ISSN: 1106-3319
ISSN (ON LINE): 1792-3018

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ACHAIKI IATRIKI

ΤΟΜΟΣ 32 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2013
VOLUME 32 • ISSUE 1 • APRIL 2013

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ – ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)
PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Άρθρο Σύνταξης
- Υπνική Άπνοια

Κλινική Μελέτη
- Εκπαίδευση με βάση αντικειμενικούς στόχους, εκπαίδευση με βάση ικανότητες, εκπαίδευση με βάση εκβάσεις: Τρία διαδοχικά κύματα τρόπου κατάρτισης επαγγελματιών υγείας
- Η Περιοδοντική Νόσος ως Παράγοντας Κινδύνου για Συστηματικά Νοσήματα

Γνωστό Άγνωστο
- Υφολική αφαίρεσις Μήτρας

Ανασκόπηση
- Νεφρολιθίαση και Εγκυμοσύνη
- Η αντιμετώπιση της Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης
- Επιθηλιακή - Μεσεγχυματική Μετάβαση

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
- Τυροειδοποιημένη αποτιτάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας μιμούμενη καρδιακό όγκο στο υπερηχοκαρδιογράφημα

Ο Θεραπευτής Ιατρός
- Προς μια διαφορετική φιλοσοφία σχετικά με την πρόληψη της Καρδιαγγειακής Νόσου

Πολιτισμός
- Ο Τύπος στην υπηρεσία της Ελληνικής Επανάστασης. Τα «Ελληνικά Χρονικά»

ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Editor In-Chief

Professor *Nicholas G Kounis*

Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology,
7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 26221, Greece • E-mail: ngkounis@otenet.gr

Deputy editors

Professor *Ioannis Tsolakis*, surgery / Professor *Konstantinos Chrysanthopoulos*, medicine

Assistant editors

Assistant Professor *Stavros Kakkos*, surgery / *Lydia Leonidou*, attending physician, medicine

Members of the editorial committee

Assistant Professor *Helen Gelastopoulou*, public health and epidemiology / *Ioannis Karaindros*, medicine
Andreas Mitropoulos, rheumatology / *George Tsiros*, general practice

Scientific committee

Professor *Theodoros Alexandridis*, Endocrinologist, Patras, Greece
Professor *Dimitrios Alexopoulos*, Cardiologist, Patras, Greece
Vasilios Alivizatos, Consultant Surgeon, Patras, Greece
George Asimakopoulos, Consultant Physician, Sparta, Greece
Panagiotis Christopoulos, Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, Greece
Assistant Professor *Periklis Davlouros*, Cardiologist, Patras, Greece
Lecturer *Dimitrios Daoussis*, Rheumatologist, Patras, Greece
Professor *Dimitrios Dougenis*, Cardiothoracic Surgeon, Patras, Greece
Dionysios Feretis, Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece
Professor Emeritus *Sotirios Gartaganis*, Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Charalambos Gogos*, Physician, Patras, Greece
Professor *Panos Goumas*, ENT Surgeon, Patras, Greece
Professor *Fotios Kalfarentzos*, Surgeon, Patras, Greece
Dr *Constantinos Karogiannis*, Cardiologist, Patras
Fotios Karvelas, Consultant Surgeon, Patras, Greece
George Krokidas, Consultant Paediatrician, Patras, Greece
Panagiotis Korovesis, Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Stefanos Mantagos*, Paediatrician, Patras, Greece
Professor Emeritus *Theodoros Maraziotis*, Neurosurgeon, Patras, Greece
Constantinos Panagiotopoulos, Cardiologist, Argos
Professor *Panagiotis Papathanasopoulos*, Neurologist, Patras, Greece
Lecturer *Helen Solomou-Liosi*, Hematologist, Patras, Greece
Professor, *Michael Stavropoulos*, Surgeon,Patras, Greece
Ageliki Fragoulia, Consultant Physician, Patras Greece
Professor *Nicholas Zoumpos*, Hematologist, Volos, Greece

International Advisory Board
Zoe Astroulakis, London. UK
Thanos Athanasiou, London, UK
Murat Biteker, Instabul, Turkey
Nikos Bouras, London, UK
Cihan Cevik, Lubbock, TX, USA
Yong-Mei Cha, Rochester, MIN, USA
Kanu Chatterjee, San Francisco, CA, USA
Jack Chen, Atlanta, GA, USA
Tsung O Cheng, Washington DC, USA
Nicolas Chronos, Atlanta, GA, USA
Constantinos Chrysostomou, Pittsburgh, PA, USA
Nishali Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
Ruvan Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
John Elefteriades, New Haven, CT, USA
Haralambos Gavras, Boston, MA, USA
Gabriel Gregoratos, San Francisco, CA, USA
George Kalliolias, New York, USA
Stamatis Kapetanakis, London, UK
Theodore Kondoulis, London, UK
Kyriakos Kirou, New York, USA
Petri Kovanen, Helsinki, Finland
Anil Kumar, Danville, Pa, USA
Nicos Labropoulos, New York, USA
Miltiadis Leon, San Angelo, TX, USA
Susumu Nakae, Tokio, Japan
Andreas Nicolaides, Nicosia, Cyprus
Theoharis C Theoharides, Boston, MA, USA
Frank J. Veith, New York, USA
Elio Venturini, Cecina, Italy

Past Editors in Chief
Alekos Maraslis (1975-1985)
Athanasios Diamandopoulos (1986-1991)
Constantinos Chrysanthopoulos (1991-1992)
Athanasios Diamandopoulos (1993-1996)
Mariana Stamatiadou (1997-1998)
Athanasios Diamandopoulos (1998-2005)

Instructions to authors

General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus, which was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should understand that the Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

Peer review process

All articles submitted to the ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in the paper.

Patient photos, name, initials, or hospital numbers, should not be included in video footage, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words.) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect the opinion of the editor and associates.

Instructions to authors

Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials**: up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.
2. **Comprehensive Reviews**: Up to 10 typed double-space pages
3. **Clinical or experimental papers**: Up to 10 typed double space pages
4. **Case reports**: Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
5. **"The general Practitioner"**: Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
6. **Nursing and allied disciplines**: Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
7. **Student and other news**: medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.

ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.

Manuscript format

1. **First page**: Include a brief and descriptive title of the article, the author's full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.
2. **Second page**: Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
3. **Following pages**: Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
4. **Include any relevant table or figure.**
5. **The last page**: Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples:
   - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, Kalokairinou K, Kouni SN, Batsolaki M, Gouvelou- Deligianni GV and Koutsojannis CM. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. Int J Clin Pract 2003; 57:622-624.
   - Textbook: Hudson R. Cardiovascular Pathology, Ist edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341- 1350.
   - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart Disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

Paper Submission

Submit papers electronically to the following address: ngkounis@otenet.gr

Manuscripts can also be submitted with computer disk or CD and the submitting letter to: the Editor, Prof Nicholas G. Kounis MD, FESC, FACC, 7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 262 21, Greece.

THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourkikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board is:

Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus

THE 13-MEMBER BOARD

President:
Professor Charalambos Gogos, medicine and infectious diseases

Vice president:
Panagiotis Theodoropoulos, medicine and renal diseases

General secretary:
Helen Gelastopoulou, public health and epidemiology

Assistant secretary:
George Tsiros, general practice

Treasurer:
Margarita Ntonti-Dekavala, radiology

Members
Andreas Hatzialexandrou, general practice
Nicholas Harokopos, pulmonary diseases
Pantelitsa Kaliakmani, renal diseases
Nicholas Kounis, cardiology
Sotirios Koureleas, surgery
Ioannis Lentzas, general practice
Andreas Mitropoulos, rheumatology,
Ioannis Tsolakis, vascular surgery

Past Presidents of IEDEP
Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)
Aristidis Ntontis (1981-1984)
Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)
Spiros Papoutsakis (1990-1991)
Ioannis Karaindros (1992-1998)
Andreas Mitropoulos (1999-2004)
Sotirios Koureleas (2004-2006)

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης:

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός* / Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *Παθολόγος*

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός* / Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

Μέλη:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος* / Καραΐνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος* / Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής *Αλεξανδρίδης Θεόδωρος*, Πάθολόγος–Ενδοκρινολόγος – Πάτρα
Καθηγητής *Αλεξόπουλος Δημήτριος*, Καρδιολόγος – Πάτρα
Διευθυντής *Αλιβιζάτος Βασίλειος*, Χειρουργός – Πάτρα
Διευθυντής *Ασημακόπουλος Γεώργιος*, Παθολόγος – Σπάρτη
Ομότιμος Καθηγητής *Γαρταγάνης Σωτήριος*, Οφθαλμίατρος – Πάτρα
Καθηγητής *Γκούμας Πάνος*, ΩΡΛαρυγγολόγος, τ. Αντιπρύτανης – Πάτρα
Καθηγητής *Γώγος Χαράλαμπος*, Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος-Πάτρα
Λέκτορας *Δαούσης Δημήτριος*, Ρευματολόγος – Πάτρα
Καθηγητής *Δουγένης Δημήτριος*, Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης – Πάτρα
Καθηγητής *Ζούμπος Νικόλαος*, Παθολόγος – Αιματολόγος, τ. Πρύτανης – Βόλος
Διευθυντής *Καρβελάς Φώτιος*, Χειρουργός – Πάτρα
Καθηγητής *Καλφαρέντζος Φώτιος*, Χειρουργός, Πάτρα
Κωνσταντίνος Καρόγιαννης, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Καρδιολόγος – Πάτρα
Διευθυντής *Κοροβέσης Παναγιώτης*, Ορθοπαιδικός – Πάτρα
Διευθυντής *Κροκιδάς Γεώργιος*, Παιδίατρος – Πάτρα
Καθηγητής *Μανταγός Στέφανος*, Παιδίατρος – Πάτρα
Ομότιμος Καθηγητής *Μαραζιώτης Θεόδωρος*, Νευροχειρουργός – Πάτρα
Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, Καρδιολόγος – Άργος
Καθηγητής *Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης*, Νευρολόγος – Πάτρα
Λέκτορας *Σολωμού-Λιόση Έλενα*, Αιματολόγος – Πάτρα
Επίκουρος Καθηγητής *Νταβλούρος Περικλής*, Καρδιολόγος – Πάτρα
Καθηγητής *Σταυρόπουλος Μιχάλης*, Χειρουργός – Πάτρα
Διευθυντής *Φερέτης Διονύσιος*, Οφθαλμίατρος – Πάτρα
Διευθυντής *Χριστόπουλος Παναγιώτης*, Νευρολόγος–Ψυχίατρος – Πύργος
Διευθύντρια *Φραγκούλια Αγγελική*, Παθολόγος – Πάτρα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Γενικά

Η Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ) είναι περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιαρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. **Άρθρα σύνταξης**: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του διευθυντού σύνταξης.
2. **Ανασκοπήσεις**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
3. **Κλινικές και πειραματικές εργασίες**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
4. **Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις**: μέχρι 6 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. **Ο θεραπευτής γιατρός**: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη.

   Μέχρι 5, διπλού διαστήματος, δακτυλογραφημένες σελίδες.
6. **Νοσηλευτικά και άλλα**: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες διπλού διαστήματος σελίδες.
7. **Φοιτητικά και άλλα**: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα**: περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη.

   Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα**: αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες**: αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.

   Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.

5. **Περίληψη στα αγγλικά**: Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.

6. **Η τελευταία σελίδα**: Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να περιλαμβάνονται.

Α) Άρθρα σε περιοδικά:

1. Siegel-Axel Dl. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? Cell Mol Life SCI 2003; 60:144-164.

Β) Βιβλία:

2. Hudson R. Cardiovascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της IATPOTEK που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην IATROTEK (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β΄ πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

Υποβολή των εργασιών

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: **ngkounis@otenet.gr**. Οι συγγραφείς μπορούν επίσης να υποβάλλουν τα άρθρα τους σε δισκέτα ή CD στη διεύθυνση: Αράτου 7, Πλατεία Όλγας, Πάτρα 262 21.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η **Ιατρική Εταιρεία Πατρών** ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος–Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητές με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό **ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ** με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατάσταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το **1986** θέσπισε την **Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων** επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση **Μουσείου της Ιατρικής** στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το **1994** η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του **Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου** με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι **Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας** και **Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής**.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο που προέκυψε πρόσφατα είναι:

Πρόεδρος:

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος*

Αντιπρόεδρος:

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

Γενικός Γραμματέας:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Ειδικός Γραμματέας:

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός ιατρός*

Ταμίας:

Μαργαρίτα Ντόντη - Δεκαβάλα, *Ακτινολόγος*

Μέλη:

Καλιακμάνη Παντελίτσα, *Νεφρολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Κουρελέας Σωτήριος, *Χειρουργός*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός ιατρός*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χαντζηαλεξάνδρου Αντρέας, *Γενικός ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος , *Πνευμονολόγος*

Publishing production
Synedra, Ioannis Pikramenos, www.synedra.gr
2 Terpsitheas str., 26442 Patras, Greece
Tel: +30 2610 432200, Fax: +30 2610 430884
e-mail: info@synedra.gr

Περιεχόμενα/Contents

Οδηγίες στους συγγραφείς / Instructions to authors ..... 3 – 8

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης / Letter from the Editor 15

