τελευταίων χρόνων σε όλους τους τομείς της ιατρικής, από τη γενετική ανάλυση ως την μετεγχειρητική αποκατάσταση των ασθενών συνέβαλλαν σημαντικά τόσο στη διαλεύκανση πολλών ερωτημάτων σχετικά με τη βιολογική συμπεριφορά των όγκων αυτών, όσο και στην εφαρμογή αποτελεσματικής για την κάθε περιπτώση θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Σε όλες τις περιπτώσεις όμως η **έγκαιρη διάγνωση των ΣΜΜ των άκρων** κατέχει πρω-

τεύοντα ρόλο. Πρέπει να αναφερθεί ότι πολλούς αιώνες πριν ο Νικολό Μακιαβέλι (14669-1527) υποστήριξε ότι: «στην αρχή η νόσος ιάται εύκολα αλλά διαγιγνώσκεται δύσκολα, ενώ αργότερα διαγιγνώσκεται πιο εύκολα, αλλά δυσκολότερα ιάται».

Ο θεράπων ιατρός οφείλει να επιδείξει ιδιαίτερη ευαισθησία για τους «ύποπτους» με τη κλινική εξέταση όγκους των κάτω άκρων, ενώ το πολύ λεπτομερές ατομικό αλλά και οικογενειακό ιστορικό θα βοηθήσει ουσιαστικά. Δεν πρέπει να εφησυχάσει τον ασθενή αλλά να προγραμματίσει άμεσα τον απαιτούμενο για την περίπτωση απεικονιστικό έλεγχο. Ιδιαίτερη ευαισθησία πρέπει να επιδεικνύεται για την πλήρη διερεύνηση παθολογικών εκδηλώσεων που μπορεί να θέτουν υπόνοια γενικευμένης - μεταστατικής νόσους όπως: διογκώσεις λεμφαδενικών ομάδων καθώς και συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός, κακουχία και απώλεια βάρους.

Τέλος, η παραπομπή του νεαρού ασθενούς σε μεγαλύτερα και πιο εξοπλισμένα νοσοκομεία ή σε εξειδικευμένα νοσηλευτικά κέντρα θα είναι αποδοτικότερη αν συνοδεύεται από αναλυτικό ενημερωτικό σημείωμα με τα ευρήματα και τις σκέψεις του παραπέποντος παιδιάτρου. Ενδεχομένως θα βοηθήσει στην αξιολόγηση των κλινικών ευρημάτων, στον ταχύτερο προγραμματισμό περαιτέρω απεικονιστικού ελέγχου για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και στην καλύτερη εν γένει έκβαση του ασθενούς.

ABSTRACT

Sidi V, Fragandreas G. Soft tissue sarcomas in the extremities in childhood. Hell Iatr 2008; 74: 294-305.

The soft tissue sarcomas (STS) constitute a heterogeneous group of malignant tumours with a common origin in primitive mesenchyme. These tumours arise from muscle, connective tissue, supportive tissue and vascular tissue. Approximately 20% of children with STS present with tumours located in the extremities. The lower extremities are more commonly affected. It is essential to fully stage the tumour, because therapy and prognosis depend on the degree of regional spread, nodal involvement and distant metastatic disease. The use of multimodality therapy, including chemotherapy, surgery and radiotherapy, results in local control rates of 80-90%. However, local recurrence remains

a significant problem in STS and for the majority of patients who are unable to undergo complete surgical resection of their tumour, it is the primary mode of failure. After diagnosis, the radiologist remains involved for years, monitoring for recurrent disease. The survival of these patients is dependent on histologic grade, disease stage, tumour size and location and patient age.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Brennan M, Casper E, Harrison L. "Soft Tissue Sarcoma" In: De Vita V, Hellman S, Rosenburg S. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia - New York: Lippincott - Raven 1997: 1738-87.
- Carli M, Guglielmino M, Soft G, Cecchetto G, Ninfo V. "Soft tissue sarcomas". In: Plowman N, Pinkerton R. Paediatric Oncology. Clinical practice and controversies, London, Chapman and Hall 1993: 291-24.
- Τζωρτζάτον - Σταθοπούλον Φ. «Σαρκόματα» στην Παιδιατρική Ογκολογία, Αθήνα: Πασχαλίδης 1997: 96-9.
- Wexler L, Helman L. "Rhabdomyosarcoma and the Undifferentiated Sarcomas" in Pizzo P, Poplack D Principles and practice of pediatric Oncology - Philadelphia - New York: Lippincott - Raven 1997: 799-830.
- Womer B, Pressey G. Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma in childhood. Curr Opin Oncol 2000, 12 (4): 337-44.
- Stevens M. "Rhabdomyosarcoma" In: Voute P, Kalifa C, Barrett A eds. Cancer in children. Clinical management. Oxford: Oxford University Press: 1998; 193-213.
- Ariel M, Briceno M. Rhabdomyosarcoma of the extremities and trunk: analysis of 150 patients treated by surgical resection. J Surg Oncol 1975; 7: 269-87.
- Chavimi F, Mandell LR, Heller G, et al. Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma of the extremity. Cancer 1989, 64: 2233-7.
- Trahair T, Andrews L, Cohn RJ. Recognition of Li Fraumeni syndrome at diagnosis of a locally advanced extremity rhabdomyosarcoma. Pediatr Blood Canc 2007, 48: 345-8.
- Birch J, Hartley A, Blair V, et al. Cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. Cancer 1990, 66: 2239-48.
- Sorensen P, Lynch J, Qualman S, et al. PAX3 - FKHR and PAX7 - FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2002, 20: 2672-79.
- Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2002, 20: 2672-9.
- Bridge JA, iuv J, Weibolt V, et al. Novel genomic imbalances in embryonal rhabdomyosarcoma revealed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization: an intergroup rhabdomyosar-

- coma study. *Genes Chromosomes Cancer* 2000, 27: 337-44.
14. Enzinger FM, Latte SR, Torloni R. Histological typing of soft tissue tumours. International Histological Classification of Tumours. 3 ed. Geneva 1969: World Health Organization.
 15. Crist W, Anderson J, Fryer C, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – IV: Results for patients with non metastatic disease. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3091-102.
 16. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging prognostic factors and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: A preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000, 35: 317-21.
 17. Neifeld JP. Etiology and clinical presentation of and biopsy approach to soft tissue tumors. In: Soft Tissue Sarcomas of the Limbs, Lawrence W Jr (ed), *Surg Oncol Clin North Am* 1993, 2: 503-8.
 18. Ewing J. *Neoplastic Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1940.
 19. Arush MW, Israel O, Postovsny S, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography with Fluoro-Deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 49: 901-5.
 20. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *Am J Roentgenol* 2002, 179: 1145-50.
 21. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. whole - body dual modality PET/CT and whole - Body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003, 290: 3199-206.
 22. Schnetze S, Rubin B, Vernon C, et al. Use of position emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am Cancer Soc* 2004: 339-47.
 23. Dohar - Marinsek Z, Anzic J, Jereb B. Topical topic: value of fine needle aspiration biopsy in childhood rhabdomyosarcoma: twenty six years of experience in Slovenia. *Med and Ped Oncol* 2002, 38: 416-20.
 24. Mankin HJ, Springfield DS, Gebhardt MC. Principles of surgical treatment of soft tissue sarcomas. In: Pinedo HM, Verweij J, Suit HD(eds): *Soft tissue sarcomas: new developments in the multidisciplinary approach to treatment*. Boston: Kluwer Acad Publ, 1991: 37-52.
 25. Spunt SL, Hill DA, Motsonse A, et al. Clinical features and outcome of initially unresected non metastatic pediatric non- rhabdomyosarcoma, soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002, 20: 3225-35.
 26. Bertuccio CS, Wara WM, Matthay KK, et al. Functional and clinical outcomes of limb sparing therapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49: 763-9.
 27. Smith L, Anderson J, Qualman S, et al. Which patients with microscopic disease and rhabdomyo-sarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue committee of the children's Oncology Group J Clin Oncol 2001, 19: 4058-64.
 28. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric non-rhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 1219.
 29. Nathan P, Tsokos M, Lauren L, et al. Adjuvant chemotherapy for the treatment of Advanced pediatric non rhabdomyosarcoma: the national cancer institute experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 44: 449-54.
 30. McGreary JE, Pritchard DJ, Arndt CA, et al. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children. The Mayo clinic experience. *Clin Orthop Relat Res* 2000: 247-58.
 31. Meyer W, Breitfeld P, Lyden E, et al. The Drug Pair, Topotecan /Cyclophosphamide, is Active in Previously by Untreated Rhabdomyosarcoma (RMS): A report from Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19 (528a) Abstract 2288.
 32. Rappo AS, Lyden E, Breitfell P, et al. Irinotecan (CPT-11) is active against pediatric rhabdomyosarcoma (RMS): a phase II window trial form the soft tissue sarcoma committee (STS) of the Children's Oncology Group (SOG) Amer. Society of Clinical Oncology, Orlando, FL 2002.
 33. Aleuhitey KM, Leung DH, Brennan MF, Harisson LB. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complication in patients with high - grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36: 321-4.
 34. Alektiar K, Leung D, Zelefsky M, Brennan MF. Adjuvant radiation for stage II - B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2002, 20: 164-50.
 35. Rappo A, Shapiro D, Crist W, et al. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995, 13: 2123-39.
 36. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. European Intergroup Studies (MMT4-89 and MMT 4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors *J Clin Oncol* 2004, 22: 4787-94.
 37. Miller D, Coffin C, Zhou H. Rhabdomyosarcoma arising in the hand or foot: a clinicopathologic analysis. *Pediatr Dev Pathol* 2004, 7: 361-9.
 38. Rodary C, Gehan E, Flamant F, et al. Prognostic factors in 951 non - metastatic rhabdomyosarcoma in children. A report from the International Rhabdomyosarcoma workshop. *Med Pediatr Oncol* 1991, 19: 89-95.
 39. Horowitz E, Pratt B, Webber L, et al. Therapy for childhood soft tissue sarcomas other than rhabdomyosarcoma a review of 62 cases. *J Clin Oncol* 1986; 14: 559-64.
 40. Marsden HB, van Unik AM, Terrier - Lanconbe MJ. Non - RRS tumors in the SIOP mesenchymal malignancy trials. *Med Pediatr Oncol* 1991, 19: 379-86.
 41. Coffin CM. Synovial - based tumors and synovial sarcoma. In: Coffin CM, O'Shea PA, dehner LP (eds) *Pediatric soft tissue tumors: a clinical, pathological and*

- therapeutic approach 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 295-310.
42. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Alveolar soft part sarcoma in Cooperative Group. Ann Oncol 2000, 11: 1445-9.
43. Nickerson JH, Silberman T, Jacobsen SF, et al. Alveolar Soft-Part Sarcoma Responsive to Intensive Chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2004, 26: 233-5.
44. Kim K, Onodera K, Kumamoto H, et al. Alveolar soft part sarcoma of the cheek: Report of a case with a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 2000, 29: 366-9.

Αλληλογραφία:

B. Σίδη
Καπετανίδου 26
551 31 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

V. Sidi
26, Kapetanidou Str.
551 31 Thessaloniki
Greece

Η υπερπικτική κατάσταση και η υπερομοκυστεΐναιμία στην εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας. (Προοπτική κλινική μελέτη)*

Γ. Πιτούλιας, Μ. Ταχτσή, Ι. Βλαχάκης, Κ. Κοντοπούλου,
Π. Τσιαούσης, Π. Λαγουδάκη, Δ. Παπαδημητρίου

Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των καταστάσεων υπερπικτικότητας, που έχουν προταθεί ως "νέοι" προδιαθεσικοί/ επιβαρυντικοί παράγοντες της αθηροσκλήρωσης, στην εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας και τις κλινικές εκδηλώσεις της αθηρωσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων. Από το Σεπτέμβριο του 2003 έως το Σεπτέμβριο του 2005, 153 ασθενείς με υπερηχοτυμογραφικά ευρήματα σοβαρού βαθμού καρωτιδικής στένωσης $\geq 70\%$, νοσηλεύθηκαν στο τμήμα μας για χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ 33 ασθενείς με ευρήματα συμβατά με μετρίου βαθμού καρωτιδική στένωση 50-69% τέθηκαν σε πρωτόκολλο συντηρητικής αντιμετώπισης/παρακολούθησης. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή όλων των κλασικών προδιαθεσικών παραγόντων της αθηροσκλήρωσης και των επιπέδων πλάσματος της ομοκυστεΐνης (HCY), του ινωδογόνου (FBG), της πρωτεΐνης C (PC), της πρωτεΐνης S (PS), της αντιθρομβίνης (AT) και της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR). Ο αγγειογραφικός έλεγχος που διενεργήθηκε σε όλους τους υποψήφιους για χειρουργική αντιμετώπιση ασθενείς κατέδειξε, σύμφωνα με τα κριτήρια κατά NASCET, 147 καρωτιδικές στενώσεις $\geq 70\%$ και 16 πλήρεις αποφράξεις της έσω καρωτίδας σε 82 συμπτωματικούς και 52 ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Σε 19 ασθενείς ο βαθμός της καρωτιδικής στένωσης αγγειογραφικά ήταν της τάξης του 50-69% και αυτοί μετακινήθηκαν στο πρωτόκολλο της συντηρητικής αντιμετώπισης/παρακολούθησης. Η μελέτη των "νέων" και των "κλασικών" προδιαθεσικών παραγόντων έγινε με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση καθώς και με ανάλυση συσχέτισης της HCY και των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ασθενών με καρωτιδική στένωση σοβαρού και μετρίου βαθμού και επίσης μεταξύ των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών που παρουσίαζαν σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση $\geq 70\%$. Η υπερομοκυστεΐνη (HHCY) ήταν ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας της συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης $\geq 70\%$. Επιπλέον, η συνύπαρξη υψηλών επιπέδων FBG και θρομβοφιλίας με την HHCY συσχετίσθηκε στατιστικώς σημαντικά με τις κλινικές εκδηλώσεις της αθηρωσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων. Η HHCY και η υπερπικτικότητα είναι συχνές διαταραχές σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού, συμπτωματική καρωτιδική στένωση. Η πρώιμη διάγνωσή τους είναι σημαντική στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και ο ρόλος τους στην κλινική πρακτική χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 306-316.

* Η εργασία βραβεύθηκε στο 23ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 27-29/3/2008, Θεσσαλονίκη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ενδείξεις τόσο της ενδαρτηρεκτομής όσο και της αγγειοπλαστικής των καρωτίδων περιλαμβάνουν κυρίως τους συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση $\geq 70\%$. Για την ομάδα των συμπτωματικών ασθενών με μετρούν βαθμού καρωτιδική στένωση 50-69% η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται, ενώ για την ομάδα των ασυμπτωματικών ασθενών με καρωτιδική στένωση $>60\%$ οι ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης είναι λιγότερο σαφείς.^{1,2}

Οι παραδοσιακά αποδεκτοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου είναι η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Πρόσφατες αναφορές αναγνωρίζουν στην υπερομοκυστεϊναμία (HHCY) και την υπερινδογοναμία (HFBG) δύο "νέους" μείζονες παράγοντες κινδύνου και στην υπερπηκτική κατάσταση εξαιτίας κάποιας θρομβοφιλικής διαταραχής έναν επιπλέον "νέο" ελάσσονα παράγοντα κινδύνου.³⁻⁶

Το θειώδες αμινοξύ ομοκυστεΐνη (HCY) είναι ένας ενδιάμεσος μεταβολίτης μεταξύ της μεθειονίνης και της κυστεΐνης και μεταβολίζεται με δύο μεταβολικές δρόμους. Στον 1^o από αυτούς που είναι εξαρτώμενος από την παρουσία βιταμίνης B6 η HCY αντιδρά με τη σερίνη μέσω της ενζυματικής δράσης της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης και σχηματίζει κυσταθειονίνη, η οποία στη συνέχεια με υδρόλυση παράγει την κυστεΐνη. Στον 2^o μεταβολικό δρόμο που εξαρτάται από την βιταμίνη B12 η HCY αποσπά μια μεθυλ-ομάδα από το N-5-μεθυλετραυδροφοριλικό ή την βεταΐνη και σχηματίζει ξανά μεθειονίνη. Ασθενείς ετεροξυγώτες στην μετάλλαξη της συνθετάσης της κυσταθειονίνης έχουν συνήθως επύπεδα πλάσματος 2-3 φορές μεγαλύτερα των επιπέδων HCY νηστείας, ενώ η ομοξυγωτία συνδέεται με 20/πλάσια αύξηση των επιπέδων της HCY και εκδηλώνεται κλινικά με πρώιμες και βαρύτατες αγγειακές βλάβες. Επιπρόσθετα επίκτητες διαταραχές των επιπέδων των συμπαραγόντων των μεταβολικών οδών όπως η έλλειψη φολικού οξείος, βεταΐνης, βιταμινών B6 ή/και B12, η νεφρική ανεπάρκεια, η υπερκατανάλωση καφέ και το κάπνισμα σχετίζονται με ήπια HHCY.^{7,8}

Οι μετρήσεις των επιπέδων πλάσματος των PC, PS, AT και της APCR, καθώς και του ινωδογόνου (FBG) είναι απλοί στη μέτρηση και κλινικά ευαίσθητοι δείκτες της κατάστασης υπερπηκτικότητας.^{6,9,10}

Ο ρόλος αυτών των "νέων" παραγόντων κινδύνου για την δημιουργία της καρωτιδικής πλάκας έχει ήδη περιγραφεί, αλλά το διασταυρούμενο αποτέλεσμά τους στην εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας και τα πιθανά αποτελέσματά τους τόσο στην κλινική πρακτική όσο και την εξατομίκευση των αποφάσεων για κάθε ασθενή δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί.

Παρουσιάζουμε σε αυτήν την προοπτική μελέτη την επίπτωση αυτών των "νέων" παραγόντων σε σχέση με τη σοβαρότητα της καρωτιδικής νόσου και τις ενδεχόμενες επιδράσεις τους στην θεραπευτική μας στρατηγική.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τη διετία από το Σεπτέμβριο του 2003 έως το Σεπτέμβριο του 2005, εκτιμήθηκαν στο Τακτικό Ιατρείο του Αγγειοχειουργικού Τμήματος της Β' Χειρουργικής Κλινικής του Α.Π.Θ. συνολικά 224 ασθενείς με κλινική υποψία καρωτιδικής στένωσης. Από αυτούς τους ασθενείς οι 153 είχαν υπερηχοτομογραφικά ευρήματα σοβαρού βαθμού στένωσης ($\geq 70\%$) και νοσηλεύθηκαν ως υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ 33 ασθενείς είχαν ευρήματα μετρίου βαθμού στένωσης (50-69%) και αντιμετωπίσθηκαν συντηρητικά με ένα κοινό πρωτόκολλο θεραπευτικής αντιμετώπισης και τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου.

Σε όλους του ασθενείς ($n=186$) έγινε καταγραφή των δημιογραφικών στοιχείων, του προηγούμενου «αγγειακού» ιστορικού όπως και των "κλασικών" παραγόντων κινδύνου^{11,12} (Πίν. 1, 2). Επίσης, επιπρόσθετα στις συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις έγινε έλεγχος της HCY, του FBG και των παραγόντων θρομβοφιλίας. Η ποσοτική μέτρηση των επιπέδων HCY έγινε με την τεχνική της ανοσομέτρησης (μέθοδος άμεσου χημειοφθορισμού - ACS: 180, Bayer HealthCare και επίπεδο φυσιολογικών τιμών <15 μμολ/L). Η εκτίμηση της υπερπηκτικής κατάστασης βασίσθηκε στην ποσοτική μέτρηση στο πλάσμα της λειτουργική δραστικότητας των:

1. PC (φυσιολογική διακύμανση 70-140%, Berichrom Protein C, Dade Behring Marburg GmbH)

2. PS (φυσιολογική διακύμανση 70-130%, Berichrom Protein S Ac, Dade Behring Marburg GmbH)

3. AT (φυσιολογική διακύμανση 75-125%, Berichrom Antithrombin III (A), Dade Behring Marburg GmbH)

4. APCR με την μέτρηση του αντιπηκτικού δυναμικού του συστήματος της Πρωτεΐνης C (φυσιολογική διακύμανση > 1.8 , ProC Global test, Behring Coagulation Timer, Dade Behring Marburg GmbH)

5. FBG (φυσιολογική διακύμανση <400 mg/dl, BCS coagulation analyzer, Multifibren U, Dade Behring Marburg GmbH)

Η θρομβοφιλική διαταραχή (TFD) θεωρήθηκε ως ελάσσονας όταν η απόκλιση ήταν $< 10\%$ και ως μείζων όταν η απόκλιση ήταν $> 10\%$ ή ο ασθενής είχε προηγούμενο ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης.

Όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση ($n=153$) ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία κατά Sel-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης με σοβαρού και μετρίου βαθμού καρωτιδική στένωση

		Καρωτιδική στένωση (n=186)		
		>70% (n=134)	50-69% (n=52)	p
Ηλικία ¹	(έτη)	69±8	66±6	0,021
Φύλο (άρρεν)	(%)	85,1	84,8	0,971
Υπέρταση ²	(%)	85,1	87,9	0,918
Σακχαρώδης διαβήτης	(%)	23,4	30,3	0,581
Κάπνισμα	(%)	55,3	57,6	0,983
Δυσλιπιδαιμία ³	(%)	52,1	54,5	0,971
Χοληστερόλη	(mg/dL)	220±34	229±47	0,277
Υπερινδογοναυμία ⁴	(%)	40,4	36,4	0,839
Ινωδογόνο	(mg/dL)	390±166	374±122	0,499
Ομοκυτεΐνη ¹	(μmol/L)	20,5±9,7	10,2±3,5	<0,0005
Πρωτεΐνη S ¹		83±19	93±15	0,036
Πρωτεΐνη C		113±27	119±12	0,083
Αντιθρομβίνη		101±14	97±17	0,122
APCR ¹		1,57±0,63	2±0,25	0,035
Στεφανιαία νόσος	(%)	35,1	12,1	0,033
ΠΑΝ ⁵	(%)	60,6	36,4	0,027
Αριθμός των "νέων" παραγόντων κινδύνου	(%)			
κανένας		9,6	75,8	
1 (HHCY)		29,8	21,2	0,029
2 (HHCY + HFBG)		27,7	3,0	
3 (HHCY+HFG+TFD)		33,0	0	

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές σε % ποσοστά.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με έντονη γραφή (σε τιμή p<0,05)

¹ Μη κανονική κατανομή, τετραγωνική ρίζα ή λογαριθμική προσαρμογή πριν την ανάλυση

² Συστολική/Διαστολική αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg³³, ³ Χοληστερόλη <240 mg/dl ή Τριγλικερίδια >180 mg/dl³⁴

⁴ Ινωδογόνο > 400 mg/dl³⁴, ⁵ Κνημοβραχιόνιος Δείκτης <0,8

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση

		Καρωτιδική στένωση >70%, n=134		
		Συμπτωματική (n=82)	Ασυμπτωματική (n=52)	p
Ηλικία ¹	(έτη)	67,6±7,8	70,3±6,1	0,074
Φύλο (άρρεν)	(%)	85,2	86,5	0,999
Υπέρταση ²	(%)	81,5	94,2	0,066
Σακχαρώδης διαβήτης	(%)	33,3	32,7	0,999
Κάπνισμα	(%)	63	55,8	0,519
Δυσλιπιδαιμία ³	(%)	52,1	54,5	0,971
Χοληστερόλη	(mg/dL)	226,7±35,1	223±35,5	0,475
Υπερινδογοναυμία ⁴	(%)	40,4	36,4	0,839
Ινωδογόνο	(mg/dL)	377,2±113	400,9±105,1	0,093
Ομοκυτεΐνη ¹	(μmol/L)	21,1±8,9	16,7±8,4	<0,0005
Πρωτεΐνη S ¹		84,8±18,4	81,8±13,8	0,733
Πρωτεΐνη C		110,2±23,8	110,3±27,2	0,610
Αντιθρομβίνη		99,7±13,4	102,9±15,6	0,133
APCR ¹		1,61±0,61	1,66±0,54	0,788
Στεφανιαία νόσος	(%)	30,9	51,9	0,025
ΠΑΝ ⁵	(%)	61,7	59,6	0,951
Στένωση άμφω >70%		26,8	19,2	0,430
Αριθμός των "νέων" παραγόντων κινδύνου	(%)			
κανένας		7,3	35,0	
1 (HHCY)		36,7	30,7	0,036
2 (HHCY + HFBG)		35,5	23,1	
3 (HHCY+HFG+TFD)		20,5	11,2	

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές σε % ποσοστά.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με έντονη γραφή (σε τιμή p<0,05)

¹ Μη κανονική κατανομή, τετραγωνική ρίζα ή λογαριθμική προσαρμογή πριν την ανάλυση

² Συστολική/Διαστολική αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg³³, ³ Χοληστερόλη <240 mg/dl ή Τριγλικερίδια >180 mg/dl³⁴

⁴ Ινωδογόνο > 400 mg/dl³⁴, ⁵ Κνημοβραχιόνιος Δείκτης <0,8

Πίνακας 3. Αγγειογραφική (NASCET) κατηγοριοποίηση ασθενών με σοβαρού βαθμού καρωτική στένωση*

Ασθενείς με καρωτιδική στένωση >70%			
Καρωτιδικές βλάβες	Σύνολο (n=134)	Συμπτωματικό (n=82)	Ασυμπτωματικό (n=52)
Στένωση >70%	147	90 ¹	57 ²
Απόφραξη	16	11	5
CCOS	3	3	-

* 19 ασθενείς είχαν αγγειογραφικά ευρήματα μετρίου βαθμού στένωσης (50-69%)

¹ Επιπλέον 4 ασυμπτωματικές καρωτίδες δοχιλώσεις, ² Επιπλέον 2 ασυμπτωματικές καρωτιδικές δοχιλώσεις

CCOS=στένωση του στομίου έκφυσης της κοινής καρωτίδας

dinger για δύο λόγους. Ο πρώτος και σημαντικότερος ήταν η ανάγκη για προεγχειρητική εκτίμηση των πιθανών βλαβών του αιρτικού τόξου και της έκφυσης των κοινών καρωτίδων καθώς και της επάρχειας του δικτύου της παράπλευρης αναπλήρωσης των ενδοκράνιων αγγείων. Ο δεύτερος ήταν η ανομοιογένεια της προεγχειρητικής υπερηχοτομογραφικής διερεύνησης από διαφορετικούς ακτινοδιαγνώστες με διαφορετική ευαίσθησία και εξειδίκευση. Επίσης, σε όλους αυτούς τους ασθενείς έγινε προεπεμβατικά νευρολογική εκτίμηση και αξιονική τομογραφία του εγκεφάλου.

Σε όλες τις αγγειογραφίες έγινε τυφλή ως προς το ιστορικό μέτρηση του βαθμού της καρωτιδικής στένωσης σύμφωνα με τα κριτήρια κατά NASCET από δύο ανεξάρτητους ακτινολόγους. Ο αγγειογραφικός έλεγχος αποκαλύψε ότι 134 ασθενείς παρουσίαζαν 147 αιμοδυναμικά σημαντικές στένωσης ($\geq 70\%$) και 16 πλήρης αποφράξεις της έσω καρωτίδας τους, καθώς και 3 σημαντικές στένωσης ($\geq 70\%$) του στομίου έκφυσης της κοινής τους καρωτίδας από το αιρτικό τόξο. Από αυτούς τους ασθενείς 82 ήταν συμπτωματικοί με ιστορικό παροδικού ισχαμικού επεισοδίου ή εγκατεστημένου ισχαμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και 52 ήταν ασυμπτωματικοί (Πίν. 3). Επιπρόσθετα, σε 19 ασθενείς η καρωτιδική στένωση εκτίμηθηκε ότι ήταν της τάξης του 50-69% και αυτοί συμπεριλήφθηκαν στο κοινό πρωτόκολλο συντηρητικής αντιμετώπισης και τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου.

Σε 133 ασθενείς με καρωτιδική στένωση $\geq 70\%$ πραγματοποιήθηκαν 146 καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές και 3 αγγειοπλαστικές του στομίου της έκφυσης της κοινής καρωτίδας. Περιεγχειρητικά η εκτίμηση της ανοχής του εγκεφάλου στην ισχαμία βασίσθηκε στην μέτρηση της παλίνδρομης πίεσης του κολοβώματος της έσω καρωτίδας. Πίεση κολοβώματος $\geq 35 \text{ mmHg}$ με σφυγμική κυματομορφή θεωρήθηκε ως δείκτης ικανοποιητικής παράπλευρης κυκλοφορίας.¹³ Προσωρινή καρωτιδική παράκαμψη χρησιμοποιήθηκε εκλεκτικά σε 10 ασθενείς που παρουσίαζαν στένωση σε υψηλή θέση στην έσω καρωτίδα (6 συμπτωματικοί και 4 ασυμπτωματικοί) όπως και σε 6 ασθενείς με χαμηλή πίεση κολοβώματος ($31 \pm 2 \text{ mmHg}$, διακύμανση $24-31 \text{ mmHg}$). Σε όλους τους ασθενείς που τοποθετήθηκε προσωρινή καρωτιδική παράκαμψη χρησιμοποιήθηκε για την σύγχλιση της καρωτιδικής αρτηριοτομής συνθετικό (Dacron) εμβάλωμα (Πίν. 4).