Άρθρο Σύνταξης
Editorial

Υπνική Άπνοια
Sleep Apnoea 16
Νικόλαος Κούνης, Πάτρα / Nicholas Kounis, Patras

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Objective-based, Competence-based and Outcome-based:
Three waves of health professions education. A PubMed search
Εκπαίδευση με βάση αντικειμενικούς στόχους, εκπαίδευση με βάση ικανότητες, εκπαίδευση με βάση εκβάσεις: Τρία διαδοχικά κύματα τρόπου κατάρτισης επαγγελματιών υγείας.
Μια ανασκόπηση στη βάση PubMed 19
Varvara Chalmantzi et al, Ioannina /
Βαρβάρα Χαλμαντζή και συν, Ιωάννινα

Γνωστό Άγνωστο
Known Unknown

Υφολική αφαίρεσις Μήτρας
Supravaginale Hysterektomie–SVH 26

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Η Περιοδοντική Νόσος ως Παράγοντας Κινδύνου
για Συστηματικά Νοσήματα
Periodontal Disease as a Risk Factor for Systemic Diseases 27
Νικόλαος Α. Χρυσανθακόπουλος, Παναγιώτης Α. Χρυσανθακόπουλος, Αθήνα /
Nicolaos A. Chrysanthakopoulos, Panagiotis A. Chrysanthakopoulos, Athens

Ανασκοπήσεις
Reviews

Νεφρολιθίαση και Εγκυμοσύνη
Nephrolithiasis and Pregancy 38
Ιωάννης Θανασάς, Τρίκαλα / Ioannis K. Thanasas, Trikala

Η αντιμετώπιση της Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης
Management of Peritoneal Carcinomatosis 47
Ιωάννης Σπηλιώτης, Ευγενία Χαλκιά, Πειραιάς / John Spiliotis, Eugenia Halkia, Peireus

Επιθηλιακή - Μεσεγχυματική Μετάβαση
Epithelial to mesenchymal transition 53
Κωνσταντίνα Τρίγκα και συν, Πάτρα / Konstantina Triga et al, Patras

Περιεχόμενα

Quiz / Απάντηση ..... 60 / 64

Ενδιαφέρουσα περίπτωση
Interesting Case

Τυροειδοποιημένη αποτιτάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας μιμούμενη καρδιακό όγκο στο υπερηχοκαρδιογράφημα
Caseous calcification of the mitral annulus: A tumor-like appearance on echocardiography 61
Cihan Sengul et al, Istanbul (Turkey) and Houston (Texas, USA)

Ο Θεραπευτής Ιατρός
Practicing Physician

Προς μια διαφορετική φιλοσοφία σχετικά με την πρόληψη της Καρδιαγγειακής Νόσου
Towards a different philosophy with regard to the prevention of cardiovascular disease 65
Κωνσταντίνος Καρόγιαννης, Νικόλαος Καρόγιαννης, Πάτρα / Constantinos Karogiannis, Nikolaos Karogiannis, Patras

Πολιτισμός
Civilisation

Ο Τύπος στην υπηρεσία της Ελληνικής Επανάστασης. Τα «Ελληνικά Χρονικά» 77
Ανδρονίκη Π. Χρυσάφη, Πάτρα

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης
Letter from the Editor

Νίκος Κούνης, MD, FESC, FACC

Το τεύχος αυτό που είναι και το πρώτο τεύχος του 32ου τόμου εκδίδεται ένα περίπου μήνα νωρίτερα με σκοπό να ενημερώσει τα μέλη της ΙΕΔΕ και όλους τους ενδιαφερόμενους συναδέλφους για τη μεγάλη διημερίδα που διοργανώνει η Εταιρεία τον επόμενο μήνα και συγκεκριμένα στις 20 και 21 Απριλίου 2013 με τίτλο Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες 2013: Βιοτεχνολογία στην Ιατρική - Νέοι Ορίζοντες. Τις λεπτομέρειες και το πρόγραμμα της διημερίδας θα τις βρείτε στην τελευταία σελίδα του τεύχους αυτού. Η διημερίδα θα λάβει χώρα στο ξενοδοχείο Achaia Beach. Όπως θα δείτε, όλα τα θέματα είναι πρωτότυπα και οι ομιλητές καταξιωμένοι.

Το Σάββατο 22 Απριλίου θα διεξαχθούν και οι αρχαιρεσίες για την ανανέωση του Διοικητικού Συμβουλίου της ΙΕΔΕΠ, στο χώρο της διημερίδας. Νέες υποψηφιότητες θα είναι ευπρόσδεκτες.

Με το τεύχος αυτό διευρύνουμε την Επιστημονική Επιτροπή της ΑΧΑΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ με νέους επιστήμονες συναδέλφους που πρόθυμα αποδέχθηκαν την πρότασή μας και που προέρχονται από τα νοσηλευτικά ιδρύματα της περιοχής και από τον ιδιωτικό τομέα. Τους ευχόμαστε καλή επιτυχία στο επιστημονικό τους έργο.

Στο τεύχος αυτό όπως θα διαβάσετε δημοσιεύονται όπως πάντα κλινικές μελέτες στα Ελληνικά και Αγγλικά , ανασκοπήσεις, περιγραφές περιπτώσεων στα Αγγλικά και Ελληνικά , quiz και «γνωστό άγνωστο». Το περιοδικό μας επεκτείνεται και βελτιώνεται με την συνδρομή όλων των συναδέλφων τους οποίους και ευχαριστούμε.

Σας προσκαλούμε όλους να ελθετε στις 21και 22 Απριλίου στο Achaia Beach στις Αχαικές Ιατρικές Ημέρες 2013: Βιοτεχνολογία στην Ιατρική – Νέοι Ορίζοντες για να ανταλλάξουμε ιδέες, απόψεις και επιστημονικούς προβληματισμούς

Άρθρο Σύνταξης
Editorial

Υπνική Άπνοια

Sleep Apnoea

Νικόλαος Κούνης
Καρδιολόγος, Πάτρα

Nicholas G Kounis
Cardiologist, Patras, Greece

Άπνοια είναι η διακοπή της εισπνευστικής ροής του αέρα η η διακοπή της αναπνοής για περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα. **Υπόπνοια** είναι η ελαττωμένη εισπνευστική ροή του αέρα. Η άπνοια του ύπνου είναι η κατάσταση κατά την οποία παρουσιάζονται κατά την διάρκεια του ύπνου μέχρι και 60 απνοϊκά επεισόδια. Επακόλουθα των επεισοδίων αυτών είναι ο υποαερισμός, η υποξυγοναιμία, η υπερκαπνία, η αναπνευστική οξέωση, η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και η πάρα πολύ δυνατή εισπνοή με κλεισμένη την γλωττίδα (όπως δηλαδή στη δοκιμασία Mueller). Οι ως άνω καταστάσεις προκαλούν ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα βραδυαρρυθμίες, όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικό αποκλεισμό, φλεβοκομβική παύση και μικρής διάρκειας ασυστολία από 3 μέχρι 13 δευτερόλεπτα. Κατά την αποκατάσταση όμως της αναπνοής δημιουργούνται ταχυαρυθμίες, όπως έκτακτες συστολές, διδυμίες, τριδυμίες, κολπική μαρμαρυγή ή και κοιλιακή ταχυκαρδία.