Το κοινό πρωτόκολλο της συντηρητικής αγωγής και τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου περιλάμβανε την χορήγηση κλοπιδογρέλης ή το συνδυασμό κλοπιδογρέλης και βιταμίνων (φολικό οξύ $2.5 \text{ mg}/\text{προϊόντη} 25 \text{ mg}$ και κυανοκοβαλαμίνη 250 mg ημερησίως) σε όσους ασθενείς παρουσίαζαν

HHCY. Η συμπληρωματική βιταμινοθεραπεία είχε διάρκεια 3 μηνών, αλλά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης χρειάσθηκε να επαναληφθεί μία φορά σε 8 ασθενείς και δύο φορές σε 2 ασθενείς, λόγω υποτροπής της HHCY. Επίσης σε 3 συμπτωματικούς και 1 ασυμπτωματικό ασθενή που διαγνώσθηκε μείζων θρομβοφιλία, έγινε εκτίμηση από αιματολόγο και η κλοπιδογρέλη αντικαταστάθηκε από δικονυμαρόλη.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν $20.4 \pm 9.4 \text{ μήνες}$ για τους 134 ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση και $19.1 \pm 7.2 \text{ μήνες}$ για τους 52 ασθενείς που παρουσίαζαν μετρόπου βαθμού στένωση $50-69\%$ (33 με υπερηχοτομογραφικά και 19 με αγγειογραφικά κριτήρια). Η παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο καθώς και μέτρηση των HCY, FBG και θρομβοφιλικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν χειρουργικά μελετήθηκαν υπερηχοτομογραφικά (από τον ίδιο ακτινολόγο) τον 3^o μήνα μετεγχειρητικά και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια, ενώ οι ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν συντηρητικά μελετήθηκαν υπερηχοτομογραφικά κάθε 6 μήνες από την 1^η κλινική εκτίμηση. Κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης διαγνώσθηκαν 5 επαναστενώσεις (3,3%) μετά από ενδαρτηρεκτομή που αντιμετωπίσθηκαν με αγγειοπλαστική, ενώ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν συντηρητική αγωγή δεν υπήρξαν ευρήματα εξέλιξης της καρωτιδικής πλάκας σε σοβαρού βαθμού στένωση σε κανέναν ασθενή.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package of Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA). Η μελέτη των "νέων" και των "κλασικών" παραγόντων κινδύνου έγινε με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση, όπως και με ανάλυση συσχέτισης της HCY και των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ασθενών σοβαρού και μετρόπου βαθμού στένωσης και μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών με καρωτιδική στένωση $\geq 70\%$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 δείχνει τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης και τις μονοπαραγοντικές στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που παρουσίαζαν σοβαρού και μετρόπου βαθμού καρωτιδική στένωση. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση

Πίνακας 4. Περιεπεμβατικά δεδομένα των 149 επεμβάσεων σε 133 ασθενείς

Ασθενείς (n=133)*	Επεμβατικά δεδομένα						Επιπλοκές	
	Συμπτωματικό (n=82)	No	Χρόνος (min)	patch	Θάνατος IAEE	Έλασσον IAEE	Κάκωση νεύρου	Τραύματος (αιμάτωμα)
CEA ¹	80	17,3±3,3 (διακ: 14-27)	0	1	1	3	1	3
CEA ¹ με shunt ²	10	39,8±1,8 (διακ: 37-43)	10	–	–	–	1	0
Αγγειοπλαστική κοινής καρωτίδας	3	–	–	–	–	–	–	0
Ασυμπτωματικό (n=51)*								
CEA ¹	50	17,0±3,6 (διακ: 14-28)	0	–	–	2	–	2
CEA ¹ με shunt	6	37,2±4,8 (διακ: 30-43)	6	–	–	–	1	0
Total (%)	149		16 (10,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	5 (3,3%)	3 (2%)	5 (3,3%)

* Μια γυναίκα, ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε μονόπλευρη ενδαρτηρεκτομή

¹ CEA = καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, ² Shunt = προσωρινή καρωτιδική παράκαμψη

³ Patch = εμβάλωμα, ⁴ Μέσος χρόνος ± σταθερή απόκλιση χρόνου καρωτιδικού αποκλεισμού ή μέσος χρόνος ± σταθερή απόκλιση χρόνο για την ενδαρτηρεκτομή και σύγκλιση (για CEAs με shunt)

νωση ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σύγκριση με τους ασθενείς με μετρίου βαθμού στένωση [69±8 vs 66±6 έτη αντίστοιχα, p=0,021]. Επίσης οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση είχαν πιο συχνά θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου [35,1 vs 12,1%, p=0,023] και περιφερικής αποφρακτικής νόσου (ΠΑΝ) [60,6 vs 36,4%, p=0,027]. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των “χλασικών” παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα και υπερλιπιδαιμία) δεν ανέδειξε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Στην ανάλυση των “νέων” παραγόντων κινδύνου, τα επίπεδα του FBG είχαν παρόμοια κατανομή στους ασθενείς με σοβαρού και μέτριου βαθμού καρωτιδική στένωση [390±116 vs. 374±122 mg/dL αντίστοιχα, p=0,499]. Από την άλλη μεριά, η μέση τιμή της HCY διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και ήταν σχεδόν διπλάσια στην ομάδα των ασθενών με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση [20,5±9,7 vs 10,2±3,5 μmol/L, p<0,0005]. Οι μέσες τιμές των PS, PC και ATIII κυμαίνονταν εντός φυσιολογικών ορίων και στις δύο ομάδες ενώ οι τιμές της APCR κυμαίνονταν σε χαμηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό στην ομάδα των ασθενών με σοβαρή καρωτιδική στένωση [1,57±0,63 vs 2±0,25, p<0,035]. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική, όσον αφορά τον

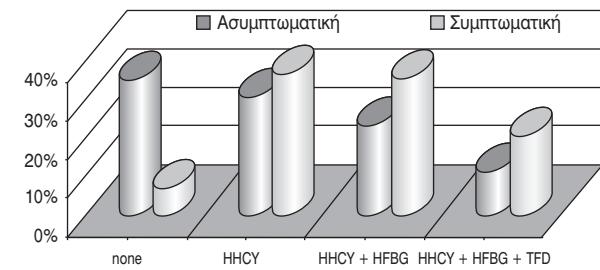
αριθμό των συνυπαρχόντων “νέων” παραγόντων κινδύνου στον ίδιο ασθενή (Πίν. 1). Η πλειονότητα των ασθενών (75,8%) που παρουσίαζαν μετρίου βαθμού καρωτιδική στένωση στερούντο απότομα από τους αναφερόμενους ως “νέους” παράγοντες κινδύνου, ενώ αντίθετα στην ομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση, το 28% είχαν 2 “νέους” και το 33% παρουσίαζαν 3 τουλάχιστον συνυπάρχοντες “νέους” παράγοντες κινδύνου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε μετά από προσαρμογή των εξαρτημένων μεταβλητών, οι οποίες στην μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκαν να είναι παράμετροι που προβλέπουν σημαντικά την σοβαρή καρωτιδική στένωση, έδειξε ότι η HCY και η ΠΑΝ, παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου της σοβαρής καρωτιδικής στένωσης ακόμα και μετά την προσαρμογή τους ως προς τις άλλες συμμεταβλητές [αντίστοιχες τιμές p:<0,0005 και 0,019 και προσαρμοσμένη σχέση πιθανότητας κινδύνου (odds ratio): 29,8 και 4,2 αντίστοιχα]. Αντίθετα, η ηλικία >70 ετών, το θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και τα χαμηλά επίπεδα APCR και PS έχασαν την στατιστική τους σημαντικότητα ως παράγοντες κινδύνου μετά την πολυπαραγοντική προσαρμογή. Ο πίνακας 2 δείχνει τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης σε 134 ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική σοβαρή καρω-

Πίνακας 5. Διασταυρούμενη μονοπαραγοντική συσχέτιση των “κλασικών” και των “νέων” κινδύνου με παροδικό ή εγκατεστημένο ισχαιμικό επεισόδιο σε ασθενείς με καρωτιδική στένωση >70% (n=134)

	OR	95% CI	p
Ηλικία >70 έτη	0,504	0,248-1,023	0,050*
Άρρεν φύλο	0,894	0,327-2,443	0,828
Κάπνισμα	1,348	0,663-2,740	0,409
Σακχαρώδης διαβήτης	1,029	0,491-2,160	0,939
Υπέρταση	0,269	0,074-0,982	0,047*
Στεφανιαία νόσος	0,413	0,201-0,849	0,016*
Υπερλιπιδαιμία	1,457	0,718-2,957	0,297
Υπερινδογοναιμία	0,698	0,338-1,440	0,330
Περιφερική αρτηριοπάθεια	1,093	0,536-2,228	0,807
Υπερομοκυστεΐναιμία	2,857	1,368-5,968	0,005*
Πρωτεΐνη S	0,860	0,428-1,726	0,671
Πρωτεΐνη C	0,701	0,348-1,411	0,320
Αντιθρομβίνη	1,469	0,728-2,963	0,283
Αντίσταση σε ενεργο-ποημένη Πρωτεΐνη C (APCR)	1, 427	0, 320-2,873	0,320

*Στατιστικά σημαντικές διαφορές (p<.05)

τιδική στένωση και ο πίνακας 5 συνοψίζει τα περιεγχειρητικά δεδομένα των 149 καρωτιδικών επειμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν σε 133 συνολικά ασθενείς. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς είχαν περισσότερο συχνά προηγούμενο ιστορικό υπέρτασης, ήταν γηραιότεροι και είχαν σημαντικά υψηλότερα θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς [51,9 vs 30,9%, p<0,025]. Παρόλα αυτά η ανάλυση των “κλασικών” αθηρωοσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των συμπτωματικών ή μη ασθενών με σοβαρή καρωτιδική στένωση. Η ανάλυση των “νέων” παραγόντων κινδύνου έδειξε ότι οι μέσες τιμές των FBG, PS, PC, AT και APCR κυμαίνονταν εντός φυσιολογικών ορίων και στις δύο ομάδες (Πίν. 2). Αντίθετα, οι συμπτωματικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα των μέσων τιμών της HCY [21,1±8,9 vs 16,7±8,4 μmol/L, p<0,0005]. Τέλος η διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων των ασθενών με σοβαρή καρωτιδική στένωση ήταν στατιστικά σημαντική, όσον αφορά των αριθμό των συνυπαρχόντων “νέων” παραγόντων κινδύνου για κάθε ασθενή (Πίν. 2, Εικ. 1). Στην ομάδα των συμπτωματικών ασθενών, το 36,7% παρουσίαζαν HCY, το 35,5% είχαν συγχρόνως HCY και HFBG, ενώ στο 20,5% των ασθενών ανιχνεύθηκε συγχρόνως HCY και



Εικ. 1. Η συνύπαρξη των νέων παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση >70%.

HFBG καθώς και ένας (συνήθως ελάσσον) παράγων θρομβοφιλίας, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ήταν 30.7%, 23,1% και 11,2% αντίστοιχα (p<0,036).

Πρόβλεψη κινδύνου συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης >70%

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, η μονοπαραγοντική ανάλυση μεταξύ των “κλασικών” και των “νέων” παραγόντων κινδύνου, μόνο η ηλικία >70 έτη, η αρτηριακή υπέρταση και το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, είχαν συσχέτιση με αυξημένο επιπολασμό της καρωτιδικής στένωσης σοβαρού βαθμού, ενώ η HCY συσχετίσθηκε με τριπλασισμό του κινδύνου συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης >70% και ήταν ο πιο σημαντικός από τους παράγοντες κινδύνου (p<0,005). Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή των μεταβλητών αυτών έδειξε (Πίν. 6) ότι η υπέρταση χάνει την στατιστική της σημαντικότητα, η προχωρημένη ηλικία και το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου παραμένουν σημαντικές μεταβλητές πρόβλεψης του κινδύνου, ενώ η HCY αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα που καθορίζει την συμπτωματική καρωτιδική στένωση >70% [p<0,001, OR:4,481].

Ανάλυση συσχέτισης των “νέων” παραγόντων κινδύνου

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις συσχέτισης κατά Spearman μεταξύ των “νέων” και μερικών εκ των αναφερόμενων ως “κλασικών” παραγόντων κινδύνου (ηλικία, υπερλιπιδαιμία). Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μετριαίας ισχύος, βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων της HCY και της ηλικίας, σε όλους τους ασθενείς που παρουσίαζαν σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση, όπως επίσης και στις

Πίνακας 6. Εκτίμηση των προγνωστικών παραγόντων για σοβαρού βαθμού >70% και συμπτωματική καρωτιδική στένωση με πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή (n=134)

	B	P	OR	95% CI
Ηλικία >70 έτη	-1,017	0,018*	0,362	0,156-0,837
Υπέρταση	-0,955	0,177	0,385	0,096-1,538
Στεφανιάτική νόσος	-1,030	0,012*	0,357	0,160-0,794
Υπερομοκυστεΐναιμία	1,500	0,001*	4,481	1,897-10,582

*Στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ($p<0,05$)

Πίνακας 7. Spearman συσχετίσεις της ομοκυστεΐνης² με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για σοβαρού βαθμού >70% καρωτιδική στένωση

	Ασθενείς με >70% καρωτιδική στένωση					
	Σύνολο (n=134)		Συμπτωματικοί (n=82)		Ασυμπτωματικοί (n=52)	
	r	p	r	p	r	p
Ηλικία ¹	0,294	0,001*	0,340	0,002*	0,446	0,001*
Ινωδιγόνο	0,136	0,120	0,047	0,680	0,368	0,007*
Πρωτεΐνη S ¹	-0,106	0,226	0,139	0,215	0,042	0,766
Πρωτεΐνη C	0,121	0,164	0,153	0,172	0,080	0,573
Αντιθρομβίνη	-0,132	0,129	-0,004	0,968	-0,240	0,086
Αντίσταση στην ενεργοποιημένη	-0,107	0,222	-0,216	0,053	0,096	0,499
Πρωτεΐνη C ¹						
Δυσλιπιδαιμία	-0,013	0,878	0,059	0,601	-0,088	0,533

Στατιστικά σημαντική μονοπαραγοντική συσχέτιση της υπερομοκυστεΐναιμίας εμφανίζεται με έντονη γραφή

* Συσχέτιση που παραμένει σημαντική μετά προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το κάπνισμα

¹ Μη κανονική κατανομή, λογαριθμική ή τετραγωνικής ρίζας προσαρμογή πριν από την ανάλυση

δύο υποομάδες τους, των συμπτωματικών ή μη ασθενών {αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης: σύνολο ασθενών 0,294, συμπτωματικοί 0,34 και ασυμπτωματικοί 0,446}. Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική μετά την προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το κάπνισμα. Οι μονοπαραγοντικές και οι μερικές συσχετίσεις για την HCY περιγράφονται στον πίνακα 7.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής καρωτιδικής στένωσης, περιλαμβάνουν την προοδευτική αύξηση της πλάκας, τη θρομβωτική διαδικασία και τις θρομβοεμβολικές εκδηλώσεις. Παρόλο που οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου της καρωτιδικής νόσου είναι γνωστοί, τα αίτια που πυροδοτούν την ταχεία εξέλιξη της πλάκας και ενδεχόμενα τη μετατροπή της σε ευάλωτη πλάκα ή αυξάνουν την πιθανότητα θρομβοεμβολισμού στον εγκέφαλο, παραμένουν ασαφή. Επίσης, για αρκετούς ασθενείς που παρουσιάζουν μετρίου βαθμού καρωτιδική στένωση

(50-69%) οι ενδείξεις της επεμβατικής αντιμετώπισης δεν έχουν οριστεί με σαφήνεια και η σχετική απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα βοηθούσε ενδεχόμενα η αναγνώριση των ασθενών που είναι σε αυξημένο κίνδυνο ταχείας εξέλιξης του μεγέθους και της ποιότητας της πλάκας και συνεπώς σε αυξημένο κίνδυνο ισχαμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η HCY είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου της αθηρωθρόμβωσης γενικά και της στενο-αποφρακτικής νόσου των καρωτίδων ειδικότερα. In vitro, η HCY έχει τόσο άμεσες, όσο και έμμεσες επιπτώσεις στην αιμόσταση. Οι άμεσες επιπτώσεις σχετίζονται με βλάβη του ενδοθηλίου που οφείλεται στην οξείδωση της ομοκυστεΐνης (παρουσία ιόντων χαλκού) και την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και ομοκυστεΐνικων ωιζών. Η παραγωγή των ελευθέρων ωιζών οδηγεί σε οξειδωτική βλάβη των λιποπρωτεΐνων χαμηλής πυκνότητας, σε εκσεσημασμένη άθροιση χοληστερολής στα μακροφάγα και σε αύξηση/πολλαπλασιασμό των λεύκων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών. Οι έμμεσες

επιπτώσεις περιλαμβάνουν τη δομική μετατροπή των λιποπρωτεΐνών(α), την άνοδο των, συνδεδεμένων με το ινώδες, απολιποπρωτεΐνών(α) και τελικά την αύξηση της θρομβογένεσης. Επίσης, η HHCY σχετίζεται με ελάττωση της αγγειοδιαστολής, που οφείλεται στον υπερπολωτικό ενδοθηλιακό παράγοντα, λόγω σχηματισμού της S-αδενοσυλομοκυστεΐνης που είναι αναστολέας της αγγειοδιαστολής.^{7,15-18}

Τα αυξημένα επίπεδα του FBG, έχουν επίσης συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο και την αθηρωσκλήρωση, αλλά τα αίτια της υπερινωδογναυμίας (HFBG) δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα που σχετίζονται με την αθηρωγένεση, πυροδοτούν μια αντίδραση φλεγμονής οξείας φάσης και κατά συνέπεια οδηγούν σε αύξηση παραγωγής των πρωτεΐνών οξείας φάσης όπως είναι και το FBG. Η υπόθεση ότι το FBG εμπλέκεται στη εξέλιξη της αθηρωθρόμβωσης δεν έχει διευκρινιστεί, αλλά οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η HFBG μπορεί να σχετίζεται με την εξέλιξη της πλάκας είναι ποικίλοι. Το FBG σχηματίζει το υπόστρωμα της θρομβίνης και αντιπροσωπεύει το τελικό στάδιο στον καταρράκτη της πτήξης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επίσης, ρυθμίζει την ενδοθηλιακή λειτουργία και προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λίων μυϊκών κυττάρων^{6,19-21}. Τελικά, η HFBG αλληλεπιδρά με την HHCY, μέσω αφενός της αύξησης δεσμευσης της απολιποπρωτεΐνης(α) στο ινώδες, και αφετέρου μέσω πρόκλησης υπερπολητικής κατάστασης.²²

Οι θρομβοφιλικές διαταραχές (TFD) περιγράφονται επίσης με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς που παρουσιάζουν προχωρημένη αθηρωθρόμβωση.²³ Η αντιπτηκή οδός της πρωτεΐνης C κατατάσσεται στους πιο ισχυρούς μηχανισμούς ελέγχου της θρόμβωσης *in vivo*.²⁴ Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C από τη θρομβομοντούλινη στην επιφάνεια του ενδοθηλίου έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμπλέγματος πρωτεΐνης C, θρομβομοντούλινης και θρομβίνης, το οποίο αναστέλλει τον καταρράκτη του πηκτικού μηχανισμού πιθανότατα μέσω ενίσχυσης της πρωτεολυτικής αποδόμησης των παραγόντων Va και VIIIa από την πρωτεΐνη S. Επίσης η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων φαίνεται ότι συμβάλλουν σημαντικά στην αρτηριακή αθηρωθρόμβωση.²⁶ Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει

γραμμική συσχέτιση μεταξύ της πτωχής απάντησης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, εξαιτίας μετάλλαξης του παράγοντα V, και του αυξημένου κινδύνου για προχωρημένη αθηρωσκλήρωση.^{9,10,27}

Πολλοί μελετητές θέτουν το ερώτημα αν αυτές οι διαταραχές αποτελούν πραγματικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, ή απλά συνυπάρχοντες δείκτες του κινδύνου.^{20,28} Είναι γεγονός όμως ότι η ομοιογνωτία στη μετάλλαξη της συνθετάσης της κυσταθειονίνης σχετίζεται με βαρειές και πρώιμες αθηρωσκλήρωσης εκδηλώσεις.^{7,8} Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί ακόμη πλήρως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου αυτές οι διαταραχές αλληλεπιδρούν *in vivo* με την αθηρωσκλήρωση πλάκα, ο ξεχωριστός τους ρόλος σαν «αληθείς» παράγοντες κινδύνου πρέπει να θεωρείται επιβεβαιωμένος. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να μελετήσει την επίπτωση της HHCY, της HFBG και των TFD σε ασθενείς με προχωρημένη στενοαποφρακτική καρωτιδική νόσο, αλλά ο κύριος στόχος ήταν η διευκρίνηση της πιθανής διασταυρούμενης επίδρασης αυτών των παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση συμπτωμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας και η συσχέτιση τους με τη βαρύτητα της αποφρακτικής καρωτιδικής νόσου.

Τα δεδομένα από τη μελέτη μας καταδεικνύουν ότι η HHCY αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα της αιμοδυναμικά σημαντικής καρωτιδικής στένωσης και σε αυτούς τους ασθενείς τριπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Παρόλο που η HFBG και οι TFD δεν βρέθηκε να είναι σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, η συνύπαρξη τους με την HHCY αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της πλάκας τόσο σε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση, όσο και σε συμπτωματική στένωση, γεγονός που μέχρι σήμερα δεν έχει καταγραφεί από άλλη μελέτη στη βιβλιογραφία.

Ένα από τα σημεία προβληματισμού στην εργασία και ανάλυση των δεδομένων μας ήταν ότι δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στους “κλασικούς” παράγοντες κινδύνου τόσο μεταξύ ασθενών με μέτριο και σοβαρό βαθμό καρωτιδικής στένωσης, όσο και μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών. Η πιθανότερη απάντηση σε αυτό είναι ότι οι ασθενείς, αν και όχι της ίδιας αιμοδυναμικής σημαντικότητας, είχαν όλοι τους στην πραγματικότητα προχωρημένη αθηρωσκλήρωση και κατά συνέπεια είναι λογικό ότι παρουσίαζαν όμοια επίπτωση των “κλασικών” παραγόντων κιν-

δύνου που ευθύνονται για την δημιουργία της αθηροσκληρωτικής πλάκας, ενώ η HHCY και η υπερπηκτική κατάσταση είναι πιθανό ότι αποτελούν παράγοντες που ευθύνονται για θρομβοεμβολική νόσο του εγκεφάλου είτε λόγω μετατροπής της καρωτιδικής πλάκας σε ευάλωτη, είτε λόγω εκσεσημασμένης θρομβογένεσης. Από αυτή την άποψη, η διάγνωση αυτών των υπερπηκτικών καταστάσεων μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών που ενδεχόμενα βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ισχαιμικές εγκεφαλικές εκδηλώσεις.

Τα δεδομένα από τη δική μας μελέτη και από άλλες πρόσφατες αναφορές δεύχονται ότι οι ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρωτιδική νόσο και ΠΑΝ μπορεί να ωφεληθούν από την διάγνωση της HHCY, ιδίως όταν συνυπάρχει υπερπηκτική κατάσταση. Αυτό ισχυροποιεί την κλινική μας υπόθεση ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών μπορεί να βοηθά στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων. Στη δική μας μελέτη όλοι οι ασθενείς που παρουσίαζαν ομοκυττατική >15 μπολ/Λ λάμβαναν συμπληρωματικά, εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή ή την αντιπηκτική αγωγή και τα κατάλληλα βιταμινούχα σκευάσματα, ώστε να αντιμετωπιστούν παραλληλα η υπερομοκυττατικότητα και η συνοδός «υπερπηκτική» τους κατάσταση.²⁹⁻³⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βλάβη του ενδοθηλίου και η «υπερπηκτική» κατάσταση εξαιτίας της υπερομοκυττατικότητας, της υπερινωδογοναμίας και των θρομβοφιλικών διαταραχών, αν και αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου της αθηροσκληρωτικής νόσου, μέχρι σήμερα θεωρούνται σπάνιοι παράγοντες, και λόγο σχετιζόμενοι με την εξελικτική αύξηση της πλάκας και τις κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκληρωτικής καρωτιδικής νόσου. Από τα δεδομένα μας όμως, συμπεραίνουμε ότι η διασταυρούμενη επίδραση αυτών των παραγόντων κίνδυνου είναι πιο πολύπλοκη από όσο πιστεύεται και, πιθανότατα, σχετίζεται ευθέως με τη βαρύτητα της καρωτιδικής νόσου. Κατά συνέπεια πιστεύουμε ότι η διερεύνησή τους θα πρέπει να αποτελέσει το αντικείμενο μιας πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης, ώστε να επιβεβαιωθούν τόσο η ανάγκη για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών, όσο και ο ρόλος τους στην αναγνώριση των ασθενών με καρωτιδική στένωση που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

ABSTRACT

Pitoulas GA, Tachtsi MD, Vlachakis IK, Kontopoulos K, Tsiaousis PZ, Lagoudaki P, Papadimitriou DK. Hypercoagulable state and hyperhomocysteinaemia in carotid plaque evolution. (Prospective clinical study). Hell Iatr 2008; 74: 306-316.

The majority of patients with carotid occlusive disease (COD) have one or more of the conventional risk factors of atherosclerosis. In addition, hyperhomocysteinaemia (HHCY) and hypercoagulable state (HCGS) are increasingly recognized as potentially "novel" risk factors. The aim of this study, was to determine the role of these factors in carotid plaque evolution and clinical manifestation of COD. Between September 2003 and 2005, 153 patients with clinical and duplex ultrasound evidence of severe (>70%) COD were admitted as surgical candidates, whereas 33 patients with evidence of moderate (50-69%) stenosis were included in the protocol of conservative treatment and lifelong observation. Conventional risk factors of atherosclerotic disease and plasma levels of homocysteine (HCY), fibrinogen (FBG), protein C (PC), protein S, antithrombin and activated protein C resistance were recorded in all patients. The degree of carotid stenosis was measured in a carotid angiogram following the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria for all operative candidates. Angiographic work-up revealed 147 carotid stenoses >70% and 16 internal carotid total occlusions in 82 symptomatic and 52 asymptomatic patients, while in 19 patients the carotid stenosis was moderate (50-69%) and these patients were included in the conservative treatment group. The study of "novel" and conventional risk factors was performed with univariate and multivariate statistical analysis, as well as with correlational analysis of HCY and the other risk factors between patients with severe or moderate COD and between symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis >70%. Our data showed that HHCY was a strong independent risk factor of symptomatic carotid disease >70%. In addition, the coexistence of high FBG levels and thrombophilia factor deficiency with HHCY was significantly related with the clinical manifestation of COD. HHCY and HCGS are often detected among patients with severe and symptomatic carotid stenosis. The early diagnosis and treatment of these deficiencies might be helpful for the management of COD, but their role in future clinical practice is yet to be determined.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hughes RL, Anderson CA, Sung GY. Diagnosis, evaluation, and medical management of patients with ischemic cerebrovascular disease. In Rutherford Vascular Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001: 1730-44.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991, 325: 445-53.
3. Hiatt WR, Cooke JP. Atherogenesis and the medical management of atherosclerosis. In Rutherford Vascular Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001: 333-50.
4. Kullo II, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005, 80: 219-30.
5. Sofi F, Lari B, Rogolino A, et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005, 41: 255-60.
6. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leucocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993, 87: 1915-20.
7. Schreiner PJ, Wu KK, Malinow MR, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and hemostatic factors: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2002, 12: 228-36.
8. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003, 34: 1258-65.
9. Kiechl S, Muigg A, Santer P, et al. Poor response to activated protein C as a prominent risk predictor of advanced atherosclerosis and arterial disease. *Circulation* 1999, 99: 614-9.
10. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet* 1999, 353: 1729-34.
11. Moore WS, Yee JM, Hall AD. Collateral cerebral blood pressure: An index of tolerance to temporary carotid occlusion. *Arch Surg* 1973, 106: 521-3.
12. Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2001, 32: 27-53.
13. Heil SG, De Vries AS, Kluijtmans LA, et al. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol* 2004, 50: 911-6.
14. Akasaka K, Akasaka N, Di Luozzo G, et al. Homocysteine promotes p38-dependent chemotaxis in bovine aortic smooth muscle cells. *Vasc Surg* 2005, 41: 517-22.
15. Chen H, Fitzgerald R, Brown AT, et al. Identification of a homocysteine receptor in the peripheral endothelium and its role in proliferation. *J Vasc Surg* 2005, 41: 853-60.
16. Pisciotta L, Cortese C, Gnasso A, et al. Serum homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2005, 179: 333-8.
17. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003, 89: 601-9.
18. Reinhart WH. Fibrinogen - marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003, 8: 211-6.
19. Avellone G, Di Garbo V, Abruzzese G, et al. Elevated levels of lipoprotein (a) in patients suffering from myocardial infarction with carotid atherosclerotic lesions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999, 10: 331-9.
20. Lehtonen-Smeds EM, Mayranpaa M, Lindsberg PJ, et al. Carotid plaque mast cells associate with atherogenic serum lipids, high grade carotid stenosis and symptomatic carotid artery disease. Results from the Helsinki carotid endarterectomy study. *Cerebrovasc Dis* 2005, 19: 291-301.
21. Vig S, Chitolie A, Sleight S, et al. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 28: 124-31.
22. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992, 12: 135-45.
23. Sampram ES, Lindblad B, Dahlback B. Activated protein C resistance in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998, 28: 624-9.
24. Kassis J, Neville C, Rauch J, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: association with acquired activated protein C resistance in venous thrombosis and with hyperhomocysteinemia in arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 2004, 92: 1312-9.
25. Li YH, Chen CH, Yeh PS, et al. Functional mutation in the promoter region of thrombomodulin gene in relation to carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001, 154: 713-9.
26. Weiss N, Hilge R, Hoffmann U. Mild hyperhomocysteinemia: risk factor or just risk predictor for cardiovascular diseases? *Vasa* 2004, 33: 191-03.
27. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999, 29: 8-21.
28. Sobol AB, Bald E, Loba J. Fractions of total plasma homocysteine in patients with ischemic stroke before the age of 55 years. *Angiology* 2005, 56: 201-9.
29. Coccheri S. Asymptomatic carotid stenosis: natural history and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004, 33: 298-301.
30. Reina-Gutierrez T, Serrano-Hernando FJ, Sanchez-Hervas L, et al. Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy: natural history and risk factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 29: 334-1.
31. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Valk J, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B on cerebrovascular atherosclerosis and white matter abnormalities as determined by MRA and MRI: a placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Clin Invest* 2004, 34: 256-21.

32. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens* 2000; 13: 105-10.
33. Fisher NDL, Williams GH. Hypertensive vascular disease. In Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 2005, 1522.
34. Kratz A, Sluss PM, Januzzi JL, Lewandrowski KB. Appendices: laboratory values of clinical importance. In Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 2005, 2663.

Αλληλογραφία:

Γ. Πιτούλιας
Εθνικής Αμύνης 41
546 35 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

G. Pitoulias
41, Ethnikis Aminis Str.
546 35 Thessaloniki
Greece

Χρόνια νευρογενής ανορεξία: Αντίσταση στη δράση του GIP;

Μ. Γιαβροπούλου¹, Χ. Τζουβάρα¹, Β. Haidich², Α. Παπαζήση³,
Α. Χλώρου³, Ι. Γιώβος¹

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Στατιστική επεξεργασία δεδομένων, Τμήμα Υγιεινής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

³ Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η νευρογενής ανορεξία χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχή των σημάτων που συντονίζουν την ενεργειακή ισορροπία. Ο εντερο-ινσουλινικός άξονας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διαφόρων μεταβολικών διεργασιών καθώς επίσης και στη κεντρική ρύθμιση της όρεξης. Μέχρι σήμεροι οι περισσότερες μελέτες αιφορούσαν στο ρόλο των ινσουλινοτρόπων γαστρεντερικών πεπτιδίων, του γλυκοζο-εξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πεπτιδίου (GIP) και του γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου (GLP-1), σε παιδιά ή εφήβους με σχετικά μικρή διάρκεια της νόσου. Σκόπος της παρούσης εργασίας είναι η μελέτη της συμπεριφοράς του ορμονικού μέρους του Έντερο-ινσουλινο-εγκεφαλικού άξονα σε χρόνια νευρογενή ανορεξία, ανθεκτική στη θεραπεία, μετά τη χορήγηση γλυκόζης από του στόματος. Η μελέτη έγινε σε πέντε γυναίκες αισθενείς με νευρογενή ανορεξία (μέσης ηλικίας 33 ετών) και πέντε υγιείς γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας. Μετά από ολονύκτια νηστεία όλα τα άτομα έλαβαν 75 g/200 ml διάλυματος γλυκόζης στις 9.00 το πρωί. Στη συνέχεια έγιναν αιμοληψίες στους χρόνους 0, 5, 10, 15, 30, 60 και 120 λεπτά μετά τη λήψη γλυκόζης. Οι μεγαλύτερες τιμές ινσουλίνης διαπιστώθηκαν στα 5 λεπτά μετά τη φόρτιση στην ομάδα ελέγχου και στα 30 λεπτά μετά τη φόρτιση στην ομάδα των αισθενών, υποδεικνύοντας μια κα-

θυστέρηση στην απάντηση της έκκρισης της ινσουλίνης στους αισθενείς με νευρογενή ανορεξία. Οι βασικές τιμές της γκρελίνης και η απάντηση στην από του στόματος χορηγούμενη γλυκόζη ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ανορεκτικές γυναίκες απ' ότι στα υγιή άτομα. Τα επίπεδα της εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος και τα επίπεδα της ινσουλίνης. Οι βασικές τιμές του GIP ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των αισθενών ($p < 0,01$) και παρουσίασαν αύξηση μετά τη χορήγηση γλυκόζης και στις δύο ομάδες. Οι τιμές νηστείας για το GLP-1 ήταν πιο χαμηλές στους αισθενείς με νευρογενή ανορεξία. Τα επίπεδα του γλουκαγόνου νηστείας ήταν χαμηλότερα στους αισθενείς με νευρογενή ανορεξία, αλλά αυξήθηκαν, αντί της φυσιολογικά αναμενόμενης καταστολής, μετά τη φόρτιση με γλυκόζη. Στη χρόνια νευρογενή ανορεξία η έκκριση των γαστρεντερικών πεπτιδίων GIP και GLP-I μετά τη φόρτιση με γλυκόζη είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται σε παιδιά και εφήβους με νευρογενή ανορεξία. Ωστόσο, η νόσος δε φοίνεται να επηρεάζει την ινκρετινή τους δράση. Λαμβάνοντας υπόψιν την αντίστοιχη απάντηση του GIP στο σακχαρώδη διαβήτη, τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την πιθανή ύπαρξη αντίστασης στο GIP σε χρόνιες ανορεκτικές γυναίκες. Ελλην Ιατρ 2008, 74: 317-323.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νευρογενής ανορεξία είναι μια διατροφική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο σωματικό βάρος σε συνδυασμό με άρρηστη λήψεως τροφής, λόγω υπερβολικής φοβίας για την αύξηση του βάρους¹. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στα κορίτσια απ' ότι στα αγόρια κυρίως στην οψιψη παιδική και εφηβική ηλικία². Η αντιμετώπιση της νευρογενούς ανορεξίας στηρίζεται κυρίως στην ανάκτηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους σε συνδυασμό με ψυχοθεραπεία³. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς διανύουν την εφηβεία χωρίς επιτυχή αντιμετώπιση της πάθησης και έτσι τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα στις δυτικές κοινωνίες, σημειώνεται μια αύξηση του αριθμού των ενήλικων γυναικών που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία.

Ο Έντερο-ινσουλινο-εγκεφαλικός άξονας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μια πλειάδα μεταβολικών διεργασιών, ενώ συμμετέχει και στη ρύθμιση της ορεξης⁴. Η νευρογενής ανορεξία χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχή των σημάτων που συντονίζουν την ενεργειακή ισορροπία⁵. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν το ρόλο των ινσουλινοτρόπων γαστρεντερικών πεπτιδίων σε παιδιά ή εφήβους με σχετικά μικρή διάρκεια της νόσου^{6,7}. Η πιθανή ύπαρξη αντιρροπιστικών μεταβολικών ρυθμίσεων σε χρονία νόσο δεν έχει εξετασθεί. Στόχος της παρούσης εργασίας είναι η μελέτη της συμπεριφοράς του ορμονικού μέρους του Έντερο-ινσουλινο-εγκεφαλικού άξονα σε χρόνια νευρογενή ανορεξία, ανθεκτική στη θεραπεία, μετά τη χορήγηση γλυκόζης από τους στόματος.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη έγινε σε πέντε γυναίκες ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ηλικίας 28-33 ετών και πέντε ιγνείς γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας. Η μελέτη περιορίσθηκε σε γυναίκες λόγω της χαμηλής συχνότητας της νόσου σε ενήλικες άνδρες. Η διάγνωση στηρίχθηκε στα κριτήρια του DSM-IV. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 8 χρόνια και ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος ήταν $15 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$. Οι ασθενείς δεν ελάμβαναν θεραπεία την περίοδο της μελέτης. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ανορεκτικούς ασθενείς απ' ότι στην ομάδα ελέγχου ($15,2 \text{ vs } 23,81 \text{ kg/m}^2 \text{ p}>0,001$).

Μετά από ολονύκτια νηστεία όλα τα άτομα έλαβαν 75 g/200 ml διαλύματος γλυκόζης στις 9.00 το πρωί. Στη συνέχεια έγιναν αιμοληψίες στους χρόνους 0, 5, 10, 15, 30, 60 και 120 min μετά τη φόρτιση, τα δείγματα συλλέχθηκαν, φυγοκεντρήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -70°C. Για τον προσδιορισμό του ενεργού μορίου του GLP-1 στο πλάσμα, προστέθηκαν αμέσως μετά την αιμοληψία 0,1 μl DPP-IV

αναστολέα για κάθε ml δείγματος. Το γαστρεντερικό πεπτίδιο GLP-1 μετρήθηκε με τη οραδιοανοσολογική μέθοδο RIA (GLP-1A-35HK) από την εταιρεία Linco Research. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) ήταν <34% και <30,3% αντίστοιχα. Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης έγινε με τη ανοσοραδιομετρική μέθοδο IRMA, με τη χρήση οραδιοσεσημασμένης ινσουλίνης (^{125}I -labeled insulin) της εταιρείας Linco Research (KIP 1251-1254). Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαινόταν μεταξύ 6,1-6,5 % και 1,67-2,2 % αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 1 μIU/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Ο προσδιορισμός του γλουκογόνου έγινε με τη οραδιοανοσολογική μέθοδο RIA (GL-32K) από την εταιρία Linco Research. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) κυμαινόταν μεταξύ 7,3-13,5% και 4,0-6,8%, αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν κάτω από 20 pg/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Ο προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης έγινε από ολικό τριχοειδικό αίμα με τη μέθοδο οξειδάσης της γλυκόζης και με τη βιοήθεια αυτόματου βιοχημικού αναλυτή (Ascensia Contour) από την εταιρεία Bayer Healthcare. Το ινσουλινοτρόπο γαστρεντερικό GIP προσδιορίσθηκε με την ενζυμοσυνδετική ανοσομέθοδο ELISA (EIAH 7154) από την εταιρεία Peninsula Laboratories. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) ήταν <14% και <5% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν κάτω από 0,04 ng/ml σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Ο προσδιορισμός της γκρελίνης έγινε με τη οραδιοανοσολογική μέθοδο RIA (GL-32K) από την εταιρεία Linco Research. Ο συντελεστής διασποράς μεταξύ των μετρήσεων (inter-assay variation) καθώς και σε μετρήσεις εντός των μετρήσεων (intra-assay variation) ήταν <13,5% και <6,8% αντίστοιχα.

ΣΤΑΤΙΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

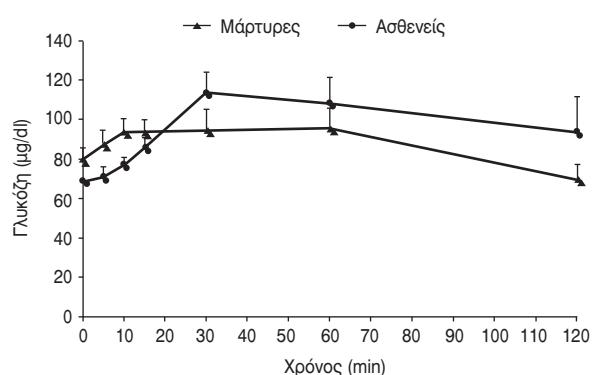
Όλα τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm σταθερό λάθος μέσου. Οι συγκρίσεις των τιμών έγιναν με paired Student's t-test και για τον προσδιορισμό των περιοχών κάτω από τη καμπύλη (AUC) έγινε χρήση του τραπεζοειδικού πανόντα. Στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές $p<0,01$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

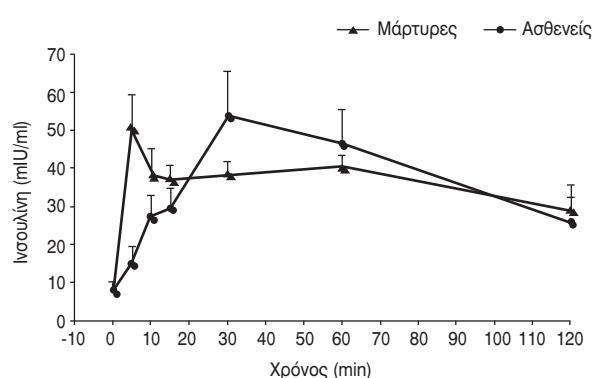
Απάντηση της ινσουλίνης και της γλυκόζης

Οι μέσες βασικές τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης ορού αυξήθηκαν σημαντικά στους χρόνους 5, 10, 15, 30 και 60 min κατά τη διάρκεια της καμπύλης γλυκόζης και στις δύο ομάδες όπως αναμενόταν. Και στις δύο ομάδες, οι μεγαλύτερες τιμές γλυκόζης διαπιστώθηκαν στα 30 min μετά τη φόρτιση. Οι μεγαλύτερες τιμές ινσουλίνης διαπιστώθηκαν στα 5

λεπτά στην ομάδα ελέγχου και στα 30 min μετά τη φόρτιση στην ομάδα των ασθενών, υποδεικνύοντας μια καθυστέρηση στην απάντηση της έκχρισης της ινσουλίνης στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ινσουλίνη και τη γλυκόζη ήταν μεγαλύτερη στους ανορεκτικούς ασθενείς απ' ότι στους φυσιολογικούς μάρτυρες κατά 7,8% και 4,6% αντίστοιχα, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα (Εικ. 1, 2).



Σχ. 1. Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Η γλυκόζη των ορού αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της καμπύλης ανοχής γλυκόζης και στις δύο ομάδες όπως αναμενόταν. Και στις δύο ομάδες, οι μεγαλύτερες τιμές γλυκόζης διαπιστώθηκαν στα 30 min μετά τη φόρτιση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm σταθερό λάθος μέσου $p<0,01$.



Σχ. 2. Μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης ορού μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Οι μεγαλύτερες τιμές ινσουλίνης διαπιστώθηκαν στα 5 min μετά τη φόρτιση στην ομάδα ελέγχου και στα 30 min μετά τη φόρτιση στην ομάδα των ασθενών. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm σταθερό λάθος μέσου * $p<0,01$.

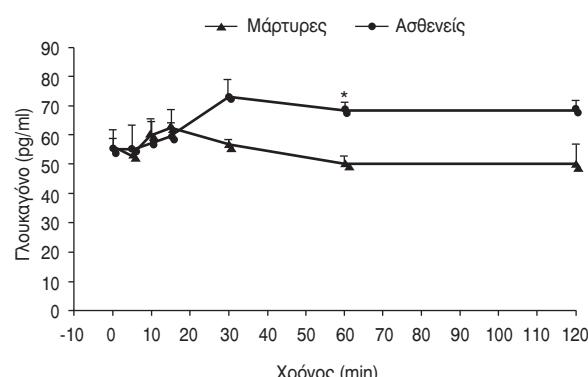
Απάντηση του γλουκαγόνου στη φόρτιση με γλυκόζη

Τα επίπεδα του γλουκαγόνου νηστείας ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, αλλά αυξήθηκαν, αντί της φυσιολογικά αναμενόμενης καταστολής, μετά από τη φόρτιση με γλυκόζη και έφτασαν στη μέγιστη συγκέντρωση στα 30 min. Η διαφορά στα επίπεδα του γλουκαγόνου μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικώς σημαντική στους χρόνους 30, 60, και 120 min (Εικ. 3). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για το γλουκαγόνο ήταν κατά 21,4% υψηλότερη ($p<0,01$) στις ανορεκτικές γυναίκες απ' ότι στην ομάδα των μαρτύρων.

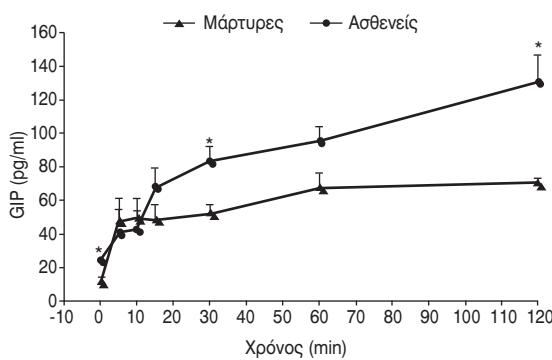
Απάντηση των γαστρεντερικών πεπτιδίων GIP και GLP-1 στη φόρτιση με γλυκόζη

Οι βασικές τιμές του GIP ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των ασθενών ($p<0,01$) και παρουσίασαν αύξηση μετά τη χορήγηση γλυκόζης και στις δύο ομάδες, φτάνοντας τη μέγιστη τιμή στα 120 min. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για το GIP ήταν κατά 35% υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών απ' ότι στην ομάδα των μαρτύρων ($p<0,001$).

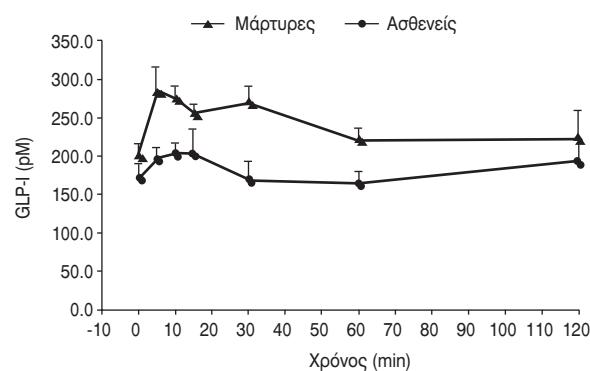
Οι τιμές νηστείας για το GLP-1 ήταν πιο χαμηλές στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία. Η αύξηση που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση γλυκόζης ήταν μέγιστη στα 5 min στην ομάδα των μαρτύρων και στα 30 min στην ομάδα των ασθενών, κατά 30% και 15% υψηλότερα της βασικής τιμής αντίστοιχα (Εικ. 4, 5). Η περιοχή κάτω από τη κα-



Σχ. 3. Μεταβολές στα επίπεδα του γλουκαγόνου πλάσματος μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Τα επίπεδα του γλουκαγόνου νηστείας ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, αλλά αυξήθηκαν, αντί της φυσιολογικά αναμενόμενης καταστολής, μετά από τη φόρτιση με γλυκόζη και έφτασαν στη μέγιστη συγκέντρωση στα 30 min. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm σταθερό λάθος μέσου * $p<0,01$.



Σχ. 4. Μεταβολές στα επίπεδα του GIP πλάσματος μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Οι βασικές τιμές του GIP ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των ασθενών και παρουσίασαν αύξηση μετά τη χορήγηση γλυκόζης και στις δύο ομάδες, φτάνοντας τη μέγιστη τιμή στα 120 min. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι ώριοι ± σταθερό λάθος μέσου * $p<0,01$.



Σχ. 5. Μεταβολές στα επίπεδα του GLP-1 πλάσματος μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Οι τιμές νηστείας για το GLP-1 ήταν πιο χαμηλές στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία. Η αύξηση που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση γλυκόζης ήταν μέγιστη στα 5 min στην ομάδα των μαρτύρων και στα 30 min στην ομάδα των ασθενών. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι ώριοι ± σταθερό λάθος μέσου * $p<0,01$.

μπύλη του GLP-1 ήταν κατά 24,7% χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών ($p<0,001$).

Απάντηση της γκρελίνης στη φόρτιση με γλυκόζη

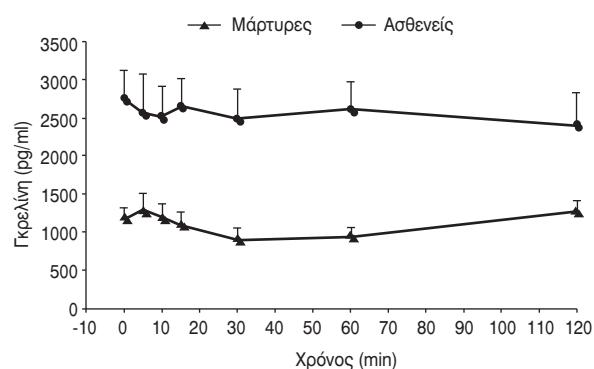
Οι βασικές τιμές της γκρελίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ανορεκτικές γυναίκες απ' ότι στα υγιή άτομα. Τα επίπεδα της γκρελίνης ελαττώθηκαν μετά τη χορήγηση της γλυκόζης φτάνοντας στην ελάχιστη τιμή στα 30 min, 23.8% ($p<0,01$) της βασικής τιμής για τα φυσιολογικά άτομα και 12,7% της βασικής τιμής για τους ανορεκτικούς ασθενείς (Εικ. 6). Η περιοχή κάτω από τη καμπύλη για την γκρελίνη ήταν κατά 58% μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών ($p<0,01$).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Στατιστικώς σημαντική θετική συχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στα επίπεδα του γλουκαγόνου και της γλυκόζης καθώς και μεταξύ του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης στην ομάδα των ασθενών. Επίσης τα επίπεδα της γκρελίνης εμφάνισαν αρνητική συχέτιση με το δείκτη μάξας σύμματος και τα επίπεδα της ινσουλίνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νευρογενής ανορεξία είναι μια παθολογική κατάσταση που υποβάλλει τον οργανισμό σε σοβαρό μεταβολικό στρεσ⁸. Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ενηλίκων ανορεκτικών γυναικών εντατικοποί-



Σχ. 6. Μεταβολές στα επίπεδα της γκρελίνης πλάσματος μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 g γλυκόζης. Οι βασικές τιμές της γκρελίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ανορεκτικές γυναίκες απ' ότι στα υγιή άτομα. Τα επίπεδα της γκρελίνης ελαττώθηκαν μετά τη χορήγηση της γλυκόζης φτάνοντας στην ελάχιστη τιμή στα 30 min. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι ώριοι ± σταθερό λάθος μέσου * $p<0,01$.

ησε την έρευνα στον τομέα αυτό, σε μια προσπάθεια να διαφωτιστούν οι πιθανοί υποκείμενοι παθογεντικοί μηχανισμοί και να δημιουργηθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα τελευταία χρόνια γίνεται πολύ συνήτηση γύρω από τη διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου που χαρακτηρίζει τη νευρογενή ανορεξία, καθώς και κατά πόσο η διαταραχή αυτή επηρεάζει την πορεία της νόσου. Ο έντερο-ινσουλινο-εγκεφαλικός άξονας αποτελεί έ-

να πολύπλοκο δίκτυο νευρικών και ενδοκρινικών επικοινωνιών μεταξύ του γαστρεντερικού σωλήνα, του παγκρέατος και του εγκεφάλου, που ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης, και προάγει την παραγωγή σημάτων κορεσμού. Είναι γνωστό από παλαιότερες μελέτες, ότι το ορμονικό τμήμα του άξονα διαιταράσσεται στη νευρογενή ανορεξία^{8,9}.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η πιθανότητα ανάπτυξης αντιρροποιητικών μεταβολικών ρυθμίσεων στη χρόνια, ανθεκτική στη θεραπεία, νευρογενή ανορεξία. Η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και η καθυστερημένη ή χαμηλή ανταπόκριση της ινσουλίνης στο φορτίο γλυκόζης, είναι σύνηθες εύρημα στα παιδιά και στους εφήβους με νευρογενή ανορεξία⁹. Οφείλονται στην υπερβολική απόλεια σωματικού βάρους και συνήθως αποκαθίστανται με την αύξηση του βάρους^{10,11}, ενώ έχουν αναφερθεί περπτώσεις όπου οι διαταραχές παρέμειναν και μετά την ανάκτηση του φυσιολογικού βάρους. Στη δική μας εργασία παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης μετά τη φόρτιση με γλυκόζη, ενώ η συνολική έκκριση της ινσουλίνης (AUC για ινσουλίνη) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ανορεκτικών γυναικών, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη στην ομάδα των ανορεκτικών γυναικών. Είχε προταθεί από τον Nozaki και συν.¹², ότι οι διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων στη νευρογενή ανορεξία οφείλονται κυρίως σε γαστρεντερικές διαταραχές, αλλά και σε μια σχετική ανεπάρκεια των παγκρεατικών β-κυττάρων ή σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, τα δικά μας ευρήματα στους ασθενείς με χρόνια νευρογενή ανορεξία δε συνηγορούν για πιθανή ανεπάρκεια των β-κυττάρων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι η μη καταστολή της έκκρισης του γλουκαγόνου μετά από φορτίο γλυκόζης στις ανορεκτικές γυναίκες συνεισφέρει και αυτή στην διαταραχή ανοχής της γλυκόζης¹³. Στην εργασία μας, η φόρτιση με γλυκόζη δεν κατέστειλε την έκκριση γλουκαγόνου, ωστόσο η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη ήταν φυσιολογική. Ο Hatfield και συν.¹³ είχε αποδείξει σε πειραματικές μελέτες ότι καθοριστικός παράγοντας στην καταστολή του γλουκαγόνου μετά τη λήψη γεύματος είναι η πρώιμη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης, η οποία είναι περισσότερο σημαντική και από την συνολική ανταπόκριση της ινσουλίνης στο γεύμα. Η σχετικά μικρή αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στην πρώτη φάση του γεύματος που παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη επιβεβαιώνει τα δεδομένα του Hatfield. Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η ύπαρξη μιας διαταραχής στην ανταπό-

κριση του α-κυττάρου στο γεύμα, παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στους διαβητικούς, μπορεί να συμμετέχει στην παρατηρούμενη αδυναμία καταστολής του γλουκαγόνου.

Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκκριση της γκρελίνης κατά τη διάρκεια της νηστείας καθώς και την μεταγενματική της καταστολή δεν έχουν ακόμα διευκρινισθεί. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η έκκριση της γκρελίνης στους ανθρώπους αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας και ελαττώνεται με την πρόσληψη τροφής. Στα φυσιολογικά άτομα η ελάττωση της γκρελίνης ήταν στατιστικώς σημαντική κατά τη διάρκεια της φόρτισης με γλυκόζη, και το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και στην ομάδα των ανορεκτικών ασθενών χωρίς όμως στατιστικώς σημαντική διαφορά. Σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα είναι η εργασία των Nedvídová και συν.¹⁶, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η απάντηση της έκκρισης της γκρελίνης στο γεύμα είναι διαταραχμένη στους ασθενείς με νευρογενή ανορεξία. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτήν τη διαφορά στα αποτέλεσματα μπορεί να είναι τα διαφορετικά γεύματα που χρησιμοποιήθηκαν (φόρτιση με γλυκόζη vs. γεύμα συγκεκριμένων θερμίδων). Όπως έχει ανακοινωθεί και από άλλες εργασίες, τα επίπεδα γκρελίνης στη νηστεία είναι μεγαλύτερα στους ανορεκτικούς ασθενείς¹⁷⁻¹⁹. Σε εργασία που δημοσιεύτηκε από τον Otto και συν. το 2001²⁰, αλλά και από άλλους²¹, αναφέρεται η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα της γκρελίνης νηστείας μετά από μερική ανάκτηση του φυσιολογικού βάρους. Οι ερευνητές προτείνουν την ύπαρξη πιθανής αντίστασης στη γκρελίνη σε παθολογικές καταστάσεις καχεξίας όπως είναι η νευρογενής ανορεξία. Ωστόσο, από τα δικά μας ευρήματα δεν συμπεριλαμβάνεται κάποιου βαθμού μεταβολική ρύθμιση της γκρελίνης που θα μπορούσε να αποδοθεί στη χρονιότητα της νόσου. Μελλοντική έρευνα στον τομέα αυτόν είναι απαραίτητη για να διευκρινιστεί αν υπάρχει διαταραχή στην ενδοκυττάρια σηματοδοσία του υποδοχέα της γκρελίνης σε παθολογικές καταστάσεις που εμφανίζουν καχεξία, ή αν πρόκειται για ένα είδος αντίστασης στη γκρελίνη παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται με την αντίσταση της λεπτίνης στην παχυσαρκία. Τα επίπεδα της γκρελίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με το δείκτη μάζας σώματος στις ανορεκτικές γυναίκες και παρόμοια ευρήματα έχουν ανακοινωθεί σε μελέτες με νεαρά κορίτσια και έφηβες με νευρογενή ανορεξία²²⁻²⁵. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης ή γλυκόζης σε καμία από τις δύο ομάδες, πιθανόν λόγω

του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων.

Τα γαστρεντερικά πεπτίδια GLP-1 και GIP είναι παραγόντες με ισχυρή ινκρετινική δράση, που ρυθμίζουν τη μεταγενιματική έκκριση της ινσουλίνης. Στη μελέτη μας η έκκριση του GIP μετά τη φόρτιση με γλυκόζη ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα των ανορεκτικών απ' ότι στους φυσιολογικούς μάρτυρες. Το αποτέλεσμα αυτό σε συνδυασμό με την φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης στους ανορεκτικούς ασθενείς αποδεικνύει, ότι η συσχέτιση μεταξύ ινσουλινοέκκρισης και έκκρισης του GIP διαταράσσεται στη χρόνια νευρογενή ανορεξία²⁶. Ωστόσο, σε μελέτη που έκαναν οι Stock και συν. σε έφηβες με νευρογενή ανορεξία, διαπιστώθηκε ελαττωμένη έκκριση του GIP στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με φυσιολογικά άτομα²⁶. Στη μελέτη αυτή χοησμοποιήθηκε μεικτό γεύμα αντί για γλυκόζη και ίσως εκεί να οφείλεται η διαφορά στα αποτελέσματα. Μια άλλη πιθανή εξήγηση έγκειται στο γεγονός ότι πιθανόν να υπάρχει μεταβολική ρύθμιση λόγω της χρονιότητας της νόσου. Επίσης, σε προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία και χαμηλό σωματικό βάρος, η ελαττωμένη έκκριση του GIP είχε ως αποτέλεσμα τη γαστρική υποκινητικότητα και διαταροχές στην έκκριση οξεών που έχουν ανακοινωθεί στους ασθενείς αυτούς²⁷. Τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την πιθανή ύπαρξη αντίστασης στο GIP^{27,28} σε χρόνιες ανορεκτικές γυναίκες. Η πιθανότητα ελαττωμένης έκφρασης των υποδοχών του GIP στην οποία μπορεί να οφείλεται αυτή η αντίσταση αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

Το γαστρεντερικό πεπτίδιο GLP-1 εκτός της ινκρετινικής του δράσης έχει και άμεση δράση στο κέντρο της όρεξης στον εγκέφαλο και αποτελεί μία από τις κύριες ορμόνες που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής. Τα επίπεδα του GLP-1 στη νηστεία βρέθηκαν να είναι ελαττωμένα στην ομάδα των ασθενών, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μετά τη φόρτιση με γλυκόζη. Τα αποτελέσματα μας συνάδουν με τα αποτελέσματα αντίστοιχων μελετών σε παιδιά και εφήβους με νεοδιαγνωσθείσα νευρογενή ανορεξία^{7,30}. Φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα του GLP-1 στη νευρογενή ανορεξία, εφόσον δεν επηρεάζεται η ινκρετινική του δράση, θα μπορούσαν να έχουν θετική επίδραση στην πορεία της νόσου λόγω της ελάττωσης της ανορεξιογόνου δράσης του.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα μας, οδηγούν σε μια νέα προοπτική για τη βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νευρογενούς ανορεξίας ως χρόνιας καταβολικής νόσου, που συμπεριλαμβάνει ανάπτυξη μηχανισμών και ρυθμίσεων

στην προσπάθεια του οργανισμού να αντιδρούσει τη χαμηλή παροχή ενέργειας.

ABSTRACT

Giavropoulou M, Tzouvara Ch, Haidich V, Papazisi A, Chlorou A, Giovos J. Chronic anorexia nervosa: resistance to the action of GIP? Hell Iatr 2008; 74: 317-323.