Οι άρρωστοι με υπνική άπνοια μπορεί να παρουσιάζουν ηχηρό και συχνό ροχαλητό, υπερυπνηλία την ημέρα ακόμα και στην οδήγηση, σοβαρή παχυσαρκία (αν και αυτό δεν είναι απαραίτητο), υπνοβασία, τρόμο, μυοκλωνικούς σπασμούς, κατάθλιψη και συνειδησιακές διαταραχές, νυκτερινή ενούρηση, πρωϊνή κεφαλαλγία , υπναγωγικές ψευδαισθήσεις και αρτηριακή υπέρταση.

Η άπνοια του ύπνου διακρίνεται σε :

1. **Αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ),** λόγω απόφραξης των ανώτερων αναπνευστικών οδών. Ως ΑΥΑ ορίζεται η εμφάνιση 5 η περισσοτέρων επεισοδίων άπνοιας η υπόπνοιας σε μία ώρα ύπνου με συνοδά συμπτώματα όπως υπερβολική υπνηλία κατά την ημέρα, κόπωση η νοητικές διαταραχές η και 15 η και περισσότερα επεισόδια απνοιας η υπόπνοιας ανεξάρτητα συνοδών συμπτωμάτων. Στην αποφρακτική άπνοια η διακοπή της ροής του αέρα συνδυάζεται με συνέχιση της προσπάθειας των αναπνευστικών μυών. Η αποφρακτική άπνοια είναι μία κοινή διαταραχή του ύπνου που μπορεί να προκαλείται από απόφραξη στην περιοχή του φάρυγγα από διόγκωση των αμυγδαλών ή ύπαρξη αδενοειδών εκβλαστήσεων, προς τα πίσω κίνηση της γλώσσας λόγω αδράνειας του γενειογλωσσικού μυός, σύμπτωση των τοιχωμάτων του

Αλληλογραφία:
Νικόλαος Κούνης
Καρδιολόγος
Ομότιμος καθηγητής
Ανωτάτου Τεχνολογικού και Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Πάτρας
Αράτου 7, Πλατεία Ολγας, Πάτρα 26221
Τηλ/Fax: 261027957
E-mail: ngkounis@otenet.gr

Correspondence:
Nicholas G Kounis
Cardiologist
Professor Emeritus
Patras Technological and Educational Institute
7 Aratou Street, Queen Olgas Square,
Patras 26221, Greece
Tel/Fax: +30 2610279579
E-mail: ngkounis@otenet.gr

φάρυγγα ή χαλάρωση των μυών του στόματος. Με την σημερινή αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί και η συχνότητα της ΑΥΑ και αναμένεται ότι θα αυξηθεί ακόμα περισσότερα κατά τα επόμενα χρόνια. Πληθυσμιακές έρευνες έχουν δείξει ότι 4% των ανδρών και 2% των γυναικών ηλικίας πέραν των 50 ετών υποφέρουν από συμπτωματική ΑΥΑ[1,2]. Ειδικότερα η ΑΥΑ σχετίζεται με σοβαρές και επικίνδυνες καρδιαγγειακές και νευροδιανοητικές επιπτώσεις (Πίνακας 1). Τα διαγνωστικά κριτήρια[3,4] της ΑΥΑ συνοψίζονται στον Πίνακα 2

2. **Κεντρική υπνική άπνοια**,η οποία είναι σπάνια,και οφείλεται σε βλάβη των κέντρων ελέγχου της αναπνοής που εδράζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Στην κεντρική άπνοια η διακοπή της ροής του αέρα διαμέσου των αεραγωγών συνδυάζεται με την διακοπή της προσπάθειας όλων των αναπνευστικών μυών. Η κεντρική άπνοια ονομάζεται και κατάρα της Ondine (Ondine curse)[5,6]. Στα παιδιά η κατάρα της Ondine οφείλεται συνήθως σε όγκους του εγκεφαλικού στελέχους και ονομάζεται επίσης κεντρικό σύνδρομο υποαερισμού (central hypoventilation syndrome) και νόσος του Hirchsprung (Hirchsprung disease). Στους ενήλικες η κατάρα της Ondine συνήθως οφείλεται σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε εγχείρησεις στον εγκέφαλο. Οι όγκοι του εγκεφαλικού στελέχους σπανιότατα προκαλούν κατάρα της Ondine στους ενήλικες.
3. **Μικτή άπνοια,** στην οποία η ροή του αέρα και οι κινήσεις των αναπνευστικών μυών διακόπτονται στην αρχή του επεισοδίου και μετά ακολουθεί πρώτα η επάνοδος ανεπιτυχούς αναπνευστικής προσπάθειας.

Η παράδοξη άπνοια ή ύπνος των ταχείων οφθαλμικών κινήσεων (rapid eye movement sleep, REM) είναι διαφορετική από την υπνική άπνοια και εμφανίζεται 5 περίπου φορές (κάθε 90 λεπτά) κατά την διάρκεια του φυσιολογικού επτάωρου νυκτερινού ύπνου. Κατά την διάρκεια του REM ύπνου δημιουργούνται τα διάφορα όνειρα, η αναπνοή γίνεται ακανόνιστη, δημιουργείται άπνοια, συνυπάρχουν αναστεναγμοί και ο συνολικός αερισμός μειώνεται με αποτέλεσμα μείωση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Ο REM ύπνος μπορεί να προκαλέσει, στα επιρρεπή άτομα, και κρίσεις στηθάγχης στην κατάκλιση (decubitus angina). Στη **ναρκοληψία,** που είναι αιφνίδια και ακατανίκητη υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας, σύντομης διάρκειας, ο ύπνος REM αρχίζει συνήθως σε λιγότερα από 15 λεπτά.

Για την διερεύνηση της υπνικής άπνοιας χρησιμοποιούνται πολυπαραμετρικές μέθοδοι κατά την διάρκεια του ύπνου όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα του γενειοειδούς μυός, ηλεκτροκαρδιογράφημα,μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο, καταγραφή των ήχων της τραχείας (ροχαλητού), ηλεκτρομυογραφική καταγραφή των κινήσεων των κάτω άκρων, καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας με ειδικές ελαστικές ζώνες θώρακος και κοιλίας, καταγραφή της ροής του αέρα σε μύτη και στόμα με ειδικούς αισθητήρες (θερμίστορες) που ανιχνεύουν τις μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ εισπνοής (ψυχρός αέρας δωματίου) και εκπνοής (θερμός αέρας του σώματος).