Anorexia nervosa is mainly characterized by dysfunction of the signals coordinating the energy balance. The entero-insulin axis plays a regulatory role in a variety of metabolic functions and participates in the satiety signaling. The participation of the two major peptides of the axis, the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and the glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) in the pathogenesis of the disease, as well as their impact on insulin and glucagon secretion has been well studied in children and adolescents with anorexia nervosa. Changes of ghrelin have also been described in the same groups of patients. The present study was undertaken in order to examine the changes of GLP-1, GIP, ghrelin, insulin and glucagon, after a glucose load, in adult women with long-standing anorexia nervosa resistant to treatment. The study subjects were five adult, female, patients with anorexia nervosa and five age-matched women with normal weight. In both groups, after an overnight fast, a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed and blood samples were collected at 0, 5, 10, 15, 30, 60, 120 minutes. The mean fasting ghrelin levels, as well as their response to glucose loading, were significantly higher in anorectic women compared to the controls. The levels of ghrelin were negatively correlated with the body mass index (BMI) and insulin levels. Mean pre- and post-load values of GLP-1 were statistically higher in the control group than in anorectics women. Basal levels of GIP were significantly higher in the anorectics ($p < 0.01$) and levels increased after the administration of glucose in both the study groups. Fasting glucagon levels were lower in patients with anorexia, but levels were not suppressed during the OGTT in anorectics and remained elevated after 120 min. In women with long standing disease, the secretion of GIP and GLP-1 after a glucose load displays a pattern similar to that observed in anorectic children and adolescents. However, the disease seems to have no effect on the incretin function of GIP and GLP-1. Considering a similar pattern of GIP response in type 2 diabetics, one can possibly define anorexia as a GIP resistant state.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lask B, Bryant-Waugh R. Anorexia nervosa and related eating disorders in childhood and adolescence. Hove: Psychology Press 2000.
2. Fisher M, Golden NH, Katzman DK, Kreioe RE, Ree J. Eating disorders in adolescence a background paper. *J Adolesc Health* 1999, 16: 420-37.
3. Hay P, Bacaltchuk J, Claudino A, Ben-Tovim D, Yong PY. Individual psychotherapy in the outpatient treatment of adults with anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 4:CD003909
4. Radosavljevic T, Todorovic V, Judith Nikolic A, Sikic B. The entroinsular axis. *Arch Gastroenterohepatol* 2001, 20: 3-4.
5. Casper RC. Carbohydrate metabolism and its regulatory hormones in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 1996, 62: 85-96.
6. Tomasik PJ, Sztefko K, Starzyk J, Rogatko I, Szafran Z. Entero-insular axis in children with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2005, 30: 364-72.
7. Stock S, Leichner P, Wong A, et al. Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 2161-8.
8. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 2005, 37: 52-9.
9. Russel GM. Metabolic aspect of anorexia nervosa. *Proc R Soc Med* 1965, 58: 811-4.
10. Kanis JA, Brown P, Fitzpatrick K, et al. Anorexia nervosa: a clinical, psychiatric and laboratory study. *Q J Med* 1974, 43: 321-38.
11. Crisp AH. Some aspects of evolution, presentation and followup of anorexia nervosa. *Proc R Soc Med* 1965, 58: 814-20.
12. Nozaki T, Tamai H, Matsubayashi S, Komaki G, Kobayashi N, Nakagawa T. Insulin response to intravenous glucose in patients with anorexia nervosa showing low insulin response to oral glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 217-22.
13. Hatfield HH, Banasiak MF, Diiscoll T, Kim HJ, Kalhoff RK. Glucose suppression of glucagon: relationship to pancreatic beta cell function? *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 1080-7.
14. Seino Y, Ikeda M, Kurahachi H, et al. Failure to suppress plasma glucagon concentrations by orally administered glucose in diabetic patients after treatment. *Diabetes* 1978, 27: 1145-50.
15. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50: 1714-9.
16. Hatfield HH, Banasiak MF, Diiscoll T, Kim HJ, Kalhoff RK. Glucose suppression of glucagon: relationship to pancreatic beta cell function? *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 1080-7.
17. Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibusaki T, Hizuka N, Takano K. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 5707-12.
18. Nedvidkova J, Krykorkova I, Bartak V, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 1678-82.
19. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decrease plasma ghrelin levels concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001, 145: 669-73.
20. Janas-Kzik M, Krupka-Matuszczyk I, Toasik-Krotki J. Total plasma ghrelin level in anorexia nervosa female. *Wiad Lek* 2006, 59: 311-6.
21. Troisi A, Lorenzo GD, Lega I, et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia and binge-eating disorder: Relation with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology* 2005, 81: 259-66.
22. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4753-8.
23. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 240-4.
24. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001, 145: 5-9.
25. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot M-T, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 109-16.
26. Dixon K, O'Dorisio T, Zipf W, Samuel K. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006, 4: 597-604.
27. Tomasic PJ, Sztefko K, Malek A. GLP-1 as a satiety factor in children with eating disorders. *Horm Metab Res* 2002, 34: 77-80.
28. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst J. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002, 45: 1111-9.
29. Hood R, Valentine V, Mac S, Polonsky HW. Use of Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2006, 19: 181-6.

Αλληλογραφία:

Ι. Γιώβος
Α' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

J.G. Yovos
A' Medical Dept, AHEPA Hospital
1, S. Kyriakidi Str
543 51 Thessaloniki
Greece

Εργαστηριακή προσέγγιση της τοξοπλάσμωσης

Α. Κανσουζίδου-Κανακούδη, Α. Καφταντζή, Ε. Βαμβακά, Μ. Κολτσίδα,
Δ. Καραμπαξόγλου

Μικροβιολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η τοξοπλάσμωση είναι συνήθως ασυμπτωματική λοίμωξη, αλλά η οξεία νόσος κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο έμβρυο. Η διάγνωση της νόσου συνήθως στηρίζεται στις ορολογικές δοκιμασίες. Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων από τη διαγνωστική προσέγγιση της τοξοπλάσμωσης σε ασθενείς διαφόρου ηλικίας, αλλά και των αποτελεσμάτων από τον προγεννητικό έλεγχο και τον έλεγχο εγκύων γυναικών για τη νόσο. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 697 άτομα (2 μηνών έως 81 ετών), από τα οποία εξετάστηκαν 805 δείγματα ορού. Αναλυτικά εξετάστηκαν 486 ασθενείς διαφόρου ηλικίας, 130 γυναίκες ηλικίας 17-40 ετών που προσήλθαν για προγεννητικό έλεγχο και 81 γυναίκες έγκυες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Σε όλα τα δείγματα ορού έγινε αναζήτηση των IgM και των IgG αντισωμάτων έναντι του *T.gondii* και στα δείγματα στα οποία βρέθηκαν IgM αντισώματα έγινε προσδιορισμός της IgG συνάφειας (IgG avidity). Επίσης σε ορισμένα επιλεγμένα δείγματα έγινε προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων. Από το σύνολο των 697 ατόμων που εξετάστηκαν τα 500 άτομα (αναλογία 71,7%) βρέθηκαν αρνητικά για IgM και IgG αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης (342 ασθενείς, 102 γυναίκες για προγεννητικό έλεγχο, 56 έγκυες), ενώ ανοσία έναντι της νόσου διαπιστώθηκε σε 136 άτομα (96 ασθενείς, 23 γυναίκες για προγεννητικό έλεγχο, 17 έγκυες), αναλογία 19,5%. Σε 28 από τα 136 άτομα διαπιστώθηκαν IgM και IgG αντι-

σώματα και υψηλή συνάφεια ενδεικτικό παλιάς λοίμωξης με παραμονή των IgM αντισωμάτων. Πρόσφατη νόσος (IgM και IgG αντισώματα και χαμηλή συνάφεια) διαπιστώθηκε σε 52 άτομα (45 ασθενείς, 2 γυναίκες για προγεννητικό έλεγχο, 5 έγκυες), αναλογία 7,5%. Τέλος σε 9 άτομα (αναλογία 1,3%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και οριακή συνάφεια, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να καθοριστεί ακριβώς ο χρόνος της πρωτοπαθούς λοίμωξης. Από το σύνολο των 697 ατόμων οι 273 ήταν γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία (15-40 ετών) και σε 58 από αυτές διαπιστώθηκε ανοσία έναντι της νόσου (αναλογία 21,2%). Από τον προσδιορισμό των IgA αντισωμάτων βρέθηκαν θετικά στους ασθενείς με πρόσφατη νόσο, ενώ αρνητικά στα άτομα με παλιά νόσο. Συμπερασματικά η διάγνωση της τοξοπλάσμωσης και η εκτίμηση του σταδίου της νόσου παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ορολογικών εξετάσεων πολλές φορές είναι δύσκολη και ο ακριβής προσδιορισμός του χρόνου της πρωτοπαθούς λοίμωξης δεν είναι πάντα εφικτός. Πρέπει να εξετάζονται περισσότερα του ενός δείγματα ορού και, εφόσον υπάρχουν αμφιβολίες, πρέπει να γίνονται όλες οι διαθέσιμες εργαστηριακές εξετάσεις. Ιδιαίτερα για τις έγκυες, πρέπει να γίνεται λεπτομερής ορολογικός έλεγχος και σωστή εκτίμηση της ανοσιακής και κλινικής κατάστασης της εγκύου, ώστε να αποφεύγεται η αδικαιολόγητη διακοπή της κύησης.

Ελλην. Ιατρ. 2008, 74: 324-333.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τοξοπλάσμωση οφείλεται στο πρωτόζωο *Toxoplasma gondii*. Κύριος ξενιστής του παρασίτου είναι οι γάτες, οι οποίες κατά τη διάρκεια της οξείας

λοίμωξης αποβάλλουν μη σπορογόνες ωοκύστεις με τα κόπρανα για δύο εβδομάδες και μολύνουν το περιβάλλον. Οι ωοκύστεις σε 1-5 ημέρες μετατρέπονται σε λοιμογόνες και επιβιώνουν στο περιβάλ-

λον περίπου για ένα χρόνο¹. Οι μορφές του παρασίτου είναι τρεις ταχυώντες, βραδυζωάτες (ιστικές κύστεις) και σποροζωάτες (ωοκύστεις)².

Το παράσιτο μεταδίδεται στον άνθρωπο με την κατανάλωση μολυσμένου κρέατος, φρούτων ή λαχανικών, με τη λήψη ώριμων ωοκύστεων από το περιβάλλον (ενασχόληση στον κήπο) και από τη μητέρα στο έμβρυο, όταν η μόλυνση της μητέρας συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης³. Στον άνθρωπο το παράσιτο εγκυστώνεται σε οποιοδήποτε εμπύρηνο κύτταρο μέσα στους ιστούς και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση για όλη την ζωή¹.

Η οξεία νόσος συνήθως είναι ασυμπτωματική ή χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτώματα, τα κυριότερα από τα οποία είναι η τραχηλική λεμφαδενίτιδα και ο πυρετός^{4,5}. Αντίθετα στα ανοσοκατασταλμένα άτομα προκαλεί νόσο σοβαρής μορφής (διάσπαρτη τοξοπλάσιμωση, εγκεφαλική τοξοπλάσιμωση)⁶. Το μεγαλύτερο πρόβλημα της νόσου είναι η εμφάνιση της πρωτοπαθούς λοίμωξης στη διάρκεια της κύησης, η πιθανότητα μετάδοσης του παρασίτου στο έμβρυο και η ανάπτυξη συγγενούς τοξοπλάσιμωσης.

Γενικά η διάγνωση της νόσου παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες και στηρίζεται κυρίως στις ορολογικές εξετάσεις, η αξιολόγηση και ερμηνεία των οποίων πολλές φορές είναι προβληματική⁴. Η συνηθέστερη εργαστηριακή προσέγγιση της νόσου είναι ο προσδιορισμός των IgM και IgG αντισωμάτων σε δύο δείγματα ορού με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων⁴. Το σημαντικότερο πρόβλημα στη διάγνωση της νόσου είναι ο διαχωρισμός της πρόσφατης από την παλιά λοίμωξη και ιδιαίτερα στις έγκυες γυναίκες.

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων από τη διαγνωστική προσέγγιση της τοξοπλάσιμωσης σε ασθενείς διαφόρου ηλικίας ύποπτους για τοξοπλασιτική λοίμωξη, αλλά και των αποτελεσμάτων από τον προγεννητικό έλεγχο και τον έλεγχο εγκύων γυναικών για τη νόσο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 697 άτομα (247 άνδρες, 450 γυναίκες), ηλικίας από 2 μηνών έως 81 ετών, από τα οποία εξετάστηκαν 805 δείγματα ορού. Για τη σωστή εκτίμηση της κλινικής κατάστασης και του σταδίου της λοίμωξης σε οριμένους ασθενείς εξετάστηκαν περισσότερα του ενός δείγματα ορού με μεσοδιάστημα 15 ημερών ή και περισσότερο. Στους ασθενείς στους οποίους εξετάστηκαν περισσότερα του ενός δείγματα, η εξέταση του κάθε δείγματος γινόταν παράλληλα με το προηγούμενο δείγμα.

Σε όλα τα δείγματα ορού έγινε αναζήτηση των IgM και

των IgG αντισωμάτων και στα δείγματα που βρέθηκαν IgM θετικά αντισώματα έγινε προσδιορισμός της IgG συνάφειας (IgG avidity). Επίσης σε ορισμένα επιλεγμένα δείγματα έγινε προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων με σκοπό την εκτίμηση της εμφάνισής τους σε σχέση με την πορεία της νόσου.

Από τα 697 άτομα που εξετάστηκαν τα 486 ήταν ασθενείς διαφόρου ηλικίας (247 άνδρες και 239 γυναίκες) που προσήλθαν στο νοσοκομείο με συμπτώματα πιθανά για τοξοπλάσιμωση (πυρετός, λεμφαδενίτιδα κυρίως τραχηλική, αδυναμία, ηπατοσπληνομεγαλία). Από τους παραπάνω 486 ασθενείς οι 160 ήταν παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Επίσης εξετάστηκαν 130 γυναίκες ηλικίας 17-40 ετών που προσήλθαν για προγεννητικό έλεγχο και 81 γυναίκες (ηλικίας 18-39 ετών) έγκυες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης που προσήλθαν για έλεγχο έναντι της τοξοπλάσιμωσης.

Για τον προσδιορισμό των IgM και IgG αντισωμάτων, καθώς και της IgG συνάφειας χρησιμοποιήθηκε το αυτοματοποιημένο σύστημα VIDAS (BioMerieux, Marcy-l' Etoile, France) το οποίο συνδυάζει μια ανοσοενζυμική μέθοδο τύπου sandwich δύο σταδίων με τελική ανίχνευση φθορισμού (ELFA, Enzyme-linked fluorescent assay). Όταν ολοκληρωθεί η μέθοδος ο υπολογισμός των αποτελεσμάτων γίνεται αυτόματα από το μηχάνημα με βάση τις καμπύλες βαθμονόμησης και εκφράζονται τα IgM αντισώματα σε ολικές μονάδες (total values) και τα IgG σε IU/ml. Για τα IgM αντισώματα αποτελέσματα μικρότερα των 0,55 μονάδων θεωρούνται αρνητικά, αποτελέσματα μεταξύ 0,55 και 0,65 θεωρούνται αμφίβολα και μεγαλύτερα των 0,65 θεωρούνται θετικά. Για τα IgG αντισώματα αποτελέσματα μικρότερα των 4 IU/ml θεωρούνται αρνητικά, αποτελέσματα μεταξύ 4 και 8 IU/ml θεωρούνται αμφίβολα και μεγαλύτερα των 8 IU/ml θεωρούνται θετικά.

Για τον προσδιορισμό της IgG συνάφειας η μέθοδος χρησιμοποιεί την ουρία για τη διάσπαση του δεσμού αντιγόνου-αντισώματος και επιτρέπει τον προσδιορισμό αντισωμάτων χαμηλής συνάφειας και υψηλής συνάφειας. Εφόσον το αποτέλεσμα είναι μικρότερο του 0.200 θεωρείται χαμηλή IgG συνάφεια, αποτέλεσμα μεταξύ του 0.200 και 0.300 θεωρείται οριακή ή ενδιάμεση συνάφεια και τέλος αποτέλεσμα μεγαλύτερο του 0.300 θεωρείται υψηλή συνάφεια. Η ανεύρεση αντισωμάτων υψηλής συνάφειας είναι ισχυρή ένδειξη λοίμωξης που χρονολογείται περισσότερο από τέσσερις μήνες. Δείκτης IgG συνάφειας όμως μικρότερος του 0.300 δεν επιτρέπει τη διαφοροποίηση της πρόσφατης λοίμωξης από την παλιά λοίμωξη και απαιτείται η εξέταση διαδοχικών δειγμάτων ορού με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων.

Με σκοπό τον έλεγχο της εμφάνισης των IgA αντισωμάτων σε σχέση με τη νόσο αυτά προσδιορίστηκαν σε 22 ασθενείς (14 ασθενείς με πρόσφατη νόσο, 6 ασθενείς με παλιά νόσο και παραμονή των IgM αντισωμάτων και 2 ασθενείς με εμφάνιση μόνο IgM αντισωμάτων). Ο προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο PLATELIA™ TOXO IgA TMB (μέθοδος sandwich, BIORAD, France), η οποία χρησιμοποιεί ως αντιγόνο την επιφανειακή πρωτεΐνη PM 30.000, που αποτελεί έναν από τους κύριους στόχους της ανοσιακής απάντησης. Η εφαρμογή της μεθόδου και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της παρασκευάστριας Εταιρείας. Για τον προσδιορισμό των IgA αντισωμάτων υπολογίζεται ο λόγος της οπτικής πυκνότητας του εξεταστέου δείγματος ορού

προς την οπτική πυκνότητα του ορού ελέγχου αποκοπής (cut-off control). Αποτελέσματα μικρότερα από 0,80 θεωρούνται αρνητικά, αποτελέσματα μεταξύ 0,80 και 1 θεωρούνται αμφίβολα και αποτελέσματα ≥ 1 θεωρούνται θετικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των 697 ατόμων που εξετάστηκαν τα 500 άτομα (αναλογία 71,7%) βρέθηκαν αρνητικά για IgM και IgG αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης. Στα άτομα αυτά συμπεριλήφθηκαν και 11 στα οποία βρέθηκαν μόνο IgM αντισώματα και θεωρήθηκαν διασταυρούμενη αντίδραση. Ανοσία έναντι της νόσου διαπιστώθηκε σε 136 άτομα, αναλογία 19,5%, (108 άτομα με μόνο IgG αντισώματα και 28 άτομα με IgM και IgG αντισώματα και υψηλή συνάφεια). Πρόσφατη νόσος διαπιστώθηκε σε 52 άτομα, αναλογία 7,5%, ενώ στα υπόλοιπα 9 άτομα (αναλογία 1,3%) δεν κατέστη δυνατός ο καθορισμός του χρόνου της πρωτοπαθίας λοιμωξης (Πίν. 1).

Αναλυτικά (Πίν. 2), από την ομάδα των 486 ασθενών στους 335 δεν βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης, παρόλο που σε 210 από αυτούς διαπιστώθηκαν συμπτώματα ενδεικτικά της νόσου (πυρετός και λεμφαδενίτιδα, κυρίως τραχηλική). Σε 7 ασθενείς βρέθηκαν μόνο IgM αντισώματα σε χαμηλούς τίτλους που θεωρήθηκαν διασταυρούμενη αντίδραση, γιατί στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15 ημέρες διαπιστώθηκε το ίδιο αποτέλεσμα στα IgM αντισώματα, χωρίς την εμφάνιση IgG αντισώματων. Έτσι η συνολική αναλογία των ασθενών που βρέθηκαν αρνητικοί για αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης ήταν 70,4%. Σε 80 ασθενείς βρέθηκαν μόνο IgG αντισώματα ενδεικτικό παλιάς λοιμωξης και ανοσίας έναντι του παρασίτου, ενώ σε 16 ασθενείς βρέθηκαν αυξημένα IgM και IgG αντισώματα και υψηλή συνάφεια ενδεικτικό παλιάς λοιμωξης με παραμονή των IgM αντισώματων. Έτσι ανοσία έναντι της νόσου βρέθηκε σε αναλογία 17,7%, υπολογίζοντας συνολικά τις γυναίκες που είχαν μόνο IgG αντισώματα και αυτές στις οποίες διαπιστώθηκε παλιά νόσος με παραμονή των IgM αντισώματων. Σε άλλες 3 γυναίκες (αναλογία 2,3%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και οριακή συνάφεια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά τίτλων στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15

νολικά τους ασθενείς που είχαν μόνο IgG αντισώματα και αυτούς στους οποίους διαπιστώθηκε παλιά νόσος με παραμονή των IgM αντισώματων, βρέθηκε σε αναλογία 19,7%. Σε άλλους 3 ασθενείς (αναλογία 0,6%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και οριακή ή ενδιάμεση συνάφεια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά τίτλων στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15 ημέρες, με αποτέλεσμα η νόσος να είναι πιθανώς παλιά, αλλά να μη μπορεί να καθοριστεί ακριβώς ο χρόνος της πρωτοπαθίας λοιμωξης. Στους υπόλοιπους 45 ασθενείς (αναλογία 9,3%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και χαμηλή συνάφεια, τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισώματων στο δεύτερο δείγμα ορού και η λοιμωξη θεωρήθηκε πρόσφατη. Άλλωστε οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν στο νοσοκομείο με συμπτώματα ενδεικτικά τοξοπλάσμωσης.

Από τις 130 γυναίκες που εξετάστηκαν για προγεννητικό έλεγχο στις 100 δεν βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης. Σε 2 γυναίκες βρέθηκαν μόνο IgM αντισώματα τα οποία θεωρήθηκαν διασταυρούμενη αντίδραση, γιατί διαπιστώθηκε το ίδιο αποτέλεσμα στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15 ημέρες. Έτσι η συνολική αναλογία των γυναικών που βρέθηκαν αρνητικές για αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης ήταν 78,5%. Σε 21 γυναίκες ανιχνεύτηκαν μόνο IgG αντισώματα ενδεικτικό παλιάς λοιμωξης και ανοσίας έναντι του παρασίτου, ενώ σε 2 γυναίκες βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και υψηλή συνάφεια ενδεικτικό παλιάς λοιμωξης με παραμονή των IgM αντισώματων. Έτσι ανοσία έναντι της νόσου βρέθηκε σε αναλογία 17,7%, υπολογίζοντας συνολικά τις γυναίκες που είχαν μόνο IgG αντισώματα και αυτές στις οποίες διαπιστώθηκε παλιά νόσος με παραμονή των IgM αντισώματων. Σε άλλες 3 γυναίκες (αναλογία 2,3%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και οριακή συνάφεια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά τίτλων στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15

Πίνακας 1. Αποτελέσματα των 697 ατόμων που εξετάστηκαν για τοξοπλάσμωση

Αριθμός (Αναλογία)	IgM	IgG	IgG Συνάφεια	Εκτίμηση της λοιμωξης
500 (71,7%)	Αρνητικά (489 αρνητικά, 11 θετικά)	Αρνητικά (500)	ΔΕ	Απουσία λοιμωξης
136 (19,5%)	Αρνητικά (108 αρνητικά, 28 θετικά)	Θετικά (136)	ΔΕ/Υψηλή	Ανοσία
9 (1,3%)	Θετικά	Θετικά	Οριακή	Αδυναμία προσδιορισμού του χρόνου της λοιμωξης
52 (7,5%)	Θετικά	Θετικά	Χαμηλή	Πρόσφατη λοιμωξη

ΔΕ= Δεν έγινε

Πίνακας 2. Αποτελέσματα των 697 ατόμων που εξετάστηκαν για τοξοπλάσμωση ανά ομάδα

Αριθμός (αναλογία)	IgM	IgG	IgG Συνάφεια	Εκτίμηση της λοίμωξης
486 ασθενείς ύποπτοι για τοξοπλάσμωση				
335	Αρνητικά	Αρνητικά	ΔΕ	Απουσία λοίμωξης
7	Θετικά	Αρνητικά	ΔΕ	Διασταυρούμενη αντίδραση
80	Αρνητικά	Θετικά	ΔΕ	Ανοσία
16	Θετικά	Θετικά	Υψηλή	Παλιά λοίμωξη-Ανοσία
3	Θετικά	Θετικά	Οριακή	Αδυναμία προσδιορισμού του χρόνου της λοίμωξης
45	Θετικά	Θετικά	Χαμηλή	Πρόσφατη λοίμωξη
Απουσία ανοσίας στην ομάδα αυτή 70,4%, ενώ αναλογία ανοσίας 19,7%				
130 γυναίκες σε προγεννητικό έλεγχο				
100	Αρνητικά	Αρνητικά	ΔΕ	Απουσία λοίμωξης
2	Θετικά	Αρνητικά	ΔΕ	Διασταυρούμενη αντίδραση
21	Αρνητικά	Θετικά	ΔΕ	Ανοσία
2	Θετικά	Θετικά	Υψηλή	Παλιά λοίμωξη-Ανοσία
3	Θετικά	Θετικά	Οριακή	Αδυναμία προσδιορισμού του χρόνου της λοίμωξης
2	Θετικά	Θετικά	Χαμηλή	Πρόσφατη λοίμωξη
Απουσία ανοσίας στην ομάδα αυτή 78,5%, ενώ αναλογία ανοσίας 17,7%				
81 έγκυες γυναίκες				
54	Αρνητικά	Αρνητικά	ΔΕ	Απουσία λοίμωξης
2	Θετικά	Αρνητικά	ΔΕ	Διασταυρούμενη αντίδραση
7	Αρνητικά	Θετικά	ΔΕ	Ανοσία
10	Θετικά	Θετικά	Υψηλή	Παλιά λοίμωξη-Ανοσία
3	Θετικά	Θετικά	Οριακή	Αδυναμία προσδιορισμού του χρόνου της λοίμωξης
5	Θετικά	Θετικά	Χαμηλή	Πρόσφατη λοίμωξη
Απουσία ανοσίας στην ομάδα αυτή 69,1%, ενώ αναλογία ανοσίας 21%				

ΔΕ = Δεν έγινε

ημέρες, με αποτέλεσμα η νόσος να είναι πιθανώς παλιά, αλλά να μη μπορεί να καθοριστεί ακριβώς ο χρόνος της πρωτοπαθούς λοίμωξης. Στις υπόλοιπες 2 γυναίκες (αναλογία 1,5%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και χαμηλή συνάφεια, τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων στο δεύτερο δείγμα ορού, ευρήματα ενδεικτικά πρόσφατης ασυμπτωματικής λοίμωξης.

Από τις 81 έγκυες γυναίκες που εξετάστηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης για αντισώματα έναντι του *T.gondii* οι 54 βρέθηκαν αρνητικές για IgM και IgG αντισώματα, ενώ σε δύο έγκυες διαπιστώθηκαν μόνο IgM αντισώματα, τα οποία θεωρήθηκαν διασταυρούμενη αντίδραση, γιατί βρέθηκε το ίδιο αποτέλεσμα στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15 ημέρες. Η συνολική αναλογία των εγκύων γυναικών που βρέθηκαν αρνητικές για αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης ήταν 69,1%. Σε 7 έγκυες γυναίκες βρέθηκαν μόνο

IgG αντισώματα ενδεικτικό ανοσίας, ενώ σε 10 βρέθηκαν αυξημένα IgM και IgG αντισώματα και υψηλή συνάφεια ενδεικτικό παλιάς λοίμωξης με παραπομή των IgM αντισωμάτων (αναλογία ανοσίας έναντι της νόσου 21%). Σε 3 έγκυες (αναλογία 3,7%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και οριακή συνάφεια, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά τίτλων στο δεύτερο δείγμα ορού που εξετάστηκε μετά 15 ημέρες, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να καθοριστεί ακριβώς ο χρόνος της πρωτοπαθούς λοίμωξης σε σχέση με το χρόνο της κύησης. Στις υπόλοιπες 5 γυναίκες (αναλογία 6,2%) βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και χαμηλή συνάφεια, τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων στο δεύτερο δείγμα ορού, ευρήματα βέβαια πρόσφατης ασυμπτωματικής λοίμωξης.

Από το σύνολο των 450 γυναικών που εξετάστηκαν οι 273 ήταν γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία (15-40 ετών) και σε 58 από αυτές διαπιστώ-

θηκε ανοσία έναντι της νόσου (αναλογία 21,2%).

Από την παρακολούθηση της πορείας των αντισωμάτων σε ασθενείς στους οποίους εξετάστηκαν περισσότερα του ενός δείγματα ορού, ο υψηλότερος τίτλος των IgM αντισωμάτων παρατηρήθηκε στην αρχή της νόσου (πρώτο δείγμα) και στη συνέχεια ακολούθησε σταδιακή ελάττωση. Αντίθετα διαπιστώθηκε σταδιακή αύξηση των IgG αντισωμάτων, οι υψηλότεροι τίτλοι παρατηρήθηκαν 1-3 μήνες μετά την έναρξη της νόσου και ακολούθησε σταδιακή ελάττωση. Η IgG συνάφεια σε ορισμένους ασθενείς από χαμηλή άλλαξε σε υψηλή σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 7 μηνών.

Από τον προσδιορισμό των IgA αντισωμάτων στους 22 ασθενείς αυτά βρέθηκαν θετικά στους 12 από τους 14 ασθενείς με πρόσφατη νόσο, ενώ στους άλλους 2 δεν βρέθηκαν IgA αντισωμάτων. Στους 5 από τους 6 ασθενείς με παλιά νόσο (παραμονή των IgM αντισωμάτων, υψηλή συνάφεια) βρέθηκαν αρνητικά τα IgA αντισώματα και μόνο σε ένα ασθενή βρέθηκαν θετικά. Τέλος στους 2 ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν μόνο IgM αντισώματα, τα IgA βρέθηκαν αρνητικά. Επίσης από την εξέταση διαδοχικών δειγμάτων ορού του ίδιου ασθενή παρατηρήθηκε ότι η ελάττωση των IgA αντισωμάτων αρχίζει 3-4 μήνες μετά την έναρξη της πρόσφατης λοίμωξης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοξοπλάσιμωση αποτελεί λοίμωξη που συχνά προσβάλλει το γενικό πληθυσμό και τις περισσότερες φορές περούνα απαρατήρητη. Η ανεύρεση της αναλογίας λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό επιτυγχάνεται με την αναζήτηση των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι του *T.gondii*. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αναλογία των IgG αντισωμάτων στις διάφορες χώρες παρουσιάζει σημαντικές διαφορές, αυξάνει αυξανομένης της ηλικίας και σχετίζεται με το κλίμα, με τον τρόπο μαγειρέματος και τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται σταδιακή ελάττωση της ανοσίας έναντι του παρασίτου σε διάφορες χώρες (ΗΠΑ, Γαλλία, Ελβετία, Σουηδία, Ελλάδα) και αυτό πιθανώς οφείλεται στη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης^{2,7,8}. Χαμηλή αναλογία ανοσίας στο γενικό πληθυσμό παρατηρείται σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, όπως 11% στη Νορβηγία και 9,8% στην Ισλανδία, αντίθετα σε άλλες ανευρίσκεται πολύ υψηλότερη, όπως 71% στη Γαλλία, 54,9% στην Εσθονία, 35% στην Ελβετία και

23% στη Σουηδία^{1,7}. Στις ΗΠΑ 23% των ατόμων έχουν εργαστηριακή ένδειξη λοίμωξης από *T.gondii*². Από παλιότερες μελέτες στον ελληνικό χώρο αναφέρεται αναλογία IgG αντισωμάτων έναντι του *T.gondii* στο γενικό πληθυσμό 24,1-37,3%^{8,9}.

Από τα γενικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής βρέθηκε χαμηλή ανοσία έναντι του *T.gondii* (αναλογία 19,5%) Αυτό βέβαια σημαίνει αύξηση των ατόμων των ευαίσθητων στην τοξοπλάσιμωση στο γενικό πληθυσμό. Η αναλογία ανοσίας όμως στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας (αναλογία 21,2%) είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρεται σε παλιότερη μελέτη από τη Βόρεια Ελλάδα⁸.

Η τοξοπλάσιμωση στις περισσότερες χώρες και στην Ελλάδα δεν ανήκει στα υποχρεωτικώς δηλούμενα νοσήματα, αντίθετα δηλώνονται μόνον οι περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσιμωσης. Η στρατηγική όμως που ακολουθείται για την πρόληψη της νόσου, καθώς και τα προγράμματα ελέγχου των εγκών γυναικών διαφέρουν σημαντικά από χώρα σε χώρα. Οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από τη Γαλλία, όπου γίνεται συστηματικός ορολογικός έλεγχος των εγκών κάθε μήνα. Στη χώρα μας δεν υπάρχει επίσημο πρόγραμμα καταγραφής και παρακολούθησης της νόσου, συνηθίζεται όμως με πρωτοβουλία των Μαιευτήρων ιατρών να γίνεται ορολογικός έλεγχος των εγκών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Η ανοσιακή απάντηση έναντι του παρασίτου χαρακτηρίζεται από IgM, IgG, IgA και IgE αντισώματα. Τα IgM αντισώματα εμφανίζονται με την εισβολή της νόσου και ελαττώνονται σταδιακά. Τα IgG αντισώματα συνήθως εμφανίζονται 1-2 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου, οι υψηλότεροι τίτλοι παρατηρούνται μετά από 1-2 μήνες και σταδιακά ελαττώνονται και παραμένουν θετικά σε όλη τη ζωή⁴. Τα IgA αντισώματα εμφανίζονται αμέσως μετά τα IgM και παραμένουν θετικά συνήθως για 4-9 μήνες, ίσως και ένα χρόνο^{4,10,11}. Κατά την οξεία λοίμωξη παραγόνται και IgE αντισώματα, υψηλοί τίτλοι των οποίων παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων μετά τη λοίμωξη και μπορεί να παραμείνουν θετικά για 4-6 μήνες^{11,12}.

Σημαντική βοήθεια στη διάγνωση προσφέρει η εξέταση δευτέρου δείγματος ορού το οποίο λαμβάνεται 15 ημέρες μετά το πρώτο, αλλά τα δυο δείγματα πρέπει να εξετάζονται παράλληλα και να συγκρίνονται τα αποτελέσματα. Γενικά, εφόσον οι τίτλοι των αντισωμάτων δεν παρουσιάζουν

διαφορές μεταξύ των δύο δειγμάτων η πρωτοπαθής λοίμωξη εντοπίζεται στο απότερο παρελθόν. Αντίθετα, εφόσον παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές στους τίτλους των δύο δειγμάτων η νόσος θεωρείται πρόσφατη.

Η διάγνωση της νόσου σπάνια γίνεται με αναζήτηση του παρασίτου σε διάφορα κλινικά δείγματα και συνήθως στηρίζεται στις ορολογικές δοκιμασίες. Για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, όπως ανοσοφθορισμός, ELISA δεσμευτική ή έμμεση, ανοσοδεσμευτική συγκολλητινοαντίδραση (ISAGA), κλπ¹¹. Επίσης έχει αναπτυχθεί και ELISA με ανασυνδυασμένα αντιγόνα¹³.

Επειδή ο προσδιορισμός των IgM και IgG αντισωμάτων δεν δίνει πάντοτε λύσεις στο διαγνωστικό πρόβλημα έγιναν προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων μεθόδων. Έτσι αναπτύχθηκε η IgG συνάφεια (IgG avidity), με την οποία προσδιορίζεται ο βαθμός ωρίμανσης των IgG αντισωμάτων και η οποία προσφέρει βοήθεια στο διαχωρισμό της οξείας από την παλιά λοίμωξη^{14,15}. Τα αντισώματα που παράγονται αρχικά έχουν χαμηλή λειτουργική συνάφεια, σταδιακά όμως ακολουθεί ωρίμανση της συνάφειας, η οποία αυξάνεται προοδευτικά σε εβδομάδες ή μήνες¹⁶. Έτσι στην αρχή της λοίμωξης η IgG συνάφεια είναι χαμηλή, σταδιακά αυξάνεται και περνώντας από το στάδιο της οριακής ή ενδιάμεσης γίνεται υψηλή.

Επίσης για τη διάγνωση της τοξοπλάσμωσης χρησιμοποιείται η PCR σε διάφορα κλινικά δείγματα (օρού, αίμα, ENY, τεμάχια ιστών, ούρα, αμνιακό υγρό, κλπ)¹⁷ με στόχο διάφορα γονίδια (B1, 529 bp αλληλουχία, 18S ριβοσωματικό DNA, AF146527)^{6,18,19}. Η χρησιμότητα της PCR στη διάγνωση της νόσου σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι αμφίβολη²⁰, προσφέρει όμως σημαντική βοήθεια στη διάγνωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης, της οφθαλμικής μορφής και της νόσου σε ανοσοκατασταλμένους²⁰⁻²². Το μειονέκτημα της PCR είναι ότι δεν έχει προτυποποιηθεί και δεν μπορεί να προσδιορίσει ακριβώς το χρόνο της λοίμωξης, γιατί ο χρόνος απομάκρυνσης του DNA από τα βιολογικά υγρά και τους ιστούς δεν έχει καθοριστεί ακριβώς^{17,23}. Αναφέρεται ότι η PCR αρνητικοποιείται 10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας²⁴.

Στους ασθενείς με πρόσφατη λοίμωξη της μελέτης αυτής διαπιστώθηκαν IgM και IgG αντισώματα, αλλά και IgA, ακόμη από το πρώτο δείγμα ορού, πιθανώς γιατί τα συμπτώματα της νόσου είναι ήπια και οι ασθενείς καθυστερούν να επισκε-

φτούν το γιατρό. Στο δεύτερο δείγμα ορού διαπιστώθηκε ελάττωση των IgM και αύξηση των IgG αντισωμάτων. Γενικά τα IgM αντισώματα δεν θεωρούνται ειδικά της νόσου και συνήθως η παρουσία μόνο των IgM αντισωμάτων σε χαμηλούς τίτλους δεν αποτελεί ένδειξη οξείας λοίμωξης. Αυτό φαίνεται και από τις περιπτώσεις στις οποίες βρέθηκαν μόνο IgM αντισώματα, διότι διαπιστώθηκε το ίδιο αποτέλεσμα στο δεύτερο ή τρίτο δείγμα ορού που εξετάστηκαν με μεσοδιάστημα 15 ημερών και θεωρήθηκαν διασταυρούμενες αντιδράσεις. Άλλωστε στους 2 ασθενείς που εμφάνισαν μόνο IgM αντισώματα και αναζητήθηκαν τα IgA, αυτά βρέθηκαν αρνητικά. Τελικά παρόλο που υποστηρίζεται ότι η παρουσία των IgA αντισωμάτων είναι ενδεικτικό οξείας λοίμωξης δεν είναι δυνατόν να προσδιορίσουν ακριβώς το χρόνο της νόσου, γιατί παραμένουν αυξημένα για τουλάχιστον 3-4 μήνες μετά την έναρξη της νόσου. Ακόμη η απουσία των IgA αντισωμάτων δεν αποκλείει την οξεία λοίμωξη.

Σε σημαντικό αριθμό των γυναικών της μελέτης που εξετάστηκαν για προγεννητικό έλεγχο διαπιστώθηκε απουσία ανοσίας έναντι της τοξοπλάσμωσης (αναλογία 78,5%) και μόνο σε αναλογία 17,7% βρέθηκε ανοσία. Αυτό σημαίνει αυξημένο αριθμό ευαίσθητων γυναικών στην τοξοπλάσμωση και είναι απαραίτητη η ανάπτυξη σωστής στρατηγικής για τον έλεγχο της λοίμωξης και για την εφαρμογή μέτρων πρόληψης. Επίσης σε 2 γυναίκες της ομάδας αυτής διαπιστώθηκε πρόσφατη ασυμπτωματική λοίμωξη. Όλα τα παραπάνω καθιστούν απαραίτητο τον προγεννητικό έλεγχο της ανοσίας έναντι της νόσου.

Το σημαντικό πρόβλημα της νόσου είναι η εμφάνισή της κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διάγνωση της οξείας τοξοπλάσμωσης κατά τη διάρκεια της κύησης επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση οροαναστροφής και σημαντική αύξηση των αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα ορού. Στις έγκυες γυναίκες το παράσιτο μπορεί να μεταδοθεί στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης και να προκαλέσει συγγενή τοξοπλάσμωση με σοβαρές βλάβες στο έμβρυο (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ενδοκρανιακές ασθεσίες, υδροκέφαλος, διόγκωση οργάνων). Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως δεν υπάρχουν εμφανή σημεία τοξοπλάσμωσης στο νεογέννητο και οι διάφορες βλάβες εμφανίζονται αργότερα με την πάροδο των ετών (καθυστέρηση στην οδοντοφυΐα, προβλήματα από την ακοή και την οράση και επιληψία). Η συγγενής τοξοπλάσμωση υπολογίζεται σε <1/10.000 γεννήσεις

στη Σουηδία και σε 10/10.000 γεννήσεις στη Γαλλία. Στις ΗΠΑ κάθε χρόνο παρατηρούνται 400-4000 περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης (1/10.000 γεννήσεις)². Στη χώρα μας κατά το χρονικό διάστημα 2003-2006 έχουν δηλωθεί στο ΚΕΕΛΠΝΟ 2 περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης.

Η διαγνωστική προσέγγιση της εγκύου κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης επιτυγχάνεται με προσδιορισμό των IgM και IgG αντισωμάτων και ανάλογα με το αποτέλεσμα επαναλαμβάνεται ο προσδιορισμός σε δεύτερο δείγμα ορού με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων¹⁰. Εφόσον τα IgM και IgG βρεθούν αρνητικά η έγκυος θεωρείται ευαίσθητη στη λοίμωξη και παρακολουθείται με εξετάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ανά τρίμηνο και αμέσως πριν τον τοκετό. Όταν βρεθούν IgM αρνητικά και IgG θετικά θεωρείται ανοσία από παλιά λοίμωξη και δεν υπάρχει κίνδυνος για το έμβρυο. Πολλές φορές όμως στις έγκυες ανευρίσκονται IgM αντισώματα, δεν ακολουθούνται από εμφάνιση IgG αντισωμάτων στα επόμενα δείγματα, θεωρούνται διασταυρούμενες αντιδράσεις και δεν σηματοδοτούν οξεία λοίμωξη¹⁰. Η πιο προβληματική κατάσταση είναι όταν στην έγκυο βρεθούν θετικά IgM και IgG αντισώματα και είναι άγνωστη η ανοσιακή της κατάσταση πριν την εγκυμοσύνη. Στις περιπτώσεις αυτές εξετάζεται δεύτερο δείγμα ορού, αλλά δεν παρατηρούνται συχνά διαφορές στους τίτλους των αντισωμάτων μεταξύ των δύο δειγμάτων²⁵. Για τον καθορισμό της κλινικής κατάστασης γίνεται προσδιορισμός των IgA αντισωμάτων και της IgG συνάφειας, αλλά και πάλι δεν είναι σίγουρο ότι μπορεί να προσδιοριστεί ακριβώς ο χρόνος της λοίμωξης¹⁶. Ο προσδιορισμός της IgG συνάφειας ξεκαθαρίζει μερικές φορές την κατάσταση ακόμη και όταν εξετάζεται ένα δείγμα ορού, εφόσον είναι υψηλή (>0.300)²⁶ και στις περιπτώσεις αυτές δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο¹⁵. Αντίθετα όταν είναι χαμηλή ή οριακή δεν φαίνεται να λύνει το πρόβλημα. Έτσι, ενώ η IgG συνάφεια μπορεί να προσδιορίσει την παλιά λοίμωξη, δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για τον προσδιορισμό της πρόσφατης λοίμωξης στις έγκυες⁵.

Από τις 81 έγκυες γυναικες που εξετάστηκαν ανοσία έναντι της νόσου διαπιστώθηκε σε αναλογία 21%, χαμηλότερη από αυτή που αναφέρεται σε μελέτη στην Τουρκία στην οποία IgG αντισώματα στις έγκυες κατά το πρώτο τρίμηνο βρέθηκε σε αναλογία 52,1%²⁷. Το σημαντικότερο όμως εύρημα ήταν ότι σε 5 έγκυες διαπιστώθηκε πρόσφατη

ασυμπτωματική λοίμωξη, γεγονός που καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο ανά τρίμηνο. όταν η έγκυος δεν διαθέτει ανοσία. Ακόμη σε 3 έγκυες δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του χρόνου της πρωτοπαθούς λοίμωξης, γεγονός που δυσχεραίνει την απόφαση συνέχισης της εγκυμοσύνης και καθιστά απαραίτητο τον προγεννητικό έλεγχο.

Σε σημαντικό αριθμό ατόμων και των τριών ομάδων της μελέτης αυτής παρατηρήθηκε παραμονή των IgM αντισωμάτων, παρόλο που διαπιστώθηκε παλιά λοίμωξη με υψηλή IgG συνάφεια. Από διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι τα IgM αντισώματα μπορεί να παραμείνουν θετικά για αρκετό χρόνο, έως και 18 μήνες, μετά την αρχική λοίμωξη^{2,10,11}. Επίσης σε 9 άτομα της μελέτης βρέθηκαν IgM και IgG αντισώματα και παράλληλα οριακή συνάφεια με αποτέλεσμα να μην μπορεί να καθοριστεί ο ακριβής χρόνος της πρωτοπαθούς λοίμωξης. Στις περιπτώσεις αυτές ακόμη και η εξέταση άλλων δειγμάτων ορού δεν προσφέρει σημαντική βιοήθεια στη διάγνωση. Έτσι τα προβλήματα στη διάγνωση οφείλονται κυρίως στη φύση και την εξέλιξη της νόσου παρά στην έλλειψη ειδικών διαγνωστικών μεθόδων. Τα προβλήματα αυτά αποκτούν ιδιαίτερο χαρακτήρα όταν εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της κύησης και δυσχεραίνουν τον ακριβή προσδιορισμό του χρόνου οροαναστροφής, γιατί η παραμονή των IgM αντισωμάτων στις έγκυες δυσκολεύει τη διάκριση μεταξύ οξείας και παλιάς λοίμωξης^{10,28}. Ο προσδιορισμός του χρόνου πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης σε σχέση με το χρόνο της κύησης έχει επείγοντα χαρακτήρα, διότι εάν η λοίμωξη εντοπίζεται πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης του παρασίτου στο έμβρυο, ενώ εάν εντοπίζεται μετά την έναρξη της εγκυμοσύνης υπάρχει σοβαρός κίνδυνος μετάδοσης του παρασίτου στο έμβρυο και πρόκλησης συγγενούς νόσου²⁹. Σημασία για τη μετάδοση του παρασίτου στο έμβρυο έχει και το τρίμηνο της κύησης στο οποίο συμβαίνει η πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας. Όταν η λοίμωξη της μητέρας συμβαίνει στο πρώτο τρίμηνο της κύησης η πιθανότητα να μεταδοθεί στο έμβρυο είναι μικρότερη (6%) από ότι όταν η λοίμωξη συμβαίνει σε προχωρημένη κύηση (72%)³⁰. Όταν όμως η λοίμωξη συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της κύησης προκαλεί σοβαρότερες βλάβες στο έμβρυο σε σχέση με αυτή που συμβαίνει σε προχωρημένη εγκυμοσύνη.

Η αντιμετώπιση της εγκύου όταν υπάρχουν ενδείξεις πρόσφατης νόσου, ακόμη και όταν τα

αποτελέσματα είναι αμφίβολα, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και ευαισθησία. Στις διάφορες χώρες επικρατούν διάφορες στρατηγικές και η έγκυος υποβάλλεται σε θεραπεία για την πρόληψη της λοίμωξης του εμβρύου, η οποία ελαττώνει τουλάχιστον κατά 50% τη μόλυνση του εμβρύου^{7,31}. Διακοπή της κύνησης προτείνεται μόνο όταν υπάρχει πρόσφατη νόσος της εγκύου και ευρήματα συγγενούς τοξοπλάσμωσης και βλαβών του εμβρύου κατά την αμνιοκέντηση ή το υπερηχογράφημα^{30,31}. Τα προγράμματα που εφαρμόζονται σε χώρες της Ευρώπης με υψηλή επίπτωση της νόσου (Γαλλία, Αυστρία) αποβλέπουν κυρίως στη θεραπεία των εγκύων, όταν διαπιστώνεται πρόσφατη λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν αναφέρουν συχνά διακοπή της κύνησης. Αντίθετα στη χώρα μας το πρόβλημα αυτό υπερεκτιμάται από τους θεράποντες γιατρούς και οδηγεί πολλές φορές σε μη αναγκαία διακοπή της κύνησης. Συνήθως η προτροπή της εγκύου σε διακοπή της κύνησης από τον θεράποντα γιατρό γίνεται πολύ εύκολα και χωρίς λεπτομερή εξέταση της κλινικής και ορολογικής κατάστασης της εγκύου. Πολλές φορές η παρουσία των IgM αντισωμάτων υπερεκτιμάται, οδηγεί λανθασμένα σε διάγνωση οξείας λοίμωξης και έτσι σε διακοπή της κύνησης.

Βοήθεια στον προσδιορισμό του χρόνου της λοίμωξης και τον διαχωρισμό της οξείας από την παλιά νόσο φαίνεται να προσφέρει ο προσδιορισμός της IgG συνάφειας. Η χαμηλή IgG συνάφεια αποτελεί ένδειξη πρόσφατης νόσου, δεν μπορεί όμως να αποκλείσει και την παλιά, γιατί πολλές φορές η IgG συνάφεια παραμένει χαμηλή για αρκετούς μήνες (9-17 μήνες) μετά την οξεία νόσου, ακόμη και σε άτομα στα οποία τα IgM αντισώματα έχουν αργητικοποιηθεί^{5,16,26,28,29}. Οι Montoya και συνέ⁵ χρησιμοποίησαν την IgG συνάφεια στη διάγνωση της λεμφαδενίτιδας και βρήκαν χαμηλή σε άτομα που είχαν μολυνθεί σε λιγότερο από ένα μήνα έως και πριν από 17 μήνες και υψηλή σε άτομα που είχαν μολυνθεί πριν 4 μήνες. Επίσης η IgG συνάφεια παραμένει χαμηλή για αρκετό διάστημα σε άτομα με ανοσοκαταστολή ή σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία²⁹. Έτσι όταν η IgG συνάφεια είναι υψηλή (>0.300) αποκλείει την οξεία λοίμωξη στο χρονικό διάστημα των προηγουμένων 4 μηνών. Δυσκολίες παρουσιάζει η ερμηνεία των αποτελεσμάτων όταν τα IgM αντισώματα είναι θετικά και η IgG συνάφεια είναι οριακή. Στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ο ακριβής χρόνος της πρωτοπαθούς λοίμωξης

και έτσι καθοριστικής σημασίας είναι η διαφορά στους τίτλους των αντισωμάτων και η κλινική κατάσταση του ατόμου.

Συμπερασματικά η διάγνωση της τοξοπλάσμωσης παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες και ο ακριβής προσδιορισμός του χρόνου της πρωτοπαθούς λοίμωξης δεν είναι πάντα εφικτός. Μερικές φορές η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ορολογικών εξετάσεων είναι δύσκολη και για το λόγο αυτό πρέπει να εξετάζονται περισσότερα του ενός δείγματα ορού και, εφόσον υπάρχουν αμφιβολίες, πρέπει να γίνονται όλες οι διαθέσιμες εργαστηριακές εξετάσεις. Ιδιαίτερα για τις έγκυες, πρέπει να γίνεται λεπτομερής ορολογικός έλεγχος και σωστή εκτίμηση της ανοσιακής και της κλινικής κατάστασης της εγκύου, ώστε να αποφεύγεται η αδικαιολόγητη διακοπή της κύνησης.

ABSTRACT

Kansouzidou A, Kafantzzi A, Vamvakas E, Koltsida M, Karabaxoglou D. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection in population in Northern Greece. Hell Iatr 2008; 74: 324-333.

Toxoplasmosis is usually an asymptomatic infection, but acute illness acquired during pregnancy may lead to severe sequelae in the fetus. The diagnosis of toxoplasmosis is usually established through serological methods. The aim of the study was to present the results from the serodiagnostic approach of toxoplasmosis in patients of different age, along with the results of prenatal and during pregnancy control against toxoplasmosis in women. A total of 697 subjects (247 males, 450 females) from 2 months to 81 years old (486 patients, 130 women before pregnancy, 81 pregnant women in the first trimester) were studied and 805 serum samples were analyzed. All serum samples were tested for Toxoplasma specific IgM and IgG antibodies and in subjects positive for IgM antibodies IgG-avidity was determined using Vidas System. Also, IgA antibodies were determined in selected samples using an ELISA method. IgM and IgG antibodies were not found in 500 subjects out of the 697 (range 71,7%). The overall seroprevalence of toxoplasmosis was 19,5% (96 patients, 23 women before pregnancy, 17 pregnant women). IgM and IgG antibodies and high IgG-avidity were found in 28 subjects, out of the above 136, suggestive of latent infection with persistent of IgM antibodies. Results suggestive of a recent infection (positive IgM and

IgG antibodies, low IgG-avidity) were found in 52 subjects (45 patients, 2 women before pregnancy, 5 pregnant women), range 7,5%. Also, IgM and IgG antibodies and equivocal IgG-avidity were found in 9 subjects (range 1,3%), so that they were not able to distinguish recent from past infection. From the total 697 subjects examined 273 were women of reproductive age (15-40 years old) and in 58 of these immunity against Toxoplasma was observed (range 21,2%). Also, significant increase of the IgA antibodies in patients with recent infection was found, but these were negative in subjects with latent infection. Diagnosis of toxoplasmosis based on clinical appearance and serological tests is not always easy and definitive. The interpretation of the serological results is some times very difficult and all the available serological tests in more than one serum samples must be performed. Specifically, a detailed serological examination and correct interpretation of the serological results must be combined for the estimation of the clinical situation in pregnant women.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Birgisdottir A, Asbjornsdottir H, Cook E, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in Sweden, Estonia and Iceland. *Scand J Infect Dis* 2006, 38: 625-31.
2. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing Congenital Toxoplasmosis. *MMWR* 2000, 49: 59-75.
3. Kolbekova P, Kourbatova E, Novotna M, Kodym P, Flegl J. New and old risk-factors for Toxoplasma gondii infection: prospective cross-sectional study among military personnel in the Czech Republic. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13: 1012-7.
4. Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and Toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002, 185: S73-S82.
5. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G avidity test for diagnosis of Toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol* 2004, 42: 4627-31.
6. Botterel F, Ichai P, Feray C, et al. Disseminated toxoplasmosis, resulting from infection of allograft, after orthotopic liver transplantation: usefulness of quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2002, 40: 1648-50.
7. Signorell LM, Seitz D, Merkel S, Berger R, Rudin C. Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in Northwestern Switzerland 1982-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25: 123-8.
8. Diza E, Frantidou F, Souliou E, Arvanitidou M, Gioula G, Antoniadis A. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in northern Greece during the last 20 years. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11: 719-23.
9. Φρούδας Σ, Χαραλαμπίδης Σ. Ανίχνευση IgG-, IgM-, IgE-, Toxoplasma gondii στους κατοίκους της Μακεδονίας. Δελτ Ελλην Μικροβιολ Εταιρ 1993, 38: 47-52.
10. Sensini A. Toxoplasma gondii infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12: 504-12.
11. Kodym P, Machala L, Rohacova H, Sirocka B, Maly M. Evaluation of a commercial IgE ELISA in comparison with IgA and IgM ELISAs, IgG avidity assay and complement fixation for the diagnosis of acute toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13: 40-7.
12. Wong SY, Hajdu M-P, Ramirez R, Thulliez P, McLeod R, Remington JS. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1993, 31: 2952-9.
13. Buffolano W, Beghetto L, Del Pezzo M, et al. Use of recombinant antigens for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 5916-24.
14. Hedman K, Lappalainen M, Seppaia I, Makela O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989, 159: 736-40.
15. Lappalainen M, Koskela P, Koskiemi M, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993, 167: 691-7.
16. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004, 42: 941-5.
17. Chabbert E, Lachaud L, Crobu L, Bastien P. Comparison of two widely used PCR primer systems for detection of Toxoplasma in amniotic fluid, blood, and tissues. *J Clin Microbiol* 2004, 42: 1719-22.
18. Jalal S, Nord CE, Lappalainen M, Evengard B, on behalf of the ESCMID Study Group on toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10: 937-9.
19. Switaj K, Master A, Skrzypczak M, Zaborowski P. Recent trends in molecular diagnostics for Toxoplasma gondii infections. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11: 170-6.
20. Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2002, 96: S205-S215.
21. Hierl T, Reischl U, Lang P, Hebart H, Stark M, Kyme P, Autenrieth IB. Preliminary evaluation of one conventional nested and two real-time PCR assays for the detection of Toxoplasma gondii in immunocompromised patients. *J Med Microbiol* 2004, 53: 629-32.
22. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Schaal J-P, Equy V, Bost-Bru C, Pelloux H. Value of Toxoplasma gondii detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2007, 26: 845-6.
23. Kaul R, Chen P, Binder SR. Detection of immunoglobulin M antibodies specific for Toxoplasma gondii with increased selectivity for recently acquired infections. *J Clin Microbiol* 2004, 42: 5705-9.
24. Franzen C Altfeld M, Hegener P, et al. Limited value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in blood from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 2639-41.
25. Liesenfeld O, Montoya JG, Tashineni NJ, et al. Confir-

- matory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. Am J Obstet Gynecol 2001, 184: 140-5.
26. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience in a US Reference Laboratory. J Infect Dis 2001, 183: 1248-53.
27. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis 2007, 39: 231-4.
28. Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al. Determination of Anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation to the VIDAS System (bioMerieux). Diagn Microbiol Infect Dis 1998, 32: 69-73.
29. Petersen E., Borobio MV, Guy E, et al. European multi-center study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. J Clin Microbiol 2005, 43: 1570-4.
30. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999, 353: 1829-33.
31. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet 1994, 344: 36-9.

Αλληλογραφία:

A. Κανσουζίδου-Κανακούδη
Κορυτσάς 14
551 33 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

A. Kansouzidou-Kanakoudi
14, Korytsas Str.
551 33 Thessaloniki
Greece

Η ανταποκρισιμότητα των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα

N.B. Δανιηλίδου^{1,2}, Θ.Κ. Κωνσταντινίδης², Ι. Κυριόπουλος¹

¹ Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

² Εργαστήριο Υγιεινής και Προστασίας Περιβάλλοντος, Τμήμα Ιατρικής,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περιληψη. Μέχρι πρόσφατα η έννοια της ικανοποίησης των χρηστών από τις υπηρεσίες υγείας αποτελούσε το βασικό εργαλείο στην αξιολόγηση των παρεχόμενων υπηρεσιών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει την ανταποκρισιμότητα ως νέο μεθοδολογικό εργαλείο για την αξιολόγηση των συστημάτων υγείας. Η ανταποκρισιμότητα αναφέρεται στην αποτίμηση της εμπειρίας των χρηστών κατά την επαφή τους με το σύστημα υγείας, σε σχέση με όλες τις μη ιατρικές πλευρές της συναλλαγής τους με αυτό. Ο κύριος στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η διερεύνηση της ανταποκρισιμότητας των δευτερ-

βάθμιων υπηρεσιών υγείας του ελληνικού συστήματος υγείας, η οποία φαίνεται ότι είναι χαμηλή. Τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των πολιτών φαίνεται ότι επιδρούν στο επίπεδο ανταποκρισιμότητας. Τα κύρια προβλήματα των χρηστών είναι η αδυναμία επιλογής υγειονομικής μονάδας και προμηθευτή και η έλλειψη αυτονομίας στη λήψη των αποφάσεων για το πρόβλημα υγείας τους. Η ανταποκρισιμότητα του ιδιωτικού τομέα παροχής δευτεροβάθμιας περιθαλψης υπερτερεί γενικά έναντι του δημόσιου.

Ελλην. Ιατρ. 2008, 74: 334-341.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ολόκληρο τον κόσμο τα κράτη σχεδιάζουν και εφαρμόζουν υγειονομικά συστήματα, με σκοπό την παροχή κατάλληλων υπηρεσιών υγείας στους πολίτες. Τα συστήματα υγείας παγκοσμίως αντιμετωπίζουν προβλήματα, σε άλλοτε άλλο βαθμό. Σε ορισμένες χώρες όμως παρατηρείται αποδοτικότερη και αποτελεσματικότερη λειτουργία του συστήματος υγείας σε σχέση με άλλες χώρες, οι οποίες μάλιστα δαπανούν, αναλογικά, μεγαλύτερα ποσά¹.

Η αξιολόγηση της δομής και της λειτουργίας των υπηρεσιών υγείας θεωρείται αναπόσπαστο τμήμα του σχεδιασμού, της οργάνωσης και της διοίκησης κάθε υπηρεσίας ή συστήματος υγείας². Αν και μέχρι πρόσφατα η έννοια της ικανοποίησης των χρηστών από τις υπηρεσίες

υγείας αποτελούσε το βασικό εργαλείο στην αξιολόγηση των παρεχόμενων υπηρεσιών, σήμερα αιμφισβήτείται η δυνατότητά της να συλλαμβάνει και να αποδίδει κάθε πλευρά της επαφής του χρήστη με τις υπηρεσίες υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει την ανταποκρισιμότητα ως το νέο μεθοδολογικό εργαλείο για την αξιολόγηση των συστημάτων υγείας.

Ο κύριος στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η διερεύνηση της ανταποκρισιμότητας των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας του ελληνικού συστήματος υγείας. Συγκεκριμένα, διερευνάται σε ποιο βαθμό οι λειτουργίες και οι λειτουργοί του συστήματος υγείας σέβονται την αξιοπρέπεια και τις ελευθερίες των χρηστών και τους διευκολύνουν κατά την αναζήτηση των δευτερο-

βάθμιων υπηρεσιών υγείας. Διευκρινίζεται ότι οι δευτεροβάθμιες υπηρεσίες είναι εκείνες οι οποίες παρέχονται σε όσα άτομα νοσηλεύονται σε νοσοκομείο και όχι στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, οι οποίοι χρησιμοποιούν πρωτοβάθμιες υπηρεσίες υγείας.