Θεραπευτικά η κεντρική άπνοια αντιμετωπίζεται με διεγερτικά της αναπνοής, νυκτερινή υποστήριξη της αναπνοής με αναπνευστήρα ή με βηματοδότηση του φρενικού νεύρου ή του διαφράγματος. Η αποφρακτική άπνοια αντιμετωπίζεται με συσκευή συνεχούς χορήγησης θετικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (continuous positive airway pressure, CPAP), οξυγονοθεραπεία και χειρουργικές επεμβάσεις προς αποκατάσταση των μυών του ανώτερου αναπνευστικού και των οστών της περιοχής.

Πίνακας 1. Καρδιαγγειακές και νευροδιανοητικές επιπτώσεις της ΑΥΑ

Καρδιαγγειακές	**Νευροδιανοητικές**
Υπέρταση	Ελαττωμένη εγρήγορση
Στεφανιαία νόσος	Ελαττωμένη εκτελεστική λειτουργία
Καρδιακή ανεπάρκεια	Βλάβη του λεπτού κινητικού συντονισμού
Καρδιακές αρρυθμίες	Κατάθλιψη
• κολπική μαρμαρυγή	
• υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	
• κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή	
• φλεβοκομβική ταχυκαρδία	
• καρδιακόί αποκλεισμοί	
Πνευμονική υπέρταση	
Εγκεφαλικά επεισόδια	

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια και ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΥΑ

Α. Υπερβολική ημερήσια υπνηλία που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλους παράγοντες

Β. Δύο η περισσότερα από τα πιο κάτω που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες
- αίσθημα πνιγμού και δύσκολης αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου
- συχνά ξυπνήματα κατά την διάρκεια του ύπνου
- κοπιώδης υπνος
- υπερβολική ημερήσια κόπωση
- ελαττωμένη προσοχή

Γ. Νυκτερινή παρακολούθηση (monitoring) δείχνει ≥ 5 αποφρακτικά αναπνευστικά επεισόδια την ώρα κατά την διάρκεια του ύπνου

Η διάγνωση της ΑΥΑ τίθεται με την παρουσία των κριτηρίων Α η Β, και του κριτηρίου Γ η με την παρουσία 15 η περισσοτέρων αποφρακτικών επεισοδίων σε μία ώρα ύπνου ανεξάρτητα άλλων συμπτωμάτων.

Ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΥΑ με βάση τον δείκτη apnea-hypopnea index (AHI). Ο δείκτης AHI υπολογίζεται με την διαίρεση του αριθμού των επεισοδίων της άπνοιας δια του αριθμού των ωρών του ύπνου.

Ηπια =AHI 5–14
Μέτρια = AHI 15–29
Βαρειά = AHI ≥30

REFERENCES

1. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. Eur J Intern Med. 2012; 23: 586-8593.
2. Strollo Jr PJ, Rogers RM. Obstr uctive sleep apnea. N Engl J Med 1996; 334: 99–104.
3. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. Mayo Clin Proc 2011; 86: 549–554.
4. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. JAMA 2003; 290: 1906–1914.
5. Anonymous. Η κατάρα της Ondine (Ondine's curse). Ach Iatr 2006; 25: 59
6. Poceta JS,Straudjord TP, Badura RJ Jr, Milstem JM. Ondine curse and neurocristopathy.Pediat Neurol 1987; 6: 370-372.

Clinical Study
Κλινική Μελέτη

Objective-based, Competence-based and Outcome-based: Three waves of health professions education. A PubMed search

Εκπαίδευση με βάση αντικειμενικούς στόχους, εκπαίδευση με βάση ικανότητες, εκπαίδευση με βάση εκβάσεις: Τρία διαδοχικά κύματα τρόπου κατάρτισης επαγγελματιών υγείας. Μια ανασκόπηση στη βάση PubMed

ABSTRACT

Varvara Chalmantzi, George Bazoukis, Ioannis DK Dimoliatis[1]

[1]Department of Hygiene & Epidemiology, University of Ioannina, School of Medicine, Ioannina, Greece

Introduction: Objective-based-education, competence-based-education and outcome-based-education appeared to be three successive waves in health professions education (HPE). Are these successive waves reflected in HPE literature? **Methods**: Pubmed was searched using the algorithm "(aims OR objective* OR competenc* OR outcome*) AND (education OR teaching OR learning)". Retrieved articles' subject was classified as "objectives", "competences", or "outcomes". Publication year was registered. Five-year moving averages were used to reveal time trends. **Results**: From 2561 retrieved articles, 1361 were found relevant, among which 400 on objectives, 636 on competences, 325 on outcomes. The first article on objectives appeared in 1946, followed by about five articles per year until 1965-66, an ascending tendency reaching its peak around 1975 (20 articles), a descending tendency until 1994, and a plateau of five articles per year until 2010. The first article on competences appeared in 1960, followed by about one article per year until 1974, five folded articles until 1990, and a spectacular increase until 2010 (65 articles per year) without declining trend. The fist article on outcomes appeared in 1969, followed by about one article per year until around 1987, and an ascending tendency until 2010 (30 articles per year) without declining trend. **Conclusions**: No three successive waves of articles on objectives, competences and outcomes in HPE literature were observed. A real wave of articles on objectives was followed by a simultaneous increase of articles on both competences and outcomes. **[Ach Iatr 2013;32:19-25]**

Key words: competences, medical education, objectives, outcomes

Correspondence: Varvara Chalmantzi
Xristidi Aristidi 2, 45221 Ioannina, Greece
Tel: +3026510 39530, +306949170337, Fax: +302651007853, E-mail: chalmantzi@gmail.com

Submitted 30–8–12, Revision accepted 5–2–13

Βαρβάρα Χαλμαντζή
Γεώργιος Μπαζούκης
Γιάνης Δ Κ Δημολιάτης

Εργαστήριο Υγιεινής & Επιδημιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιούπολη, 45110, Ιωάννινα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