Η παρόύσα μελέτη αποτελεί την πρώτη απόπειρα αξιολόγησης της ανταποκρισιμότητας των υπηρεσιών υγείας της Ελλάδας, με τη μεθοδολογία των προσωπικών συνεντεύξεων σε εκτεταμένο δείγμα χρηστών από όλη τη χώρα. Το έτος 2000 έχει πραγματοποιηθεί και πάλι εθνική έρευνα για την υγεία και τις υπηρεσίες υγείας, με ταχυδρομική όμως αποστολή των ερωτηματολογίων και χαμηλότερα επίπεδα ανταπόκρισης του δείγματος³. Η παρέλευση των ενδιάμεσων ετών μεταξύ της διεξαγωγής των δύο έρευνών καθιστά ενδιαφέρουσα την πραγματοποίηση της σύγκρισης των αποτελεσμάτων τους.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΧΡΗΣΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι περισσότερες μελέτες διερεύνησης των απόψεων των πολιτών για τις υπηρεσίες υγείας έως σήμερα έχουν διεξαχθεί με το εργαλείο της ικανοποίησης.

Σε διεθνές επίπεδο η προσπάθεια συστηματικής μετρησης της ικανοποίησης των ασθενών από τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας έχει οδηγήσει στη ραγδαία αύξηση του αριθμού των σχετικών μελετών. Τα αποτελέσματα από τις ελληνικές μελέτες αποκαλύπτουν σε γενικές γραμμές τη δυσαρέσκεια των ασθενών από τις παρεχόμενες υπηρεσίες από το υγειονομικό σύστημα⁴⁻⁸.

Το 1998 σε έρευνα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής σχετικά με την ικανοποίηση των πολιτών των κρατών-μελών από τις υπηρεσίες υγείας της χώρας τους, σχεδόν το 54% των Ελλήνων εμφανίζεται πολύ έως πάρα πολύ δυσαρεστημένο⁹. Επιπλέον, σε μελέτη των Δάλγερα και συνεργατών¹⁰ το 70% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι προτίθεται να πληρώσει πρόσθετο ποσό, εάν απαιτηθεί, προκειμένου να λαμβάνει ποιοτικότερες υπηρεσίες υγείας. Σε πρόσφατη διεθνή έρευνα σχετικά με την άποψη των πολιτών 23 χωρών για το εθνικό τους σύστημα υγείας, η Ελλάδα κατέλαβε τη 15η θέση, καθώς το 59% των ερωτηθέντων δήλωσε δυσαρεστημένο από το ΕΣΥ¹¹.

ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η ανταποκρισιμότητα αναφέρεται στην αποτίμηση της εμπειρίας των χρηστών κατά την επαφή τους με το σύστημα υγείας, σε σχέση με όλες τις μη ιατρικές πλευρές της συναλλαγής τους με αυτό. Δηλαδή, οι υπηρεσίες υγείας αξιολογούνται με βάση τις θεματικές προσδοκίες των χρηστών για ξητήματα όπως είναι η έγκαιρη λήψη της ιατρικής φροντίδας, η αξιοπρεπής συμπεριφορά του υγειονομικού προσωπικού, η δυνατότητα των χρηστών να επιλέγουν υγειονομική μονάδα και προμηθευτή για τη λήψη της ιατρικής υπηρεσίας κλπ.^{12,13}. Δεν αξιολογείται καθόλου το ιατρικό αποτέλεσμα, για το οποίο υπάρχουν ξεχωριστά εργαλεία μέτρησης και αξιολόγησης.

Κατά την αξιολόγηση της ανταποκρισιμότητας περιλαμβάνονται συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τη διαδικασία παροχής των υπηρεσιών υγείας. Ο χρήστης σχολίαζει τα πραγματικά περιστατικά τα οποία αντιμετώπισε κατά την αναζήτηση και τη χρήση της υπηρεσίας υγείας και δεν αξιολογεί μόνο γενικά τις υπηρεσίες, το προσωπικό ή το χώρο. Οι απαντήσεις του αναφέρονται στις εμπειρίες τις οποίες βίωσε κατά την επαφή του με το σύστημα υγείας.

Οι ερευνητές προκρίνουν τη χρήση της ανταποκρισιμότητας, καθώς αξιολογείται το σύστημα υγείας στο σύνολό του, σε αντίθεση με την ικανοποίηση, όπου συνήθως αξιολογούνται συγκεκριμένες κάθε φορά μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας. Επίσης, η ανταποκρισιμότητα αξιολογεί εκείνες τις διαστάσεις της συναλλαγής του ασθενή με το σύστημα υγείας, οι οποίες δεν σχετίζονται με το ιατρικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, η ικανοποίηση αναφέρεται συνολικά και στις ιατρικές και στις μη ιατρικές διαστάσεις της συναλλαγής, με αποτέλεσμα να μην μπορεί εύκολα να γίνει διάκριση του αποτελέσματος. Επιπλέον, κατά την αξιολόγηση της ανταποκρισιμότητας το άτομο συγχρίνει τις αντιλήψεις του για το σύστημα υγείας με κοινά αποδεκτές και θεμιτές προσδοκίες, οι οποίες σχηματίζονται και ισχύουν οικουμενικά. Αντίθετα, στην αξιολόγηση της ικανοποίησης, ο ερωτώμενος αξιολογεί το σύστημα υγείας όπως ο ίδιος το συγκρίνει με τις προσωπικές του πεποιθήσεις, ανάγκες και προσδοκίες^{12,14}. Συνεπώς, η ικανοποίηση παραμένει περισσότερο υποκειμενική σε σχέση με την ανταποκρισιμότητα. Στην έννοια της ανταποκρισιμότητας περιλαμβάνονται παράμετροι οι οποίες σχετίζονται με το σεβασμό του ατόμου (αξιοπρέ-

Πίνακας 1. Παράμετροι της ανταποκρισιμότητας

Αξιοπρέπεια	Το υγειονομικό και διοικητικό προσωπικό να δείχνει σεβασμό στον ασθενή και οι εξετάσεις να γίνονται με σεβασμό της ιδιωτικότητάς του
Αυτονομία	Συμμετοχή του ασθενή στις αποφάσεις για θεραπεία, να ζητείται η άδεια του ασθενή πριν αρχίσουν εξετάσεις και θεραπεία
Έγκαιρη προσοχή	Λογική απόσταση και χρόνος μετακίνησης από το σπίτι, γρήγορη φροντίδα σε επείγουσες περιπτώσεις, μικρός χρόνος αναμονής, μικρές λίστες αναμονής
Εμπιστευτικότητα	Να τηρείται το ιατρικό ιστορικό εμπιστευτικό και οι συζητήσεις με το υγειονομικό προσωπικό να διεξάγονται έτσι ώστε να μην μπορούν να ακούν άλλοι
Επικοινωνία	Το προσωπικό να ακούει προσεκτικά, να εξηγεί με κατανοητό τρόπο το πρόβλημα υγείας, να παρέχεται χρόνος για ερωτήσεις
Επιλογή	Δυνατότητα επιλογής υγειονομικού προσωπικού και μονάδας υγείας
Κοινωνική υποστήριξη	Δυνατότητα παροχής τροφής και άλλων δώρων από συγγενείς, ελευθερία στα θρησκευτικά καθήκοντα και έθιμα
Περιβάλλον	Επαρκής χώρος και εξοπλισμός, καθαρός αέρας, καθαρές εγκαταστάσεις και τουαλέτες, υγιεινή και κατάλληλη τροφή

πεια, αυτονομία, εμπιστευτικότητα των πληροφοριών, επικοινωνία) και παραμέτροι σχετικές με τη διευκόλυνση του προσανατολισμού του πολίτη – χρήστη στο σύστημα υγείας (έγκαιρη προσοχή, επιλογή υγειονομικού προσωπικού και μονάδας υγείας, κοινωνική υποστήριξη και ποιότητα του περιβάλλοντος). Οι έννοιες αυτές αναλύονται στον πίνακα 1.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Διαμόρφωση ερωτηματολογίου

Το ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε στη βάση αυτού το οποίο ανέπτυξε ο ΠΟΥ για την έρευνα του επιπέδου υγείας και της ανταποκρισιμότητας των συστημάτων υγείας σε χώρες μέλη του^{15, 16}. Στις ερωτήσεις χρησιμοποιήθηκε κλίμακα Likert πέντε διαβαθμίσεων με τιμές του τύπου «πολύ καλή, καλή, κακή, πολύ κακή»¹⁷.

2. Επιλογή του δείγματος

Το δείγμα αποτέλεσαν 4003 άτομα από το σύνολο του ενήλικου πληθυσμού της χώρας, ηλικίας 18 ετών και άνω, μη έγκλειστοι σε οποιοδήποτε ίδρυμα, κάτοικοι της Ελλάδας. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αναλογικής στρωματοποιημένης δειγματοληψίας, με βάση τα στοιχεία της απογραφής του πληθυσμού του έτους 2001¹⁸, ώστε να προκύψει δείγμα αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού αναφοράς¹⁹. Το σύνολο του δείγματος κλήθηκε να απαντήσει στις γενικές ερωτήσεις, ενώ οι δευτεροβάθμιες υπηρεσίες αξιολογήθηκαν μόνον από όσους νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο ή κλινική κατά τον προηγούμενο της μελέτης χρόνο.

3. Συλλογή των στοιχείων

Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο των ατομικών συνεντεύξεων στο χώρο κατοικίας των ερωτώμενων, μέσω του ερωτηματολογίου. Η μέθοδος της προ-

σωπικής συνέντευξης επιλέχθηκε, καθώς θεωρείται πολύ αξιόπιστος τρόπος συλλογής δεδομένων²⁰. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε το 2006.

4. Στατιστική ανάλυση και μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων

Η καταχώρηση των αποτελεσμάτων και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS Ver.14.0. Εφαρμόστηκαν μη παραμετρικοί στατιστικοί έλεγχοι για την ανάλυση των δεδομένων, καθώς μέσω του ελέγχου καλής προσαρμογής Lilliefors διαπιστώθηκε ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α το οποίο χρησιμοποιείται για να κριθούν οι σημαντικότητες της διαφοράς μεταξύ των συγκρινόμενων στατιστικών τιμών, ανέρχεται σε $p=0,05$. Οι διαφορές χαρακτηρίζονται ως μη σημαντικές για $p>0,05$, ως σημαντικές για $0,01 < p < 0,05$ και ως πολύ σημαντικές για $p < 0,01$, σε συνάρτηση με τον αριθμό των εξεταζόμενων παραμέτρων και με το μέγεθος του δείγματος (βαθμοί ελευθερίας, β.ε.)²¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Στους πίνακες 2 και 3 παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης. Ως προς το επίπεδο εκπαίδευσης, η πλειοψηφία των ερωτώμενων έχει ολοκληρώσει τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση (38%). Η πλειοψηφία όσων δήλωσαν ποιο είναι το μηνιαίο τους εισόδημα διαθέτει 500-1000 € μηνιαίως (23,7%), αν και είναι πολλοί όσοι δεν απάντησαν στην ερώτηση αυτή (25,6%).

Τα περισσότερα άτομα του δείγματος διαθέτουν δημόσια ασφάλιση υγείας, ενώ 478 άτομα

Πίνακας 2. Επίπεδο εκπαίδευσης των μελών του δείγματος

Επίπεδο εκπαίδευσης	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Καθόλου/Δημοτικό	968	24,1
Γυμνάσιο	619	15,5
Λύκειο	1520	38,0
Ανώτερη/Ανώτατη	741	18,5
Δεν απάντησαν	155	3,9
Σύνολο	4003	100,0

Πίνακας 3. Συνολικό μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα των μελών του δείγματος

Εισόδημα	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Καθόλου εισοδήματα	47	1,2
Έως 500 €	301	7,5
500- 1000 €	951	23,7
1000- 1500 €	744	18,6
1500 - 2000 €	484	12,1
2000 - 3000 €	315	7,9
Πάνω από 3000 €	136	3,4
Δεν απάντησαν	1025	25,6
Σύνολο	4003	100,0

(11,9%) διαθέτουν ιδιωτική ασφάλιση υγείας (Πίν. 4).

Ως προς τις δευτεροβάθμιες υπηρεσίες υγείας, συνολικά 460 άτομα δήλωσαν ότι νοσηλεύτηκαν, είτε σε δημόσιο νοσοκομείο είτε σε ιδιωτική κλινική κατά τον προηγούμενο της μελέτης χρόνο. Τα έξι από τα 460 άτομα έτυχαν νοσηλείας και στο δημόσιο και στον ιδιωτικό τομέα υγείας (Πίν. 5).

Πίνακας 4. Δημόσια και ιδιωτική ασφάλιση υγείας των μελών του δείγματος

Συχνότητα	Δημόσια ασφάλιση υγείας		Ιδιωτική ασφάλιση υγείας	
	Ποσοστό (%)	Συχνότητα	Ποσοστό (%)	Συχνότητα
Nαι	3804	95,0	478	11,9
Όχι	163	4,1	3427	85,6
Δεν απάντησαν	36	0,9	98	2,5
Σύνολο	4003	100,0	4003	100,0

Πίνακας 5. Εισαγωγές σε δημόσιο νοσοκομείο ή/και ιδιωτική κλινική τον προηγούμενο χρόνο

Συχνότητα	Δημόσιο νοσοκομείο		Ιδιωτική κλινική	
	Ποσοστό (%)	Συχνότητα	Ποσοστό (%)	Συχνότητα
Nαι	386	9,9	74	2,0
Όχι	3514	90,1	3709	98,0
Σύνολο	3900	100,0	3783	100,0
ΔΓ/ΔΑ ¹	103		220	

¹ Δεν γνωρίζω / Δεν απαντώ

2. Η σχετική σημασία των παραμέτρων της ανταποκρισιμότητας

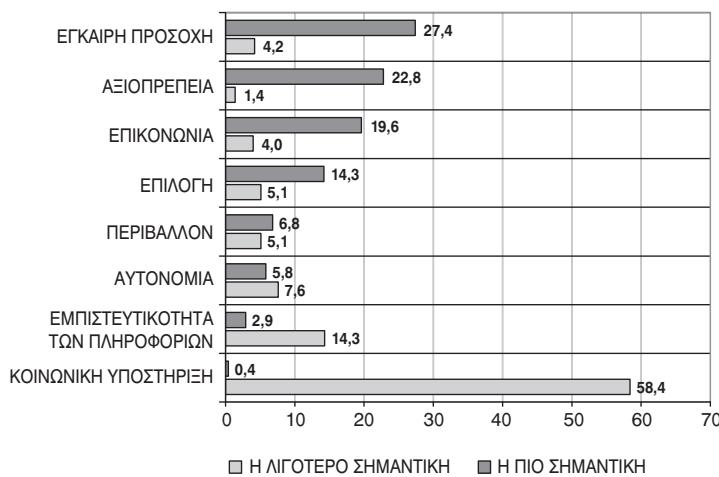
Οι πολίτες δεν αποδίδουν την ίδια βαρύτητα σε όλες τις παραμέτρους της ανταποκρισιμότητας. Η έγκαιρη προσοχή επιλέγεται ως η σημαντικότερη παραμέτρος (από το 27,4% των ερωτώμενων). Υψηλά ποσοστά λαμβάνουν η αξιοπρέπεια και η επικοινωνία, με ποσοστά 22,8% και 19,6% αντίστοιχα. Η επιλογή της πιο σημαντικής παραμέτρου της ανταποκρισιμότητας εμφανίζει ισχυρή στατιστικά σημαντική σχέση με το εκπαιδευτικό επίπεδο ($p=0,000$), το εισόδημα ($p=0,000$) και την ηλικία ($p=0,012$), αλλά όχι με το φύλο ($p=0,294$).

Η κοινωνική υποστήριξη θεωρείται η λιγότερο σημαντική παραμέτρος από την πλειοψηφία του δείγματος (58,4%). Υπάρχει ισχυρή στατιστικά σημαντική σχέση των απαντήσεων για τη λιγότερο σημαντική παραμέτρο με το εκπαιδευτικό επίπεδο ($p=0,000$), το εισόδημα ($p=0,018$) και την ηλικία ($p=0,003$), αλλά όχι με το φύλο ($p=0,569$).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

3. Συνολική αξιολόγηση των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας

Η ανταποκρισιμότητα των παρεχόμενων δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας αξιολογείται θετικά (πολύ καλή και καλή) μόλις από το 51,4% των χορηγών. Υπάρχει ισχυρή στατιστικά σημαντική σχέση των απαντήσεων της ερώτησης με την ηλικία ($p=0,000$), την εκπαίδευση ($p=0,000$) και το εισό-



Εικ. 1. Ιεράρχηση των παραμέτρων της ανταποκρισιμότητας (%).

Πίνακας 6. Ανταποκρισιμότητα των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας

Αξιολόγηση ¹	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Καλή και πολύ καλή	361	51,4
Μέτρια	201	28,7
Κακή και πολύ κακή	140	19,9
ΣΥΝΟΛΟ	702	100,0
Δεν έχω χρησιμοποιήσει	2808	
ΔΓ/ΔΑ ²	127	
Ελλείπουσες τιμές	366	

¹ Εξαρτάται από την ηλικία, την εκπαίδευση, το εισόδημα

² Δεν γνωρίζω / Δεν απαντώ

δημα ($p=0,000$), αλλά όχι με το φύλο ($p=0,677$). Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 6.

Συγκεκριμένα, τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και μεγαλύτερου εισοδήματος αξιολογούν πιο θετικά την ανταποκρισιμότητα των νοσοκομειακών υπηρεσιών, ενώ άτομα με ανώτερη εκπαίδευση αναφέρουν χαμηλότερη ανταποκρισιμότητα των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών.

4. Αξιολόγηση των παραμέτρων της ανταποκρισιμότητας στις δευτεροβάθμιες υπηρεσίες υγείας

Από τις παραμέτρους της ανταποκρισιμότητας, μόνον η κοινωνική υποστήριξη και η εμπιστευτικότητα των πληροφοριών αξιολογούνται θετικά, καθώς ποσοστό μεγαλύτερο από 75% όσων απάντησαν βαθμολογούν τη συνολική τους εμπειρία θετικά. Ειδικότερα, άτομα χαμηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου και άτομα με υψηλότερα εισοδήματα βαθμολογούν πιο θετικά την παρεχόμενη κοινωνι-

κή υποστήριξη. Το ζήτημα της εμπιστευτικότητας των πληροφοριών δεν φαίνεται να ανησυχεί ιδιαίτερα τους πολίτες, καθώς το 76,1% αξιολογεί θετικά την εμπειρία του από το στοιχείο αυτό. Τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 7.

Ως προς το ζήτημα της έγκαιρης προσοχής, το ποσοστό όσων αναφέρονται θετικά στη συνολική εμπειρία τους είναι ακόμα χαμηλότερο (59,6%). Το σοβαρότερο πρόβλημα εντοπίζεται ειδικά στην έγκαιρη λήψη της ιατρικής φροντίδας, καθώς το 57,9% δεν έλαβε την ιατρική φροντίδα όσο γρήγορα θα ήθελε. Επιπλέον, το 38% δηλώνει ότι σπάνια λαμβάνει την απαιτούμενη προσοχή του προσωπικού έγκαιρα.

Φαίνεται επίσης ότι το προσωπικό των υγειονομικών μονάδων δεν αντιμετωπίζει πάντα με αξιοπρέπεια τους πολίτες, καθώς ποσοστό 40,7% των χρηστών βαθμολογεί χαμηλά αυτήν την παράμετρο της ανταποκρισιμότητας.

Το επίπεδο επικοινωνίας του προσωπικού με τους χρήστες δεν ανταποδίνεται στις προσδοκίες ενός υψηλού ποσοστού ατόμων (45,5%), δημιουργώντας ενδεχομένως προβλήματα ακόμα και στη συμμόρφωση των ασθενών στην ακολουθούμενη θεραπεία.

Η δυνατότητα επιλογής υγειονομικής μονάδας φαίνεται να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για το 46,2% των χρηστών.

Σχεδόν οι μισοί χρήστες (48,5%) αναφέρουν ότι δεν τους παρέχεται η δυνατότητα να συμμετάσχουν στη λήψη των αποφάσεων για τη φροντίδα ή τη θεραπεία τους στο βαθμό στον οποίο επιθυμούν οι ίδιοι.

Πίνακας 7. Η βαθμολόγηση των παραμέτρων της ανταποκρισιμότητας για νοσοκομειακή περίθαλψη (δευτεροβάθμιες υπηρεσίες υγείας)

Παράμετροι ανταποκρισιμότητας	Θετική αξιολόγηση ^{1,3} (%)	Μέτρια αξιολόγηση (%)	Αρνητική αξιολόγηση ² (%)
Κοινωνική υποστήριξη	78,5	12,7	8,8
1 ^o υποερώτημα: Δυνατότητα στήριξης από οικογένεια και φίλους	79,3	17,1	3,6
2 ^o υποερώτημα: Δυνατότητα άσκησης θρησκευτικών καθηκόντων και εθίμων	88,0	9,6	2,4
Εμπιστευτικότητα των πληροφοριών	76,1	13,1	10,8
Έγκαιρη προσοχή	59,6	25,7	14,7
1 ^o υποερώτημα: έγκαιρη λήψη ιατρικής φροντίδας	Nαι: 42,1		Όχι: 57,9
2 ^o υποερώτημα: έγκαιρη λήψη προσοχής προσωπικού	61,9	28,8	9,2
Αξιοπρέπεια	59,3	23,5	17,2
Επικοινωνία	54,5	28,1	17,4
Επιλογή	53,8	22,5	23,7
Αυτονομία	51,5	32,6	15,9

¹ Όσοι απάντησαν «πολύ καλή» και «καλή», ² Όσοι απάντησαν «κακή» και «πολύ κακή»

³ Εξαρτάται από την εκπαίδευση, την ηλικία και το εισόδημα

Με τη μέθοδο της χ^2 στατιστικής δοκιμασίας διαπιστώνεται ότι οι απαντήσεις των πολιτών σχετικά με την εμπειρία τους από όλες τις παραμέτρους της ανταποκρισιμότητας, κατά τη χρήση των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας, εμφανίζουν ισχυρή στατιστικά σημαντική σχέση με το εκπαιδευτικό επίπεδο, την ηλικία και το εισόδημα ($p=0,000$). Αντίθετα, φαίνεται ότι το φύλο δεν επηρεάζει τις απαντήσεις των ερωτώμενων σε καμία παράμετρο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις διαπιστώσεις της εργασίας αυτής, η ανταποκρισιμότητα των υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα είναι χαμηλή, καθώς μόλις ένας στους δύο χορήστες την αξιολογεί θετικά. Τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των πολιτών φαίνεται ότι επιδρούν στην ανταποκρισιμότητα, καθώς τα άτομα χαμηλού εισοδήματος την αξιολογούν χειρότερα, ενώ όσοι έχουν κατώτερη μόρφωση δηλώνουν περισσότερο ευχαριστημένοι. Ενδεχομένως, οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες να έχουν αντίκτυπο στην πρόσβαση και στη χρησιμοποίηση των υπηρεσιών υγείας και τελικά στο ίδιο το επίπεδο υγείας των πολιτών. Μεγαλύτερη ανταποκρισιμότητα δηλώνουν οι ηλικιωμένοι, ενώ δεν υπάρχει συσχέτιση με το φύλο. Η επίδραση του εκπαιδευτικού επιπέδου και του φύλου χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, καθώς σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι οι γυναίκες και τα άτομα χαμηλού εκ-

παιδευτικού επιπέδου αναφέρουν συχνότερα προβλήματα κατά τη χρήση των υπηρεσιών υγείας²²⁻²⁴.

Η πλειοψηφία των ερωτώμενων θεωρεί την έγκαιρη προσοχή ως τη σημαντικότερη παράμετρο της ανταποκρισιμότητας, όπως άλλωστε αναφέρεται και σε προγενέστερες μελέτες^{3,23}. Η εμπιστευτικότητα των πληροφοριών και η παροχή κοινωνικής υποστήριξης λαμβάνουν τις δύο τελευταίες θεσμούς από πλευράς σημαντικότητας, είναι όμως οι μόνες παράμετροι που λαμβάνουν υψηλά ποσοστά θετικής αξιολόγησης (πάνω από 75%), όπως περιγράφεται και σε άλλες μελέτες^{3,23}.

Τα κύρια προβλήματα των χορηστών, δηλαδή η αδυναμία επιλογής υγειονομικής μονάδας και προμηθευτή και η έλλειψη αυτονομίας στη λήψη των αποφάσεων για το πρόβλημα υγείας τους, δεν απαιτούν περίπλοκες πολιτικές υγείας, προκειμένου να αντιμετωπιστούν. Η επένδυση στο ανθρώπινο δυναμικό του συστήματος υγείας, μέσω της παροχής ουσιαστικής και σύγχρονης εκπαίδευσης σε ζητήματα συμπεριφοράς και αντιμετώπισης των ασθενών, αναμένεται να συμβάλλει στην άμβλυνση των προβλημάτων αυτών.

Η κακή ποιότητα του περιβάλλοντος και η έλλειψη αξιοπρεπούς συμπεριφοράς από το προσωπικό προκαλούν έντονη δυσαρέσκεια στους χορηστές, και ειδικά στα νεότερα άτομα, εύρημα σύμφωνο με άλλες μελέτες^{25, 26}, ενώ συχνά η ιατρική φροντίδα δεν παρέχεται εγκαίρως. Η έγκαιρη προσοχή και η αξιοπρέπεια είναι οι δύο σημαντι-

κότερες παραμέτροι για τους χρήστες.

Ο ιδιωτικός τομέας παροχής δευτεροβάθμιας περιθαλψης υπερτερεύει έναντι του δημόσιου τομέα στις περισσότερες παραμέτρους και ειδικά στις σημαντικότερες για τους χρήστες (έγκαιον προσοχή και αξιοπρέπεια). Αν και αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα προγενέστερης μελέτης στην Ελλάδα³, τα αποτελέσματα αυτά χρειάζονται προσεκτική ερμηνεία, καθώς το μέγεθος του δείγματος το οποίο νοσηλεύτηκε σε ιδιωτική κλινική ήταν μικρό.

Φαίνεται ότι τα προβλήματα των Ελλήνων χρηστών υπηρεσιών υγείας δεν διαφοροποιούνται ιδιαίτερα από τα αντίστοιχα των πολιτών κρατών με διαφορετική οργάνωση του συστήματος υγείας, όπως της Βρετανίας, της Γερμανίας, της Ελβετίας, των ΗΠΑ και της Σουηδίας²⁷⁻²⁹.

Στη μελέτη μας δεν συμπεριελήφθησαν οι απόψεις των εργαζόμενων στο σύστημα υγείας ως προς την ανταποκρισιμότητα την οποία εκείνοι θεωρούν ότι παρέχουν μέσα από τις υπηρεσίες τους. Η γνώση της οπτικής του προσωπικού θα οδηγούσε σε ενδιαφέρουσες συγκρίσεις με τις απόψεις του γενικού πληθυσμού. Δεν δόθηκε επίσης η δυνατότητα στους ερωτώμενους να προτείνουν μέτρα βελτίωσης του τρόπου παροχής των υπηρεσιών υγείας. Τα θέματα αυτά προτείνεται να μελετηθούν σε μελλοντική έρευνα. Άλλωστε, η διενέργεια μιας αντίστοιχης κλίμακας εθνικής έρευνας για την ποιότητα και την ανταποκρισιμότητα των υπηρεσιών υγείας σε τακτά χρονικά διαστήματα, θα προσφέρει διαχρονική πληροφόρηση για τα επιτεύγματα και τις αδυναμίες του συστήματος υγείας.

Οι μεταρρυθμιστικές παρεμβάσεις στην πολιτική υγείας οφείλουν να αντιμετωπίσουν το ζήτημα των κοινωνικοοικονομικών ανισοτήτων, μέσω πολιτικών καταπολέμησης της φτώχειας και του κοινωνικού αποκλεισμού, τον οποίο υφίστανται ολόκληρες κοινωνικές ομάδες, ενώ ο βασικότερος παράγοντας του εκσυγχρονισμού των υγειονομικών υπηρεσιών είναι η στελέχωση αυτών με επαρκές και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό όλων των κατηγοριών.

ABSTRACT

Daniilidou NV, Constantinidis TC, Kyriopoulos J.
Responsiveness of the secondary health care services in Greece. Hell Iatr 2008, 74: 334-341.

Until recently, the concept of user satisfaction was the main instrument used to evaluate health services. Today, the World Health Organisation re-

commends the concept of responsiveness as the new methodological instrument for health services evaluation. Responsiveness refers to users' assessment of their experience with the health system, in relation to non-health aspects of their interaction with it. The purpose of this study, is to explore the level of responsiveness of the Greek hospital health care services, which seems to be low. Users' socio-economic characteristics seem to influence responsiveness levels. The main problems of the users include the lack of choice of health care provider and health care unit and the lack of autonomy in decision making concerning their health problems. In general, the private hospital sector is more responsive than the public hospital sector.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gillies A. «What Makes a Good Healthcare System? Comparisons, values, drivers». Oxon, UK, Radcliffe Medical Press, 2003.
2. Τούντας Γ, Οικονόμου ΝΑ. Αξιολόγηση υπηρεσιών και συστημάτων υγείας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2007, 24(1): 7-21.
3. Κυριόπουλος Γ, Γκρέγκον Σ, Οικονόμου Χ. «Υγεία και Υπηρεσίες Υγείας στον Ελληνικό Πληθυσμό», Αθήνα: εκδ. Παπαζήση, 2003.
4. Γεωργούση E, Γεννηματά A, Δρίζη Λ, Κυριόπουλος Γ. Η ικανοποίηση των χρηστών στις υπηρεσίες ανοιχτής φροντίδας υγείας. Στο: Κυριόπουλος Γ, Γεωργούση E (επιμ.) «Ασθενείς και Επαγγέλματα Υγείας στην Ελλάδα», Αθήνα: Ακαδημία Επαγγελμάτων Υγείας, 1994.
5. Ε.Κ.ΠΟΙ.ΖΩ. Έρευνα ικανοποίησης καταναλωτών από τις υπηρεσίες υγείας. Ιατρικός Τύπος, Ιανουάριος, 1999.
6. Ινστιτούτο Πολιτικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Ερευνών. Έρευνα ικανοποίησης των ασθενών. Ιατρικός Τύπος, Ιούλιος, 2000.
7. Σουλιώτης Κ, Δόλγερας Α, Κυριόπουλος Γ. Η ικανοποίηση των χρηστών από τις υπηρεσίες υγείας: ερευνητικά αποτελέσματα από την περιοχή της Αθήνας. Στο: Κυριόπουλος Γ, Λιονής Χ, Σουλιώτης Κ, Τσάκος Γ (επιμ.) «Η Ποιότητα στις Υπηρεσίες Υγείας», Αθήνα: εκδ. Θεμέλιο / Κοινωνία και Υγεία, 2003.
8. Τούντας Γ, Λοπατατζίδης Θ, Χονλάρα Λ. Έρευνα γνώμης και ικανοποίησης των ασφαλισμένων του ΙΚΑ από τις παραχόμενες πρωτοβάθμιες υπηρεσίες. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2003, 20(5): 497-503.
9. European Commission. "Citizens and Health Systems: Main Results from a Eurobarometer Survey", Luxembourg, 1998.
10. Δόλγερας Α, Οικονόμου Χ, Κυριόπουλος Γ, Κοντός Δ. Η πρόθεση των χρηστών για πρόσθετη πληρωμή για τη βελτίωση της ασφαλιστικής κάλυψης των υπηρεσιών υγείας: Η περίπτωση του Λεκανοπέδου Αττικής. Στο: Κυριόπουλος Γ, Λιαρόπουλος Λ, Μπουρσανίδης Χ,

- Οικονόμου Χ (επιμ.) «Η Ασφάλιση Υγείας στην Ελλάδα», Αθήνα: εκδ. Θεμέλιο, 2001.
11. IRIS. Διεθνές Δίκτυο των Ερευνητικών Ινστιτούτων. Διεθνής έρευνα εθνικών συστημάτων υγείας 2004. Όπως αναφέρεται στο περιοδικό Ιατρικό Βήμα. URL: http://www.iatrikionline.gr/IB_94/11.htm, ημερομηνία πρόσβασης: 14/5/2008.
 12. Darby C, Valentine NB, Murray CJ, De Silva A. World Health Organization (WHO): Strategy on Measuring Responsiveness. GPE Discussion Paper Series: No. 23. EIP/GPE/FAR World Health Organization, Geneva, 2000.
 13. Valentine NB, De Silva A, Murray CJ. Estimating responsiveness level and distribution for 191 countries: methods and results. GPE Discussion Paper Series No. 22. EIP/GPE/FAR World Health Organization, Geneva, 2000.
 14. De Silva A. A framework for measuring responsiveness. GPE Discussion Paper Series: No. 32. EIP/GPE/FAR World Health Organization, Geneva, 2000.
 15. Sadana R, Mathers C, Lopez A, et al. Comparative analysis of more than 50 household surveys on health status. GPE Discussion Paper Series: No. 15. EIP/GPE/FAR World Health Organization, Geneva, 2000.
 16. Ustun TB, Chatterji S, Lillianueva M, et al. WHO multi-country survey study on health and responsiveness 2000-2001. GPE Discussion Paper Series No. 37. EIP/GPE/FAR World Health Organization, Geneva, 2001.
 17. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Archives of Psychology, 1932, 140: 1-55.
 18. Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ). Πραγματικός πληθυσμός της Ελλάδας, Απογραφή 2001, Πειραιάς, 2003.
 19. Μπένος Β. «Μέθοδοι και Τεχνικές Δειγματοληψίας», Πειραιάς: εκδ. Σταμούλη, 1991.
 20. Τζιαφέτας Γ. «Θεωρία και Τεχνική Δειγματοληψίας», Αθήνα: εκδ. ΕΛΚΕΠΑ, 1991.
 21. Κατσουγιανόπουλος Β. «Βασική Ιατρική Στατιστική»,
 - Θεσσαλονίκη: εκδ. Αφοί Κυριακίδη, 1990.
 22. Cleary PD, Edgman-Levitin S, Roberts M, et al. Patients evaluate their hospital care: a national survey. Health Affairs 1991, 20: 244-52.
 23. WHO. The World Health Report. Health systems: Improving Performance. Geneva, 2000.
 24. Hargraves L, Wilson IB, Zaslavsky A, et al. Adjusting for patient characteristics when analyzing reports from patients about hospital care. Med Care 2001, 39(6): 635-41.
 25. Bruster S, Jarman B, Bosanquet N, et al. National survey of hospital patients. Br Med J 1994, 309: 1542-46.
 26. Coulter A, Jenkinson C. European patients' views on the responsiveness of health systems and health care providers. Eur J Public Health 2005, 15(4): 355-60.
 27. Coulter A, Cleary P. Patient's experiences with hospital care in five countries. Health Aff 2001, 20(3): 244-52.
 28. Coulter A, Fitzpatrick R, Davis LJ (2002). Patient and public perspectives on health care performance. Report prepared for the Commission for Health Improvement. Picker Institute, URL: <http://www.pickereurope.org/page.php?id=70>, ημερομηνία πρόσβασης: 17/4/2007.
 29. Weingart SN, Pagovich O, Sands DZ, et al. Patient-reported service quality on a medicine unit. International Journal for Quality in Health Care 2006, 18(2): 95-101.

Αλληλογραφία:

Ν.Β. Δανιηλίδου
Τ.Θ. 505 88
540 13 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

N.V. Daniilidou
P.O. Box. 505 88
540 13 Thessaloniki
Greece

Πρωτοπαθής πνευμονική αμυλοείδωση ως πρώτη εκδήλωση πολλαπλού μυελώματος

Α. Τσιότσιος¹, Κ. Μανίκα¹, Ε. Νένα¹, Δ. Σπυράτος¹,
Χ. Λαλαγιάννη², Ι. Κιουμής¹

¹ Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

² Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Περιγράφεται περίπτωση συστηματικής, πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης με πνευμονική συμμετοχή σε έδαφος πολλαπλού μυελώματος. Άνδρας 76 ετών, διακομίστηκε για τη διερεύνηση αιμόπτυσης και άλγους ισχιακής χώρας. Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώθηκαν ινώδεις βλάβες και παχυπλευρίτιδα δεξιά. Η αξονική τομογραφία θώρακα έδειξε περιοχές πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα, ανάμεικτες με εικόνα θολής υάλου, ορισμένες από τις οποίες είχαν οζιδιακή απεικόνιση. Λόγω των αρνητικών ευρημάτων από τη βρογχοσκόπηση, διενεργήθηκε διατοιχωματική βιοψία πνεύμονα. Το παθολογοανατομικό παρασκεύασμα ήταν θετικό για αμυλοείδωση. Παράλληλα παρατηρήθηκαν υψηλές τιμές ελεύθερων λ ελαφρών

αλύσεων στον ορό και τα ούρα. Σε μυελικό εναιώρημα ανιχνεύθηκε μονοκλωνική αναδιάταξη των γονιδίων της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IgHV5-51/ IgHD3-10/IgHJ6), αποδεικνύοντας την ύπαρξη λ-κλωνικού πλασματοκυττάρων. Στην MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ αναδείχτηκαν εστιακές βλάβες στους σπονδύλους A6, A7, Θ1, Θ6, O2. Με βάση τα παραπάνω τέθηκε η διάγνωση πολλαπλού μυελώματος και ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με κορτιζόνη και μελφαλάνη, με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση. Γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τις πνευμονικές εκδηλώσεις της αμυλοείδωσης και του πολλαπλού μυελώματος.

Ελλην Iatpr 2008, 74: 342-348.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αμυλοείδωση είναι η εξωκυττάρια εναπόθεση πρωτεΐνών χαμηλού μοριακού βάρους με τη μορφή αδιάλυτων ινιδίων, με αποτέλεσμα την προοδευτική διαταραχή της δομής, της ακεραιότητας και της λειτουργίας των ιστών και των οργάνων στόχων. Ανάλογα με την εντόπιση και την έκταση της αμυλοειδικής εναπόθεσης, η νόσος διακρίνεται σε συστηματική, με πολυοργανική συμμετοχή και σε εντοπισμένη, σε ένα μόνο όργανο^{1,2}. Ανάλογα με την πρωτεΐνική δομή του αμυλοειδούς, η συστηματική μορφή διακρίνεται σε: α) πρωτοπαθή (AL) ελαφρών αλύσεων, β) δευτεροπαθή (AA), γ) κληρονομική (που συχνά αναφέρεται ως οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια, λόγω

της βλάβης που προκαλεί στον νευρικό ιστό), δ) γεροντική και ε) αμυλοείδωση σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που παρατηρείται σε αιμοκαιθαρόμενους ασθενείς³.

Συχνότερα απαντάται η πρωτοπαθής αμυλοείδωση από ελαφρές αλύσους μονόκλωνων ανοσοσφαιρινών (κ ή λ), στην οποία μπορεί να συνυπάρχει πολλαπλό μυέλωμα (PM)^{1,3}. Μολονότι κάθε όργανο μπορεί να προσβληθεί από αμυλοείδωση, συχνότερες εντοπίσεις αποτελούν η καρδιά, το ίπαρο και οι νεφροί με αντίστοιχη κλινική σημειολογία.¹ Οι κλινικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό είναι σπάνιες, ωστόσο παθολογοανατομικά η προσβολή του πνεύμονα είναι συχνή^{4,5}. Κατά κανόνα η πνευμονική αμυλοείδωση είναι ασυμπτω-

ματική ή υποκλινική. Στην παρούσα μελέτη, περιγράφεται περόπτωση συστηματικής, AL αμυλοείδωσης με πνευμονική συμμετοχή σε έδαφος ΠΜ σε ηλικιωμένο άνδρα, με σημαντική συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 76 ετών, συνταξιούχος, καπνιστής (15 πακέτα-έτη), διακομίστηκε από άλλο νοσοκομείο για τη διερεύνηση αιμόπτυσης και αιμοφερόπλευρου άλγους ισχιακής χώρας, που παρουσίαζε επιδείνωση με τη βάδιση. Ο ασθενής εμφάνιζε προοδευτικά αυξανόμενη αιμόφυρση απόχροεμψη από 18μήνου. Από το ατομικό του αναμνηστικό ανέφερε ένα ισχιαμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προ διετίας, χωρίς υπολειμματική νευρολογική συνδρομή.

Ένα μήνα πριν την εισαγωγή στην κλινική είχε διαπιστωθεί ήπια αύξηση της TKE (33 mm/1h), ενώ στην ακτινογραφία θώρακα παρατηρήθηκε υποαερισμός των πνευμόνων με συρρέουσες δικτυοϊδώδεις σκιάσεις σε όλη την έκταση των πνευμονικών πεδίων.

Κατά τη νοσηλεία του ασθενή στο άλλο νοσοκομείο διαπιστώθηκε ήπια ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, αναιμία, θετική CRP (2,89 mg/dl), καθώς και περιστερών αύξηση της TKE (80 mm/1h). Η σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογική.

Κατά τη νοσηλεία του ασθενή στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική διαπιστώθηκαν τα εξής:

Κλινική εξέταση: διαπιστώθηκαν μόνο τρίζοντες στις βάσεις άμφων.

Δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας: στη σπιρομέτρηση βρέθηκε περιοριστικόν τύπου διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας (FVC 68%, FEV1 80%, FEV1/FVC 113%, TLC 64%, KCO 114%). Η βλεπτή δοκιμασία βάδισης διακόπηκε στα 170 μέτρα, λόγω έντονης, επιδεινούμενης με τη βάδιση, αρθροαλγίας ισχίων, χωρίς αποκορεσμό. Η ανάλυση των αερίων αίματος έδειξε ήπια υποξυγοναμία (pH 7,44, pO₂ 74 mmHg, pCO₂ 36,4 mmHg, SatO₂ 94,7%).

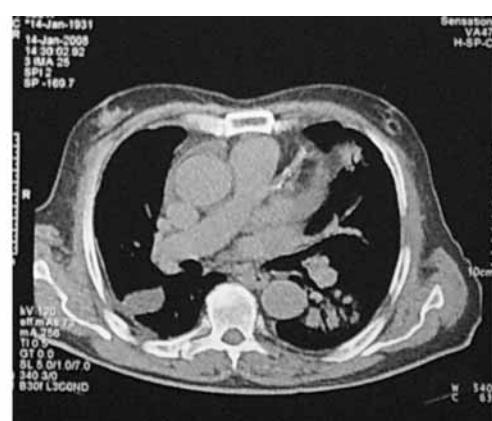
Απεικονιστικός έλεγχος: Η ακτινογραφία θώρακα



Εικ. 1. Ακτινογραφία θώρακα κατά την εισαγωγή στην Κλινική. Παρατηρούνται ιωτικά στοιχεία δεξιάς βάσης και αριστερά παρακαρδιακά, πάχυνση της ελάσσονος μεσολόβιας σχισμής και παχυπλευρίτιδα δεξιά.

ταν σαφώς επιδεινωμένη σε σχέση με τον προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο. Διαπιστώθηκαν ινώδεις βλάβες δεξιάς βάσης και αριστερά παρακαρδιακά, πάχυνση της ελάσσονος μεσολόβιας σχισμής και παχυπλευρίτιδα δεξιά (Εικ. 1). Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακα έδειξε περιοχές πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα, ανάμεικτες με εικόνα θολής υάλου στο πρόσθιο τμήμα του αριστερού άνω λοβού, στη γλωσσίδα, στο κορυφαίο και στα βασικά τμήματα του αριστερού κάτω λοβού καθώς και στο μέσο και το δεξιό κάτω λοβό, ορισμένες από τις οποίες είχαν οξιδιακή απεικόνιση. Διαπιστώθηκε επίσης μικρού βαθμού υπεξωκοτική αντίδραση με εγκύστωση στη δεξιά μειζονα μεσολόβιο (Εικ. 2).

Εργαστηριακός έλεγχος: ανευρέθηκαν αποκλίσεις στις ακόλουθες εξετάσεις: HB 11 g/dl, HCT 34%, TKE 80 mm/1h, ALP 190 IU/L, SGOT 74 IU/L, SGPT 82 IU/L, γ-GT 132 IU/L, οργάνα 59 mg/dl, κρεατινίνη 1,8 mg/dl, λευκώματα 5,8 g/dl, λευκωματίνη 2,8 g/dl, ασβέστιο 10,6 mg/dl, φερροτίνη 771 ng/dl. Λεύκωμα ούρων 24ώρου 0,9 g. Τα ANA,



Εικ. 2. Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας. Παρατηρούνται περιοχές πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα, ανάμεικτες με εικόνα θολής υάλου στη γλωσσίδα και το κορυφαίο τμήμα του ΑΚΛ ορισμένες από τις οποίες είχαν οξιδιακή απεικόνιση. Διαπιστώνται επίσης, μικρού βαθμού υπεξωκοτική αντίδραση με εγκύστωση στη δεξιά μειζονα μεσολόβιο και παρουσία μικρών λεμφαδένων στο μεσοθωρακίο.

ANCA, RF, anti-ENA, anti-DNA, anti-RNP, anti jo-1, anti scl-70, anti-sm, anti-ssA, anti-ssB ήταν αρνητικά, ενώ η CRP παρέμεινε θετική. Οι ανοσοσφαιρίνες ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα και η β2-μικροσφαιρίνη ήταν αυξημένη 4,9 mg/l (φ.τ. 0,5-1,5 mg/l).

Η βρογχοσκόπηση ήταν μη αποκαλυπτική. Έγινε λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και στάλθηκαν δείγματα για καλλιεργειες για κοινούς κόκκους και μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και για κυτταρολογική εξέταση. Τα αποτελέσματα, τόσο των καλλιεργειών, όσο και της κυτταρολογικής εξέτασης κατά PAP ήταν αρνητικά. Ο κυτταρικός τύπος του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ήταν φυσιολογικός.

Λόγω των αρνητικών ευρημάτων από τη βρογχοσκόπηση, διενεργήσθηκε διαποικιακή βιοψία πνεύμονα υπό καθοδήγηση με αξονικό τομογράφο. Στο παθολογοανατομικό παρασκευασμα η χρώση Congo-red ήταν θετική, εύρημα παθογνονομικό για αμυλοειδωση. Στα πλαίσια διερεύνησης της συστηματικής φύσης της νόσου διενεργήθηκε βιοψία ορθού, που ήταν αρνητική, και βιοψία σιελογόνων αδένων, κάτω χειλίους και ούλων που ήταν θετική για αμυλοειδές. Η ηλεκτροφόροηση λευκαμάτων ορού δεν ανέδειξε μονόκλωνο κλάσμα, ωστόσο παρατηρήθηκαν υψηλές τιμές ελεύθερων λειαφορών αλύσεων (913 mg/l, φτ. 9,12-41 mg/l) με μειωμένο λόγο κ/λ. Παράλληλα, σε ηλεκτροφόροηση λευκαμάτων ούρων εικοσιτετράδων διαπιστώθηκε λευκόμα Bence-Jones τύπου λειαφορών αλύσεων. Οι τιμές των και λειαφορών αλύσεων των ούρων ήταν 132 mg/l (φ.τ. 1,35-24,19 mg/l) και 229 mg/l (φ.τ. 0,24-6,66 mg/l) αντίστοιχα.

Με την υποψία ΠΜ ο ασθενής υποβλήθηκε στον παρακάτω έλεγχο: **Οστεομυελική βιοψία και μυελόγραμμα:** Ή



Εικ. 3. MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ. Διαπιστώνονται εστιακές βλάβες στους A6, A7, Θ1, Θ6, O2, συμβατές με πολλαπλό μυέλωμα.

οστεομυελική βιοψία δεν ήταν αποδεικτική μυελώματος. Μεταξύ των κυττάρων της ερυθράς και κοκκιώδους σειράς αναγνωρίστηκαν ολιγάριθμα, διάσπαρτα ή σπανιότατα σε μικρές ομάδες κύτταρα με πλασματοκυτταροειδείς χαρακτήρες που εξέφραζαν και λειαφρές αλύσους και ήταν 10% περίπου του συνόλου. Με τη χρώση Congo-red δε διαπιστώθηκαν εναποθέσεις αμυλοειδούς. Στο μυελόγραμμα διαπιστώθηκε παρουσία πλασματοκυττάρων σε ποσοστό 15%. Μυελικό εναιωρήμα ελέγχθηκε με την τεχνική RT-PCR και direct sequencing (ανάλυση αλληλουχίας νουκλεοτιδίων). Ανιχνεύτηκε μονοκλωνική αναδιάταξη των γονιδίων της βαριάς αλύσου των ανοσοσφαιρινών (IgHV5-51/IgHD3-10/IgHJ6) αποδεικνύοντας την ύπαρξη λ-κλωνικού πληθυσμού πλασματοκυττάρων.

Απεικονιστικός έλεγχος: Οι ακτινογραφίες κρανίου και μακρών οστών δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Αντίθετα στην MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ αναδείχθηκαν εστιακές βλάβες στους σπονδύλους A6, A7, Θ1, Θ6, O2 δυνητικά συμβατές με ΠΜ και συμπιεστικό κάταγμα του O2 (Εικ. 3).

Με βάση τα ευρήματα αυτά τέθηκε η διάγνωση της συστηματικής αμυλοειδωσης στα πλαίσια ΠΜ.

Ο ασθενής τέθηκε αρχικά σε μεθυλπρεδνιζόλον 0,8 mg/Kg και μία εβδομάδα μετά εμφάνισε επιδείνωση της δύσπνοιας και εξέλιξη της ακτινολογικής εικόνας με εμφάνιση αμφοτερόπλευρης υπεξωκοτικής συλλογής και παραδόληη υποχώρηση των οξιδιακών βλαβών (Εικ. 4, 5). Το ενδεχόμενο πνευμονικής εμβολής αποκλείστηκε με CT αγγειογραφία. Κατά τη διερεύνηση πιθανής προσβολής της καρδιάς με υπερηχοαρδιογράφημα διαπιστώθηκε διάχυτη υπερτροφοφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και κυρίως του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, με συνοδό υποκινησία, εικόνα χαρακτηριστική της προσβολής του μυοκαρδίου από αμυλοειδές. Παράλληλα παρατηρήθηκε μέτριον βαθμόν μειωμένο κλάσμα εξωθησης (35%) και ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Η εικόνα ήταν σαφώς επιδεινωμένη σε σχέση με υπερηχοαρδιογράφημα που είχε γίνει τον προηγούμενο μήνα (ΕΦ 45%). Την καρδιακή συμμετοχή στη νόσο επιβεβαίωσε ο έλεγχος της καρδιάς με MRI.

Με βάση τα ευρήματα αυτά η επιδείνωση του ασθενή αποδοθήκε τουλάχιστον εν μέρει σε προσβολή του μυοκαρ-



Εικ. 4. Ακτινογραφία θώρακα 1 μήνα μετά την εισαγωγή. Παρατηρείται επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας.



Εικ. 5. Αξονική τομογραφία θώρακα 1 μήνα μετά την εισαγωγή. Διαπιστώνεται εξέλιξη της ακτινολογικής εικόνας με εμφάνιση αμφοτερόπλευρης υπεξωκοτικής συλλογής και παράλληλη υποχώρηση των οξιδιακών βλαβών.



Εικ. 6. Ακτινογραφία θώρακα 3 μήνες μετά την εισαγωγή. Παρατηρείται σαφής βελτίωση των ακτινολογικών ενδημάτων.

δίου από αμυλοειδές. Ο ασθενής τέθηκε σε διούρηση και παράλληλα σε χορήγηση πρεδονιζολόνης και μελφαλάνης στα πλαίσια αντιμετώπισης του ΡΜ, με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της κλινικής και εργαστηριακής του κατάστασης. Δύο μήνες μετά, ο ασθενής είναι σε σταθερή κατάσταση, ασυμπτωματικός, με εξαίρεση ήπια μυική αδυναμία και παρακολουθείται σε αιματολογική κλινική. Η ακτινογραφία θώρακα παρουσίασε σημαντική βελτίωση (Εικ. 6). Οι τιμές των ελεύθερων λειαρφών αλμύσεων του ορού εμφάνισαν σημαντική πτώση (55 mg/l, φ.τ. 9,12-41mg/l).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι η προσβολή του πνεύμονα στην πρωτοπαθή συστηματική αμυλοειδωση είναι πολύ συχνή, όπως αποδεικνύεται από τις μελέτες των Celli και Smith, σύμφωνα με τους οποίους σχεδόν το σύνολο των ασθενών με πρωτοπαθή συστηματική αμυλοειδωση εμφανίζουν προσβολή του πνεύμονα^{4,5}. Ωστόσο, η διάγνωση της πνευμονικής αμυ-

λοείδωσης αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό πρόβλημα, γεγονός που οφείλεται στη σπανιότητα της αιμυλοειδωσης, στη μεγάλη ποικιλομορφία των κλινικών της εκδηλώσεων και στο ότι πολύ συχνά η προσβολή του πνεύμονα είναι ασυμπτωματική ή υποκλινική⁶⁻⁸.

Η συχνότερη μορφή αιμυλοειδωσης είναι η πρωτοπαθής (AL), στην οποία παρατηρούνται εναποθέσεις πρωτεΐνικων ινιδίων από ελαφρές αλύσους μονόκλωνων ανοσοσφαιρινών. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως μετά την πέμπτη δεκαετία της ζωής, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση σε νεαρούς ενήλικες¹. Καθώς η νόσος είναι πολυσυστηματική, οι κλινικές της εκδηλώσεις ποικίλουν και η βαρύτητά της εξαρτάται από το βαθμό και την έκταση της εναπόθεσης του αιμυλοειδούς στα διάφορα όργανα¹. Πρακτικά, κάθε όργανο, εκτός από τον εγκέφαλο, μπορεί να προσβληθεί και οι συχνότερες εντοπίσεις παρατηρούνται στην καρδιά, το ήπαρ και τους νεφρούς, με αντίστοιχη κλινική σημειολογία^{1,9,10}.

Οι κλινικές εκδηλώσεις από τον πνεύμονα δεν είναι συχνές και εξαρτώνται από το μέγεθος, την έκταση και τις βλάβες που προκαλούν οι αιμυλοειδικές εναποθέσεις στον πνεύμονα¹⁻³. Η νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ίδιως σε περιστατικά με παρεγχυματική εντόπιση ή να εκδηλωθεί με δύσπνοια, βήχα και σπάνια αιμόπτυση^{1,2}. Η ακτινογραφία θώρακα είναι συνήθως φυσιολογική ή έχει εικόνα δύναντας. Η σπιρομέτρηση μπορεί να εμφανίζει περιοριστικό τύπου διαταραχή, ενώ σπάνια παρατηρούνται διαταραχές στην ανταλλαγή αερών. Υπεξωκοτική συλλογή παρατηρείται σε ποσοστό 5% και συνήθως είναι καρδιακής προέλευσης^{1,10}. Παρά τη συχνή ανεύρεση αιμυλοειδικών

αποθέσεων στο αναπνευστικό σύστημα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα καρδιακά συμπτώματα προεξάρχουν και οι εκδήλωσεις από το αναπνευστικό είναι ελάχιστες^{1,2}.

H (AL) αμυλοείδωση του αναπνευστικού ταξινομείται σε τέσσερεις τύπους με βάση την εντόπιση των αμυλοειδικών εναποθέσεων¹⁻³.

A) Αμυλοείδωση λάρουγγα. Έχει τη μορφή εντοπισμένων διακριτών όζων ή διάχυτης διήθησης και εντοπίζεται συνήθως στον υπεργλωττιδικό χώρο^{1,3,10,11}.

B) Τραχειοβρογχική αμυλοείδωση. Αποτελεί το σπανιότερο τύπο πνευμονικής αμυλοείδωσης, εντοπίζεται στην τραχεία και τους μεγάλους βρόγχους και μακροσκοπικά εμφανίζεται ως διάχυτη διήθηση ή όγκος^{2,12,13}.

Γ) Παρεγχυματική αμυλοείδωση. Αποτελεί τη συχνότερη πνευμονική εκδήλωση της νόσου. Ακτινολογικά, απεικονίζεται με πολλαπλούς διακριτούς όζους, διαμέτρου 0,4-15 cm που εντοπίζονται περιφερικά, υποϋπεξωκοτικά, συνήθως αμφοτερόπλευρα, στους κάτω λοιβούς. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως διάχυτη κυψελιδική βλάβη, συνήθως σε συστηματική AL αμυλοείδωση^{1,3,14}. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος αποτελεί τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Ο λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού μπορεί να δειξει περιοριστικού τύπου διαταραχή. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την πνευμονική ίνωση και καρδιολογικά νοσήματα, λόγω μεγάλης πιθανότητας συνύπαρξης και καρδιακής αμυλοείδωσης^{1,3}.

Δ) Αμυλοείδωση των μεσοθωρακίου και των πυλών. Συνήθως σχετίζεται με συστηματική αμυλοείδωση. Προκαλεί μεσοθωρακική και πυλαία λεμφαδενοπάθεια^{1,3}.

Στο περιστατικό που περιγράφεται, η πνευμονική προσβολή ήταν παρεγχυματικού τύπου με συνύπαρξη οξιδίων και διάχυτων κυψελιδικών βλαβών. Παράλληλα, λόγω της αιμόπτυσης, δεν μπορούν να αποκλειστούν και ενδοβρογχικές βλάβες, μιλονότι η βρογχοσκόπηση ήταν μη αποκαλυπτική. Η εμφάνιση δύσπνοιας και αναπνευστικής ανεπάρκειας κατά την πορεία της νόσου θα μπορούσε να αποδοθεί στην επιδείνωση των πνευμονικών βλαβών, αλλά και στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Είναι πάντως αξιοσημείωτο ότι στην περίπτωση αυτή η βασική συμπτωματολογία προερχόταν από το αναπνευστικό και η συμμετοχή από τα υπόλοιπα συστήματα ήταν περιορισμένη, τουλάχιστον κατά την έναρξη της νόσου.

Στην πλειονότητα (80%) των περιπτώσεων α-

σθενών με κλινικά σημαντική AL αμυλοείδωση, συνυπάρχει υποκείμενη μονοκλωνική γαμμοπάθεια (MGUS-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), ενώ σε ποσοστό κάτω του 20% συνυπάρχει ΠΜ^{1,3,9}. Αντίστροφα, 15-20% των ασθενών με ΠΜ εμφανίζουν αμυλοείδωση². Το ΠΜ αποτελεί τη συχνότερη πλασματοκυτταρική κακοήθεια και εμφανίζεται συνήθως κατά την έκτη δεκαετία της ζωής με ετήσια επίπτωση 4/100.000 και μικρή υπεροχή στους άνδρες¹⁵. Η ταξινόμηση του ΠΜ βασίζεται στο είδος των παραγόμενων μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών. Η συχνότητα εμφάνισης των διάφορων ανοσοσφαιρινών είναι IgG 53%, IgA 22%, IgD 1%, Bence-Jones (νόσος ελαφρών κ ή λ αλόσεων) 20%, δικλωνικό μυέλωμα (συνήθως IgG και IgA) 1%, ενώ εξαιρετικά σπάνια αφορά IgE ή IgM¹⁶. Σε ποσοστό 1-5% των περιπτώσεων εμφανίζεται το μη εκκριτικό μυέλωμα (Non Secretory Multiple Myeloma, NSMM)¹⁷.

Οι τυπικές εκδηλώσεις του ΠΜ περιλαμβάνουν οστικά άλγη (συνήθως οσφυαλγία) που οφείλονται στις οστεοπορωτικές και οστεολυτικές βλάβες που προκαλεί η νόσος, παθολογικά κατάγματα, αναιμία, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, νεφροκή ανεπάρκεια, υπερασβεστιαιμία, νευρολογικές εκδηλώσεις και σύνδρομο υπεργλοιότητας του αίματος¹⁵. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν μονήρεις ή πολλαπλές πνευμονικές εναποθέσεις του μυελώματος ενώ ο υπεζωκότας μπορεί να συμμετέχει με άμεση διασπορά από τις παρακείμενες πλευρές και τους σπονδύλους. Οι πλευρές αποτελούν συνήθη θέση ανάπτυξης μονήρους πλασματοκυττώματος. Επίσης, πλασματοκυττώματα μπορεί να ανευρεθούν στην τραχεία και τους βρόγχους¹⁸. Η πνευμονιοκοκκική, gram αρνητική βακτηριακή ή μυκητιασική πνευμονία συχνά περιτλέκουν το ΠΜ, ενώ η σχετιζόμενη με τη νόσο υπεργλοιότητα του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή πνευμονικό έμφρακτο.