***Εισαγωγή*: Εκπαίδευση βασισμένη σε αντικειμενικούς στόχους, εκπαίδευση βασισμένη σε ικανότητες, και εκπαίδευση βασισμένη σε εκβάσεις: τρία διαδοχικά κύματα καινοτομίας στον τρόπο εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας που το καθένα αντικατέστησε το προηγούμενό του. Αντανακλώνται άραγε αυτά τα τρία διαδοχικά κύματα και στη βιβλιογραφία της εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας;; *Μέθοδοι*: Έγινε συστηματική αναζήτηση των σχετικών άρθρων στη βάση βιβλιογραφικών μεταδεδομένων Pubmed με τον αλγόριθμο "(aims OR objective* OR competenc* OR outcome*) AND (education OR teaching OR learning)". Το θέμα που πραγματεύονταν το κάθε άρθρο που ανακτήθηκε ταξινομήθηκε σε μία από τις κατηγορίες: «αντικειμενικοί στόχοι», «ικανότητες», «εκβάσεις». Επίσης, καταγράφηκε το έτος δημοσίευσης. Για να αποκαλυφθούν οι διαχρονικές τάσεις, υπολογίστηκαν κινητοί μέσοι όροι πενταετίας. *Αποτελέσματα*: Από τα 2561 άρθρα που ανακτήθηκαν, τα 1361 βρέθηκαν σχετικά. Από αυτά, 400 πραγματεύονταν αντικειμενικούς στόχους, 636 ικανότητες, και 325 εκβάσεις. Το πρώτο άρθρο με θέμα τους αντικειμενικούς στόχους εμφανίστηκε το 1946, ακολουθούμενο από περί τα 5 άρθρα ανά έτος μέχρι το 1965-66, μία ανοδική τάση στη συνέχεια που κορυφώθηκε περίπου το 1975 (20 άρθρα ανά έτος), μία καθοδική τάση μέχρι το 1994 κι ένα πλατό 5 άρθρων ανά έτος μέχρι το 2010. Το πρώτο άρθρο με θέμα τις ικανότητες εμφανίστηκε το 1960, ακολουθούμενο από περίπου ένα άρθρο/έτος μέχρι το 1974, πενταπλάσια άρθρα μέχρι το 1990, και μία θεαματική αύξηση μέχρι το 2010 (65 άρθρα ανά έτος), χωρίς καθοδική τάση. Το πρώτο άρθρο με θέμα τις εκβάσεις εμφανίστηκε το 1969 ακολουθούμενο από περίπου ένα άρθρο ανά έτος μέχρι το 1987 περίπου, και μία ανοδική τάση μέχρι το 2010 (30 άρθρα ανά έτος) χωρίς καθοδική τάση. *Συμπεράσματα*: Η υπόθεση εργασίας δεν επιβεβαιώθηκε. Στη βιβλιογραφία της εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας δεν παρατηρήθηκαν τρία διαδοχικά κύματα άρθρων με θέμα αντικειμενικούς στόχους, ικανότητες, ή εκβάσεις. Αντίθετα, ένα πραγματικό κύμα άρθρων που πραγματεύονταν αντικειμενικούς στόχους, που κορυφώθηκε στα μέσα της δεκαετίας του εβδομήντα, ακολουθήθηκε από μια ταυτόχρονη αύξηση χωρίς καθοδική τάση των άρθρων που πραγματεύονταν ικανότητες και εκβάσεις. [Αχ Ιατρ 2013;32:19-25]**

Λέξεις κλειδιά: αντικειμενικοί στόχοι, ικανότητες, εκβάσεις, ιατρική εκπαίδευση

Αλληλογραφία:
Βαρβάρα Χαλμαντζή
Αριστείδη Χρηστίδη 2, 45221 Ιωάννινα
Τηλ: 26510 39530, 6949170337
Fax: 2651007853
E-mail: chalmantzi@gmail.com
Υποβλήθηκε: 30–8–12
Αναθεωρημένη εγινε δεκτή: 5–2–13

INTRODUCTION

Τα πάντα ρει (*ta panta rhei,* everything flows) is an aphorism attributed to the pre-Socratic Greek philosopher Heraclitus of Ephesus (535-475 BCE).[1,2] Medical education could not be an exception to this rule. During the last six decades the foundations of medical education, comprised of knowledge, skills and attitudes, remain stable while its orientation is being remodeled with view to meeting the societal needs. As we look at the literature from the 1970s to the present, it seems that we have come full circle with regard to our understanding of objectives, competences, and outcomes.[3]

Back to 1960 the literature moves to instructional objectives which became fashionable, but which never had the impact on education practice that it merited.[4] The use of objectives in education dates back to Ralph Tyler's seminal work in 1949 on Basic Principles of Curriculum and Instruction. Tyler's message was clear. The essential purposes of education should be translated into objectives or statements of changes in the learner, which could be readily measured. The focus should be on the learner and learner behavior. The debate about objectives ranged in 1970s and 1980s. The disadvantage of behavioral objectives use was that it became so complex to write that educators would not necessarily write them but would choose from pre-prepared examples stored in item banks. Moreover, it was claimed that by focusing on specific behavioral objectives other, and frequently significant, outcomes of the educational process were ignored.[5]

Years later the competence movement hatches as an attempt of countries to increase the competition of national workforce in global economy.[6] Competence-based curricula have been used across multiple professions, including chiropractic, social work, teacher education, pharmacology and others.[7] Interest in competence-based education and training (CBE) arose in the 1960s and 1970s as a result of various publications on competence-based organizational training and competence-based teacher training in the United States.[8] However, although teachers were concerned with CBE in the early 1970s, it was not until late that decade when health professions educators adopted the concept of CBE.[3] Some of CBE benefits are: A new focus for assessment on developmental milestones, a mechanism to promote a true continuum of medical education, a method to promote learner-centred curricula, a way to de-emphasize time-based credentialing in medicine, potential for portability of training. On the other hand the potential perils are: the threat of reductionism, promoting the lowest common denominator, logistical chaos, loss of authenticity, the tyranny of utility, the need for new educational technologies, inertia and lack of resources.[7] The process became so complex that it was almost impossible to write a simple, understandable objective or competence statement; perhaps that is why the 'outcome' term was born[3]. *"Thinking ...* [CBE] *is relatively broadly disseminated, although the actual implementation is not always very clear; one can spend days discussing what a competence is or not: you don't want to do that.[9]"*

The 1990s has seen the advocacy in the educational literature of the use of learning outcomes to define curriculum.[5] Outcome assessment has become the buzz word of the 1990s.[10] Five differences between learning outcomes and instructional objectives can be recognized: 1) Learning outcomes, if set out appropriately, are intuitive and user friendly. They can be used easily in curriculum planning, in teaching and learning and in assessment. 2) Learning outcomes are broad statements and are usually designed round a framework of 8–12 higher order outcomes. 3) The outcomes recognize the authentic interaction and integration in clinical practice of knowledge, skills and attitudes and the artificiality of separating these. 4) Learning outcomes represent what is achieved and assessed at the end of a course of study and not only the aspirations or what is intended to be achieved. 5) A design-down approach encourages ownership of the outcomes by teachers and students.[4] This move to outcome-based education (OBE), however, also attracted fierce opposition. One concern was that education should be open-ended, not constrained by outcomes. Another concern was that the inclusion and emphasis on attitudes and values in the stated outcomes was inappropriate. Mc Kernan (1993) has presented what he sees as the limitations of OBE: "To define education as a set of outcomes decided in advance of teaching and learning conflicts with the wonderful, unpredictable voyages of exploration that characterize learning through discovery and inquiry.[11]"

It seems that the three independent waves (usually expressed in the form of 'decades') of medical education were succeeding each other: namely the decade of objectives was followed by the decade of competences, which then gave its place to the decade of outcomes (Figure 1). Did health professions education (HPE) literature follow this schema? The aim of this study was to search the PubMed database for testing this hypothesis.