Η αμυλοείδωση του πνεύμονα με τη μορφή όζων, όπως παρουσιάστηκε στο συγκεκριμένο περιστατικό, είναι μία σπάνια εκδήλωση του ΠΜ¹⁵. Στη βιβλιογραφία έχει επίσης αναφερθεί και πνευμονικό πλασματοκύττωμα¹⁹. Από τα υπόλοιπα ευρήματα, η αναιμία, η υπερασβεστιαιμία και η υψηλή TKE, που παρατηρήθηκαν στον αιθενή αποτελούν πολύ συχνά ευρήματα του ΠΜ. Τα άλγη των ισχίων θα μπορούσαν να αποδοθούν στις λυτικές εστίες των σπονδύλων, στο συμπιεστικό κατάγμα του O2, σε τοπική εναπόθεση αμυλοει-

δούς ή σε νευροπάθεια. Από την MRI της σπονδυλικής στήλης δεν παρατηρήθηκε πίεση του νωτιαίου μυελού, ούτε εικόνα μάζας μαλακών μορίων. Είναι αξιοσημείωτο ότι η διάγνωση νευρομυικών νοσημάτων σχετιζόμενων με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες τίθεται στο 10% των ασθενών με συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας²⁰.

Ο συνήθης απεικονιστικός έλεγχος στα πλαίσια διερεύνησης ΠΜ περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακα, κρανίου, λεκάνης και μακρών οστών. Στη δική μας περίπτωση ο έλεγχος με απλές ακτινογραφίες ήταν αρνητικός. Ο έλεγχος με μαγνητικό συντονισμό επιτρέπει την ανίχνευση της προσβολής των οστών, αλλά και των μαλακών μορίων, κυρίως για την περιοχή της σπονδυλικής στήλης, όπου οι παρασπονδυλικές μάζες και τα κατάγματα είναι συχνά. Πρόσφατα, χρησιμοποιείται και η τομογραφία εκπομπής ποξιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET-CT). Καθώς η MRI έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος με προγνωστική σημασία, περιλαμβάνεται πλέον στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με ΠΜ²¹. Στην περίπτωση που παρουσιάζεται, η απεικόνιση πολλαπλών βλαβών συμβατών με ΠΜ στη σπονδυλική στήλη διευκόλυνε ιδιαίτερα τη διάγνωση, καθώς οι συμβατικές ακτινογραφίες ήταν φυσιολογικές. Έχει βρεθεί ότι οι περισσότεροι προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές αναδεικνύουν ευδήματα ενεργού ΠΜ στο 20% των ασθενών με αρνητικές ακτινογραφίες²².

Συμπερασματικά, παρουσιάσαμε μία περίπτωση ΠΜ, που εκδηλώθηκε με αιμόπτυση, λόγω εκτεταμένης προσβολής του πνεύμονα στα πλαίσια συστηματικής αμυλοειδώσης. Η αμυλοειδώση, μολονότι σπάνια, πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση των αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθήσεων, ιδίως σε ασθενείς με άτυπη κλινική εικόνα.

ABSTRACT

Tsiotsios A, Manika K, Nena E, Spyros D, Lalagianni C, Kioumis I. Primary pulmonary amyloidosis as first manifestation of multiple myeloma. Hell Iatr 2008; 74: 342-348.

We report a case of systemic amyloidosis (AL) with pulmonary involvement, in a patient found to have underlying multiple myeloma. A 76 year-old male was hospitalized due to recurrent hemoptysis and bilateral sciatic pain. The chest X-ray showed fibrotic changes, as well as thickening of the right horizontal fissure and right pachypleuritis. A high

resolution computed tomography demonstrated consolidation with air bronchogram, ground glass appearance and nodules. Due to the negative bronchoscopy findings, a CT-guided transthoracic biopsy (TTB) was performed. Congo red staining was positive, and the diagnosis of amyloidosis was made. Increased levels of serum and urine free λ -light chains were detected. A monoclonal genomic rearrangement of the immunoglobulin heavy chain (IgHV5-51/IgHD3-10/IgHJ6) was detected on bone marrow aspirate, verifying the presence of λ -clonal plasmacellular population. MRI of the cervical, thoracic and lumbar spine demonstrated lesions in C6, C7, T1, T6 and L2 vertebrae. Based on the above, the diagnosis of multiple myeloma was made and the patient was treated with prednisolone and melphalan. His clinical condition improved significantly. The consequences of amyloidosis and multiple myeloma on the respiratory system are discussed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lacmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the Lung. Chronic Respiratory Disease 2006, 3: 203-14.
2. Ege E, Uzarslan E, Ursavas A, Guglu M, Ozkalemkas F, Tolunay S. Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma. Tuberculoz ve Toraks Dergisi 2006, 54: 65-70.
3. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. Thorax 1999, 54: 444-51.
4. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. Chest 1978, 74: 543-7.
5. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, Humphrey RL. Type and disturbance of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. Am J Med 1979, 66: 96-104.
6. Howard ME, Ireton J, Daniels F, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. Respirology 2001, 6: 61-4.
7. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. Ann Intern Med 1996, 124: 407-13.
8. Poletti V, Costabel U, Casoni G.L, Bigliazz C, Drent M, Olivieri D. Rare infiltrative lung diseases: A challenge for clinicians. Respiration 2004, 71: 431-43.
9. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995, 32: 45-59.
10. Berk JL, O'Regan A. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. Semin Respir Crit Care Med 2002, 23: 155-66.
11. Siddachari R, Chaukar DA, Pramesh CS, Naresh KN, de Souza CE, Douzak AK. Laryngeal Amyloidosis. J Otolaryngol 2005, 34: 60-3.
12. Thompson PJ, Citron K. Amyloid and the lower respira-

- tory tract. Thorax 1983, 38: 84-7.
13. O'Regan A, Felon HM, Beamis JF, Steele MP, Skinner MD, Berk J. Tracheobronchial amyloidosis: The Boston university experience from 1984 to 1999. Medicine (Baltimore) 2000, 79: 69-79.
 14. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, et al. Radiographic evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. Radiographics 1993, 13: 1295-308.
 15. Hess T, Egerer G, Kasper B, Rasul KI, Goldschmidt H, Kauffmann GW. Atypical manifestations of multiple myeloma: Radiological appearance. Eur J Radiol 2006, 58: 280-5.
 16. Γιανόπολος Ζ. Πολλαπλούν Μυέλομα. Στο: Ζιάκας Ν.Γ. Εσωτερική Παθολογία 3η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2004, 1148-50.
 17. Richter S, Makovitzky J. Amyloid tumors in a case of non-secretory multiple myeloma. Acta Histochem 2006, 108: 221-6.
 18. Kyle RA. Myliple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975, 50: 29-40.
 19. Shin MS, Carcelen MF, Ho KJ. Diverse roentgenographic manifestations of rare pulmonary involvement in myeloma. Chest 1992, 102: 946-8.
 20. Hoffman-Snyder C, Smith BE. Neuromuscular disorders associated with paraproteinemia. Phys Med Rehabil Clin North Am 2008, 19: 61-79.
 21. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Duerr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Eur J Radiol 2005, 55: 56-63.
 22. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. Eur J Cancer 2006, 42: 1539-43.

Αλληλογραφία:

I. Κιουμής
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΠΝ «Γ. Παπανικολάου» Εξοχή
570 10 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

J. Kioumis
Pulmonary Department
Aristotle University of Thessaloniki
G. Papanicolaou Hospital Exohi,
570 10 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική

Ιδιοκτήτης: ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Εκδότης: UNIVERSITY STUDIO PRESS A.E.
Πρόεδρος Συντάξεως: Μ. Σιών
Επίτιμος Διευθυντής συντάξεως: Ν. Ασημής
Διευθυντής Συντάξεως: Μ. Σιών
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως: Κ. Καλλαράς
Επίκουροι Συντάκτες: Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά
Χ. Παπανικολάου

Επιτροπή συντάξεως:
Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά,
Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης,
Α. Δρεβελέγκας, Χ. Ζαμπούλης,
Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαϊδης,
Δ. Παπαδημητρίου, Κ. Ράμπος, Μ. Τσολάκη

Τόμος 74, Τεύχη 1 - 4, 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ενημερωτικά άρθρα

ΜΑΝΔΑΛΑ ΕΜ, ΛΑΦΑΡΑΣ ΧΘ: Αναιμία και γήρας	5
ΧΑΤΖΗΔΙΟΝΥΣΙΟΥ Α, ΜΥΡΩΝΙΔΟΥ-ΤΖΟΥΒΕΛΕΚΗ Μ: Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στο γεννητικό σύστημα της γυναικας	13
ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ Χ, ΔΙΖΑ-ΜΑΤΑΥΤΣΗ Ε: Οι μεταλλοπρωτεΐνασες της θεμέλιας ουσίας: φυσιολογία και παθοφυσιολογία	22
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΓΩΓΟΥ Β: Σηπτική αρθρίτιδα	29
ΚΑΛΟΚΑΣΙΔΗΣ Κ, ΓΟΥΛΑΣ Α: Παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF): Βιολογικές δράσεις και φαρμακολογικές εφαρμογές	69
ΦΡΑΓΚΟΥ Ε, ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Ν: Καρκινικά στελεχιαία κύτταρα: Η αιχμή του δόρατος για τον καρκίνο	84
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Ι: Λοιμώξεις σε οστά και αρθρώσεις με προθέσεις	92
ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΟΥ Μ: Οι ωικετσιώσεις από τη σκοπιά του βιοπαθολόγου	99
ΣΙΝΑΚΟΣ Ε, ΑΚΡΙΒΙΑΔΗΣ Ε: Επιδημιολογικές τάσεις της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας	149
ΑΛΕΞΙΑΔΟΥ Ε, ΓΡΕΚΑΣ Δ: Σαχχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και αναιμία: Προγνωστικοί παράγοντες και ποιότητα ζωής	160

ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗΣ Α: Συχνά και σπάνια προβλήματα στον καρκίνο του πνεύμονα	167
ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π: Λοιμώξεις συνδεόμενες με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες	183
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΧΡΥΣΑΝΘΙΔΗΣ Θ: Λινεζολίδη – Εκπρόσωπος των οξαζολιδινονών, μιας καινούργιας κατηγορίας αντιβιοτικών	192
ΦΡΑΓΚΟΥ Ε, ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Σ: Γονιδιακό doping: Πιθανή κατάχρηση και κίνδυνοι της υγείας, μέθοδοι προσδιορισμού	202
ΚΑΡΡΑΣ Σ, ΕΥΘΥΜΙΟΥ Η: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	245
ΚΟΛΙΓΙΑΝΝΗ Ε, ΤΡΑΠΑΛΗ Μ: Μοριακή βάση της άνοιας τύπου Alzheimer	266
ΜΑΜΕΛΕΤΖΗ Δ, ΚΟΥΪΔΗ Ε: Θεραπευτική κολύμβηση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις	273
ΦΡΑΓΚΟΥ-ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Ε, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ-ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ ΕΝ: Μεταλλάξεις της γενετικής περιοχής p21 και σύνδρομα	286
ΣΙΔΗ Β, ΦΡΑΓΚΑΝΔΡΕΑΣ Γ: Διαγνωστική εκτίμηση σαρκωμάτων μαλακών μορίων με εντόπιση στα άκρα στα παιδιά	294

Ερευνητικές εργασίες

ΑΝΔΡΙΚΑΚΟΣ ΠΑ, ΦΛΑΜΠΟΥΡΙΑΔΗΣ Σ, ΜΥΛΩΝΑ Μ, ΠΑΠΑΓΙΩΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Θ, ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑ: Χρόνιες πνευμονικές επιπτώσεις μετά από ανεμευλογιά επιπλακείσα με πνευμονία σε ενήλικες	39
ΚΑΛΛΑΡΑΣ Κ, ΣΤΕΡΓΙΟΥ-ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ Β, ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ, ΜΠΑΜΠΑΣ Γ, ΖΑΡΑΜΠΟΥΚΑΣ Θ: Επίδραση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στη θετική συσχέτιση επιπέδων αλδοστερόνης και διάρκειας συστολής αριστερής κοιλίας, σε φυσιολογικά και αθηροσκληρωτικά κουνέλια	45
ΜΑΚΕΔΟΥ Κ, ΧΙΤΟΓΛΟΥ-ΜΑΚΕΔΟΥ Α, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ, ΗΛΙΑΔΗΣ Σ, ΚΟΥΡΤΗΣ Α, ΒΑΒΑΤΣΗ-ΧΡΙΣΤΑΚΗ Η: Μελέτη της οξείδωσης των LDL με Cu ²⁺ και των ολικών αντιοξειδωτικών σε απογόνους με θετικό ⁺ οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος	109
ΑΡΜΕΝΑΚΑ Ν, ΓΑΜΒΡΙΛΗ Λ, ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ Χ, ΚΩΤΣΗΣ Β, ΣΙΩΜΟΣ Κ, ΣΙΩΝ Μ: Μη-τραυματική ραβδομυόλυση: Η επίδραση του αιτίου και των επιπλοκών στη νόσο	114
ΠΟΝΤΙΚΙΔΗΣ Ν, ΚΑΡΡΑΣ Σ, ΜΠΟΥΓΟΥΛΙΑ Μ, ΣΤΑΦΥΛΙΔΟΥ Α, ΚΑΛΤΣΑΣ Θ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Φ, ΚΑΠΡΑΡΑ Α, ΤΖΩΤΖΑΣ Θ, ΜΑΡΘΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΕΥΘΥΜΙΟΥ Η, ΚΡΑΣΣΑΣ ΓΕ: Μεγαλακρία: Παρουσίαση της εμπειρίας από τη μακροχρόνια παρακολούθηση μεγάλης ομάδας νεοδιαγνωσθέντων ασθενών	210
ΤΣΑΛΙΔΟΥ Μ, ΜΠΟΣΤΑΝΙΤΗΣ Ι, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΑΡΒΑΝΙΤΙΔΟΥ-ΒΑΓΙΩΝΑ Μ: Επιδημιολογικά δεδομένα αιμοδοτών, υγιών και φορέων για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα στην Υπηρεσία Αιμοιδοσίας Κατερίνης	222
ΠΙΤΟΥΛΙΑΣ Γ, ΤΑΧΤΣΗ Μ, ΒΛΑΧΑΚΗΣ Ι, ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΥ Κ, ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ Π, ΛΑΓΟΥΔΑΚΗ Π, ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ: Η υπεροπητική κατάσταση και η υπερομοκυστεΐναιμία στην εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας	306

ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΤΖΟΥΒΑΡΑ Χ, HAIDICH Β, ΠΑΠΑΖΗΣΗ Α, ΧΛΩΡΟΥ Α, ΓΙΩΒΟΣ Ι: Χρόνια νευρογενής ανορεξία: Αντίσταση στη δράση του GIP;	317
ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ-ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ Α, ΚΑΦΤΑΝΤΖΗ Α, BAMBAKA E, ΚΟΛΤΣΙΔΑ Μ, ΚΑΡΑΜΠΑΞΟΓΛΟΥ Δ: Εργαστηριακή προσέγγιση της τοξοπλάσιμωσης	324
ΔΑΝΙΗΑΙΔΟΥ NB, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ ΘΚ, ΚΥΡΙΟΠΟΥΛΟΣ Ι: Η ανταποκρισιμότητα των δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα	334

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

ΚΑΪΤΖΗΣ Δ, ΜΠΑΛΙΤΑΣ Α, ΣΚΑΝΔΑΛΟΣ Ι, ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Χ, ΧΑΤΖΗΜΠΑΛΟΓΛΟΥ Α: Όγκοι καρωτιδικού σωματίου. Διαγνωστική προσέγγιση-θεραπεία	54
ΜΠΕΚΡΙΔΕΛΗΣ Α, ΓΑΛΑΤΙΑΝΟΣ Ι, ΒΑΣΙΛΙΑΓΚΟΥ Σ, ΚΥΠΑΡΙΣΣΗ Κ, ΚΑΡΑΓΚΙΟΖΟΓΛΟΥ Θ, ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ Ε: Περίπτωση παρ' ολίγον πνιγμού παιδιού σε βοθρολύματα	121
ΚΟΤΣΑΦΤΗΣ Π, ΜΑΛΑΜΑΤΑΡΗΣ Γ, ΜΑΜΑΛΗ Κ, ΓΙΑΝΝΟΓΛΟΥ Γ: Παραδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη σε ασθενή με δύσπνοια-ορθόπνοια και επιγαστραλγία	234
ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α, MANIKA K, NENA E, ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ, ΛΑΛΑΓΙΑΝΝΗ Χ, ΚΙΟΥΜΗΣ Ι: Πρωτοαθής πνευμονική αμυλοείδωση ως πρώτη εκδήλωση πολλαπλού μυελώματος	342

Ειδικά άρθρα

ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΣ ΦΚ: Από την ιστορία της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στα πρώτα 30 περίπου χρόνια της λειτουργίας της	59
ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ Π, ΣΑΡΛΗΣ Γ, ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ: Η σχέση ιατρού-ασθενούς: από τον “ιατρό-θεό” στον “ασθενή-χρήστη των υπηρεσιών υγείας”	124
ΜΑΛΙΝΔΡΕΤΟΣ Π, ΜΠΑΜΙΔΗΣ Π, ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π: Η τηλεϊατρική στην Επείγουσα Ιατρική	131

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

- (ΑΣ) Άρθρο σύνταξης
(ΒΧ) Βραχεία σειρά
(ΕΑ) Ενημερωτικό άρθρο
(ΕΔΑ) Ειδικό άρθρο
(ΕΕ) Ερευνητική εργασία
(ΕΘ) Επίκαιρο θέμα
(ΕΠΕ) Ενδιαφέρουσα περίπτωση
(ΣΤ) Στρογγυλή Τράπεζα

Αιμοδοτών, υγιών και φορέων επιδημιολογικά δεδομένα για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα (ΕΕ), 222

Αιμοπεταλίων παράγοντας ενεργοποίησης (ΕΑ), 69

Αλδοστερόνης θετική συσχέτιση με διάρκεια μυοκαρδιακής συστολής και επίδραση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ΕΕ), 45

Αιμολοείδωση πνευμονική πρωτοπαθής ως πρώτη εκδήλωση μυελώματος (ΕΠΕ), 342

Αναιμία και γήρας (ΕΑ), 5

Αναιμία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΕΑ), 160

Ανεμευλογιά επιπλακείσα με πνευμονία σε ενήλικες (ΕΕ), 39

Άνοιας τύπου Alzheimer μοριακή βάση (ΕΑ), 266

Ανορεξία νευρογενής χρόνια (ΕΕ), 317

Α' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, από την ιστορία στα πρώτα 30 περίπου χρόνια της λειτουργίας της (ΕΔΑ), 59

Απογόνων με θετικό οικογενειακό ιστορικό νοσήματος καρδιαγγειακού συστήματος μελέτη της οξείδωσης των LDL με Cu²⁺ και των ολικών αντιοξειδωτικών (ΕΕ), 109

Γήρας και αναιμία (ΕΑ), 5

Γενετικής περιοχής p21 μεταλλάξεις και σύνδομα (ΕΑ), 286

Γονιδιακό doping (ΕΑ), 202

Δευτεροβάθμιων υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα ανταποκρισμότητα (ΕΕ), 334

Doping γονιδιακό (ΕΑ), 202

Δύσπνοια-ορθόπνοια και επιγαστραλγία σε παροδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη (ΕΕ) 234

Ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων παράγοντας (PAF): Βιολογικές δράσεις και φαρμακευτι-

κές εφαρμογές (ΕΑ), 69

Επείγουσας Ιατρικής Τηλεϊατρική (ΕΔΑ), 131

Επιγαστραλγία και δύσπνοια-ορθόπνοια σε παροδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη (ΕΕ) 234

Επιδημιολογικά δεδομένα αιμοδοτών (ΕΕ), 222

Επιδημιολογικές τάσεις χρόνιας ιογενεούς ηπατίτιδας (ΕΑ), 149

Εργαστηριακή προσέγγιση τοξοπλάσμωσης (ΕΕ), 324

Θεραπευτική κολύμβηση (ΕΑ), 273

Ιατρού-ασθενούς σχέση (ΕΔΑ), 124

Καρωτιδικής πλάκας εξέλιξη, υπερρηπτική κατάσταση και υπερομοκυστεΐναιμία (ΕΕ), 306

Καρκινικά στελεχιαία κύτταρα (ΕΑ), 84

Καρκίνου του πνεύμονα συχνά και σπάνια προβλήματα (ΕΕ), 167

Καρωτιδικού σωματίου όγκοι (ΕΠΕ) 5

Κεντρικών φλεβικών καθετήρων λοιμώξεις (ΕΑ), 183

Κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου επίδραση στη θετική συσχέτιση επιτέδων αλδοστερόντης και διάρκειας μυοκαρδιακής συστολής (ΕΕ), 45

Κολύμβηση θεραπευτική σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις (ΕΑ), 273

Λινεζολίδη – Εκπρόσωπος των οξαζολιδινονών (ΕΑ), 192

Λοιμώξεις σε οστά και αρθρώσεις με προθέσεις (ΕΑ), 92

Λοιμώξεις συνδεόμενες με καθετήρες (ΕΑ), 183

Μεγαλαροία (ΕΕ), 210

Μεταλλάξεις γενετικής περιοχής p21 (ΕΑ), 286

Μεταλλοπρωτεΐνασης της θεμέλιας ουσίας: φυσιολογία και παθοφυσιολογία (ΕΑ), 22

Μη τραυματική ραβδομυόλυση (ΕΕ), 114

Μοριακή βάση άνοιας τύπου Alzheimer (ΕΑ), 266

Μυελώματος πολλαπλού πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθής πνευμονική αιμολοείδωση (ΕΠΕ), 342

Νευρογενής ανορεξία χρόνια και αντίσταση στη δράση του GIP (ΕΕ), 317

- Όγκοι καρωτιδικού σωματίου (ΕΠΕ), 54
 Οξειδολιδινονών, μιας καινούργιας κατηγορίας αντιβιοτικών εκπρόσωπος: λινεξολίδη (ΕΑ), 192
 Οξείδωσης των LDL με Cu^{2+} και των ολικών αντιοξειδωτικών μελέτη σε απογόνους με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος (ΕΕ), 109
 Οξειδωτικού στρες όρλος στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (ΕΑ), 13
 Οστών και αρθρώσεων με προθέσεις λοιμώξεις (ΕΑ), 92
 Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (ΕΑ), 69
 Πνευμονικές επιπτώσεις χρόνιες μετά από ανεμευλογιά επιπλακείσα με πνευμονία σε ενήλικες (ΕΕ), 39
 Πνιγμός παιδιού σε βιθολύματα (ΕΠΕ), 121
 Πολλαπλού μυελώματος, πρωτοπαθής πνευμονική αιμολοείδωση ως πρώτη εκδήλωση (ΕΠΕ), 342
 Πολυκυστικών ωοθηκών σύνδρομο (ΕΑ), 245
 Προβλήματα συχνά και σπάνια καρκίνου του πνεύμονα (ΕΑ), 167
 Ραβδομυόλυση μη-τραυματική (ΕΕ), 114
 Ρικετσιώσεις από τη σκοπιά του βιοπαθολόγου (ΕΑ), 99
 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και αναιμία (ΕΑ), 160
 Σαρκωμάτων μαλακών μιορίων με εντόπιση στα άκρα, διαγνωστική εκτίμηση στα παιδιά (ΕΑ), 294
 Σηπτική αρθρίτιδα (ΕΑ), 29
 Στελεχιαία καρκινικά κύτταρα (ΕΑ), 84
 Στρες οξειδωτικού όρλος στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (ΕΑ), 13
 Συνδρόμου Κηλαϊδίτη παροδική εμφάνιση (ΕΠΕ), 234
 Σχέση ιατρού-ασθενούς (ΕΔΑ), 124
 GIP και χρόνια νευρογενής ανορεξία (ΕΕ), 317
 Τηλεϊατρική στην επείγουσα ιατρική (ΕΔΑ), 131
 Τοξοπλάσμωσης εργαστηριακή προσέγγιση (ΕΕ), 324
 Υπεροπτική κατάσταση, υπερομοκυστεΐναιμία και εξέλιξη της καρωτιδικής πλάκας (ΕΕ), 306
 Υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα δευτεροβάθμιων ανταποκρισιμότητα (ΕΕ), 334
 Χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας επιδημιολογικές τάσεις (ΕΑ), 149
 Ωοθηκών πολυκυστικών σύνδρομο (ΕΑ), 245

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

- ΑΚΡΙΒΙΑΔΗΣ Ε., 149
ΑΛΕΞΙΑΔΟΥ Ε., 160
ΑΝΔΡΙΚΑΚΟΣ Π.Α., 39
ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ Ε., 121
ΑΡΒΑΝΙΤΙΔΟΥ-ΒΑΓΙΩΝΑ Μ., 222
ΑΡΜΕΝΑΚΑ Ν., 114
ΒΑΒΑΤΣΗ-ΧΡΙΣΤΑΚΗ Ν., 109
ΒΑΜΒΑΚΑ Ε., 324
ΒΑΣΙΛΙΑΓΚΟΥ Σ., 121
ΒΛΑΧΑΚΗΣ Ι., 306
ΓΑΛΑΤΙΑΝΟΣ Ι., 121
ΓΑΜΒΡΙΛΗ Λ., 114
ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ., 317
ΓΙΑΝΝΟΓΛΟΥ Γ., 234
ΓΙΩΒΟΣ Ι., 317
ΓΟΥΛΑΣ Α., 69
ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΣ Φ. Κ., 59
ΓΡΕΚΑΣ Δ., 160
ΓΩΓΟΥ Β., 29
ΔΑΝΙΗΛΙΔΟΥ Ν.Β., 334
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Π.Α., 39
ΔΙΖΑ-ΜΑΤΑΥΤΣΗ Ε., 22
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ-ΝΙΚΟΛΟΥΣΗ Ε. Ν., 286
ΕΥΘΥΜΙΟΥ Η., 210, 245
ΖΑΡΑΜΠΟΥΚΑΣ Θ., 45
ΗΛΙΑΔΗΣ Σ., 109
ΚΑΪΤΖΗΣ Δ., 54
ΚΑΛΛΑΡΑΣ Κ., 45
ΚΑΛΟΚΑΣΙΔΗΣ Κ., 69
ΚΑΛΤΣΑΣ Θ., 210
ΚΑΜΠΑΡΟΥΔΗΣ Α., 183
ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ-ΚΑΝΑΚΟΥΔΗ Α., 324
ΚΑΠΡΑΡΑ Α., 210
ΚΑΡΑΓΚΙΟΖΟΓΛΟΥ Θ., 121
ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ Μ., 45
ΚΑΡΑΜΠΑΞΟΓΛΟΥ Δ., 324
ΚΑΡΡΑΣ Σ., 210, 245
ΚΑΦΤΑΝΤΖΗ Α., 324
ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΟΥ Μ., 99
ΚΙΟΥΜΗΣ Ι., 342
ΚΟΛΙΓΙΑΝΝΗ Ε., 266
ΚΟΛΤΣΙΔΑ Μ., 324
ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΥ Κ., 306
ΚΟΤΣΑΦΤΗΣ Π., 234
ΚΟΥΪΔΗ Ε., 273
ΚΟΥΡΤΗΣ Α., 109
ΚΡΑΣΣΑΣ Γ. Ε., 210
ΚΥΠΑΡΙΣΣΗ Κ., 121
ΚΥΡΙΟΠΟΥΛΟΣ Ι., 334
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Θ.Κ., 334
ΚΩΤΣΗΣ Β., 114
ΛΑΓΟΥΔΑΚΗ Π., 306
ΛΑΛΑΓΙΑΝΝΗ Χ., 342
ΛΑΦΑΡΑΣ Χ.Θ., 5
ΜΑΚΕΔΟΥ Κ., 109
ΜΑΛΑΜΑΤΑΡΗΣ Γ., 234
ΜΑΛΙΝΔΡΕΤΟΣ Π., 131
ΜΑΜΑΛΗ Κ., 234
ΜΑΜΕΛΕΤΖΗ Δ., 273
ΜΑΝΔΑΛΑ Ε.Μ., 5
ΜΑΝΙΚΑ Κ., 342
ΜΑΡΘΟΠΟΥΛΟΣ Α., 210
ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Ν., 84
ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Σ., 202
ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ., 29, 92, 192
ΜΠΑΛΙΤΑΣ Α., 54
ΜΠΑΜΙΔΗΣ Π., 131
ΜΠΑΜΠΑΣ Γ., 45
ΜΠΕΚΡΙΔΕΛΗΣ, Α., 121
ΜΠΟΣΤΑΝΙΤΗΣ Ι., 222
ΜΠΟΥΓΟΥΛΙΑ Μ., 210
ΜΥΛΩΝΑ Μ., 39
ΜΥΡΩΝΙΔΟΥ-ΤΖΟΥΒΕΛΕΚΗ Μ., 13
ΝΕΝΑ Ε., 342
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Ι., 92
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ Π., 131, 183
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Θ., 39
ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Γ., 109
ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗΣ Α., 167
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ., 124, 306
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Μ., 222
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Φ., 210

- ΠΑΠΑΖΗΣΗ Α., 317
ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΧΡ., 54
ΠΙΤΟΥΛΙΑΣ Γ., 306
ΠΟΝΤΙΚΙΔΗΣ Ν., 210
ΣΑΡΛΗΣ Γ., 124
ΣΙΔΗ Β., 294
ΣΙΝΑΚΟΣ Ε., 149
ΣΙΩΜΟΣ Κ., 114
ΣΙΩΝ Μ., 114
ΣΚΑΝΔΑΛΟΣ Ι., 54
ΣΠΥΡΑΤΟΣ Δ., 342
ΣΤΑΦΥΛΙΔΟΥ Α., 210
ΣΤΕΡΓΙΟΥ-ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ Β., 45
ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ Χ., 22
ΤΑΧΤΣΗ Μ., 306
ΤΖΟΥΒΑΡΑ Χ., 317
ΤΖΩΤΖΑΣ Θ., 210
ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ Χ., 114
ΤΡΑΠΙΑΛΗ Μ., 266
ΤΣΑΛΙΔΟΥ Μ., 222
ΤΣΙΑΟΥΣΗΣ Π., 124, 306
ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ Α., 342
ΦΛΑΜΠΟΥΡΙΑΔΗΣ Σ., 39
ΦΡΑΓΚΑΝΔΡΕΑΣ Γ., 294
ΦΡΑΓΚΟΥ Ε., 202
ΦΡΑΓΚΟΥ Ε., 84
ΦΡΑΓΚΟΥ-ΜΑΣΟΥΡΙΔΟΥ Ε., 286
HAIDICH B., 317
ΧΑΤΖΗΔΙΟΝΥΣΙΟΥ Α., 13
ΧΑΤΖΗΜΠΑΛΟΓΛΟΥ Α., 54
ΧΙΤΟΓΛΟΥ-ΜΑΚΕΔΟΥ Α., 109
ΧΛΩΡΟΥ Α., 317
ΧΡΥΣΑΝΘΙΔΗΣ Θ., 192