METHODS

Pubmed from inception to December 2010 was searched using the algorithm "(aims OR objective* OR competenc* OR outcome*) AND (education OR teaching OR learning)", limited to title only. Two investigators (VC, GB) studied the titles of retrieved articles independently from each other and classified them in five categories, namely 'Aims & Objectives', 'Competences or Competencies', 'Outcomes', 'irrelevant' and 'unclassified'. Whenever the classification of an article was not profound merely by the title, its abstract was assessed. Discussing discrepancies consensus was obtained, and category and year of publication were registered. Five-year moving averages were used to reduce yearly fluctuation and reveal core time trends.

The relevant articles that were categorized according to their subject had to fulfill specific criteria. Their subject had to be either aims/objectives or competences/ies or outcomes in medical, dental, veterinarian, pharmaceutical and nurse education in under- or postgraduate level. The articles that did not fulfill the above mentioned criteria were regarded irrelevant and were therefore rejected. The articles under the subject competences or competencies were merged into one category, 'competences', since both describe specific

abilities, no matter if they are expected (competences) or observed (competencies).[12] 'Aims & Objectives' were also merged into the common category 'Objectives'; analogously to outcomes,[13,14] objectives could be described with increasing levels of granularity; and indeed, WHO discriminates general (also called 'aims'[15]), intermediate, and specific objectives.[16] Thus, three categories were finally created: objectives, competences and outcomes.

RESULTS

Two thousand, five hundred and sixty-one articles were retrieved. Out of these, VC accepted 1511 and rejected 1050, while GB accepted 1327 and rejected 1234. They agreed at 2104 (82%) articles (1173 relevant, 925 irrelevant and 6 unclassifiable) and disagreed at 457 (18%). Discussing disagreements, VC and GB unanimously agreed to classify 376 out of the 457 articles (188 relevant, 188 irrelevant), while they could not reach an agreement for the rest 81 articles, which were therefore considered as unclassifiable. Thus, the total number of relevant articles for data extraction was 1361 (1173+188), the subject of which was either objectives (Ob-articles, n=400) or competences (C-articles, n=636) or outcomes (O-articles, n=325; Table 1). The first Ob-article appeared immediately after the Second World War in 1946 (data from Table 1, not shown in Figure 2), the first C-article in 1960 (data from Table 1, not shown in Figure 2), and the first O-article in 1969 (data from Table 1, not shown in Figure 2). After their first appearance, they continue to appear, following discrete courses (shown in Figure 2).

The Ob-articles were no more than five per year on average until mid-sixties (1965-66). Then a real wave started, with an ascending trend of about ten years, a peak in the mid seventies (1975) with 15 to 20 articles per year, and a descending trend until the mid nineties (1994), followed by a plateau of 5 articles per year. Then, a small increase with no more than ten articles per year in 2010 seems to have occurred, but it remains unknown if this is a real wave and whether its peak is in 2010 or will occur later.

The C-articles were about one per year for a decade until mid seventies (1974), i.e. during the ascending trend of the Ob-articles, five-folded for some fifteen years (1990), i.e. during the descending trend of the Ob-articles, and then started a spectacular increase reaching about 65 per year in 2010, with no descending trend. It is not clear from this dataset if this is the peak or it will occur later; since no clear turning point can be seen, the second alternative seems more possible.

The O-articles started about one decade later (1969) than the C ones almost exactly when Ob-articles peaked. They were about one per year until mid eighties (around 1987), i.e. during the descending trend of the Ob, and then started a more or less rapid increase to about 30 per year in 2010, nearly half the C-articles in the same year (the O-articles never exceeded the C ones). Again, no descending trend appeared; and the same applies with the O peak as with the C one.

DISCUSSION

The hypothesis of existing three successive waves of objectives, competences, and outcomes in the HPE literature is rather rejected than confirmed.

A possible explanation regarding the spectacular increase in competences and outcomes articles during the last years could be the increasing number of HPE educators, departments, associations, conferences, and journals worldwide: the more the HPE capacity the more the HPE articles published. Thus, standardization by the total number of HPE capacity seems to need further research.

Health developments and HPE developments

HPE does not happen at vacuum. It shadows health developments. The main development of the previous century was the biochemical shift after the DNA discovering early in the fifties, characterized by a mass invasion of Chemistry into Medicine. New objectives had to be taught and medical teachers started introducing them in HPE literature in the mid-sixties onwards. One decade later, the set of instructional objectives used to describe a course or curriculum became so extensive and detailed that it was unmanageable: the list of curricular objectives produced by the Southern Illinois University School of Medicine in 1976 took 808 pages and objectives of the Abraham Lincoln School of Medicine (1973) 459 pages.[12] Meanwhile, a weakness with regards to the concept of "objectives" was revealed; mastery of individual objectives does not necessarily mean that the doctor will be able to integrate them as to perform more complex tasks.[12] These two obstacles necessitated integrating objectives in coherent competences and converging them to a few agreeable outcomes. Input

has come into the health field from educators from inside and/or outside the field, who facilitated this process. Though pioneers had already written about competences even before Ob-articles reached their peak, when also some have started publishing on outcomes, the 'waves' of C and O grew up during nineties onwards. We have no good explanation why they did not occur successively but simultaneously, but the latter might explain why in *The Tuning Project* outcomes and competences are often used interchangeably.[13]

Consequences for HPE

After Objectives and Competences, the term Outcome was born with a view to make the curriculum designing easier and more efficient.[3] However, the implementation of an O-curriculum (outcome-based education, OBE) does not mean that the previous Ob and C achievements should be thrown out of the window. On the contrary, these underlie the creation of any O-curriculum. No O can exist without C, and no C without Ob. That's why the three waves seem to coexist rather than succeed each other. This means that the designing of a University School curriculum, which is based on the use of outcomes, is essentially using as background objectives and competences before we finally concluding to the outcomes. Outcome-based-education presupposes competences and competence-based-education presupposes objectives.

Limitations

Unidentified relevant papers such as some journals were not included in PubMed's database either in total or for some time-period; e.g. *Medical Teacher* was not registered before 1980 (except one article in 1980) and during 1980-1985. Probably, also, our algorithm did not capture all existing relevant articles. However, we believe that the general trends of Figure 2 would remain unchanged.

Misclassification may also exist, since any relevant paper the theme of which is, for example, O, is almost impossible not to refer to C and/or Ob. This may be a source of misclassification between these categories. Another reason might be the possible inconsistency between the title and the abstract; concluding to one category only from the title, one could reach a different classification after reading the abstract. The abstracts of the oldest articles were absent; so this also constitutes a cause of misclassification and non-classified articles. We think that these did not cause differential misclassification, i.e. the general trend would not change. We also believe that our decision to combine aims and objectives into one category, as explained in Methods, was correct; and the same applies for combining competences and competencies.

Time-lag is another problem that might arise from pooling together all health-related schools (medical, dental, nurse, pharmaceutical, veterinarian etc). If their educational process started in different points in time and if they proceed with different speeds, it is expected to have arrived in different phases in a specific calendar year. For example, if school A has proceeded in its OBE phase during nineties it is expected to publish its OBE production during nineties or the following years, while if school B has proceeded in its CBE phase during nineties, it is expected to publish its CBE production during the same years. Thus, within the same time-period, the 'nineties and the following years', articles with both themes, O and C, will appear. This time-lag phenomenon might explain part of the yearly fluctuation of the raw data in Table 1, and possibly blur the real trends. Further research is needed here. We also pooled together the undergraduate and postgraduate educational levels and this might constitute analogous reservations; we feel that these do not represent a major problem.

CONCLUSIONS

Objectives, competences, and outcomes in health professions education literature do not form three successive waves of articles. Instead, a wave of objectives at mid-sixties to mid-eighties occurred with a peak at mid seventies, followed by a simultaneous explosion with no clear turning point for descending until the end of 2010 of both competences and outcomes, the second being about half the first.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests

Authors' contributions: ID had the idea and designed the study. VC and GB searched Medline and classified the articles. VC and GB involved equally in all stages of this work. All authors contributed to sub-sequent drafts and are guarantors.

Acknowledgements: We would like to thank Stefanos Mantzoukas for his comments and the improvement of the final text of our article.

Table 1. The number of articles the subject of which was either 'Objectives' (Ob) or 'Competences (C) or 'Outcomes' (O) by year of publication.

YEAR	Ob	C	O	YEAR	Ob	C	O	YEAR	Ob	C	O
1946	1	-	-	1968	9	-	-	1990	7	5	4
1947	7	-	-	1969	11	1	1	1991	-	7	6
1948	1	-	-	1970	8	2	-	1992	5	7	5
1949	1	-	-	1971	13	2	-	1993	4	4	5
1950	2	-	-	1972	10	-	-	1994	3	9	5
1951	-	-	-	1973	16	-	1	1995	5	6	5
1952	2	-	-	1974	14	-	-	1996	7	10	6
1953	4	-	-	1975	12	4	1	1997	3	7	5
1954	3	-	-	1976	17	11	1	1998	4	14	14
1955	1	-	-	1977	20	2	2	1999	11	18	11
1956	1	-	-	1978	11	4	2	2000	1	20	9
1957	-	-	-	1979	4	5	1	2001	5	13	14
1958	1	-	-	1980	14	5	1	2002	5	31	16
1959	8	-	-	1981	12	3	1	2003	11	19	16
1960	1	1	-	1982	12	8	3	2004	4	40	23
1961	-	-	-	1983	3	6	1	2005	9	36	19
1962	5	-	-	1984	9	7	1	2006	9	52	24
1963	3	-	-	1985	5	4	-	2007	7	57	23
1964	2	-	-	1986	8	2	2	2008	10	67	25
1965	5	-	-	1987	5	6	-	2009	2	65	36
1966	5	-	-	1988	5	4	-	2010	10	68	35
1967	3	2	-	1989	4	2	1	**SUM**	**400**	**636**	**325**

Figure 1. Our work hypothesis: the expected three successive waves of 'the decade of objectives', 'the decade of competences' and 'the decade of outcomes' in medical education literature. The number of publications is arbitrarily anticipated.

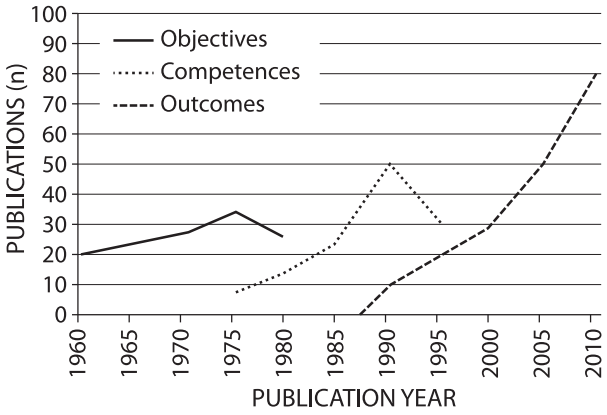
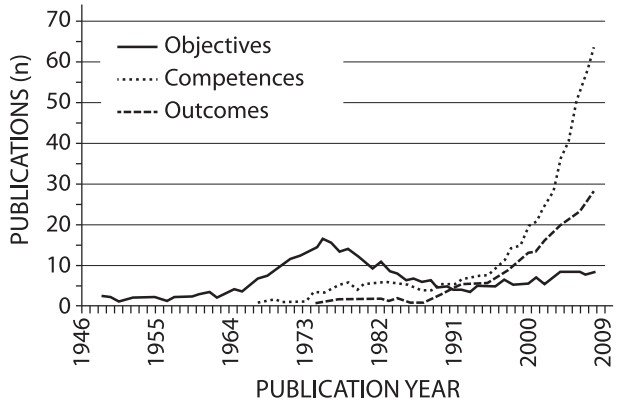


Figure 2. The number of articles the subject of which was either objectives or competences or outcomes by year of publication. Five-point moving averages of the data of Table 1.



REFERENCES

1. Wikipedia, the free encyclopedia. Heraclitus [online]. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Heraclitus. Accessed November 1, 2011.
2. Stanford encyclopedia of philosophy. Being and Becoming in Modern Physics [online]. Available at: http://plato.stanford.edu/entries/spacetime-bebecome/. Accessed May 6, 2011.
3. Rodgers AT, Tilson ER, Cross DS. Competency, objectives and outcomes. Radiol Technol 2000;71:487-490.
4. Harden RM. Learning outcomes and instructional objectives: is there a difference? Med Teach 2002;24:151-155.
5. Prideaux D. The emperor's new clothes: from objectives to outcomes. Med educ 2000;34:168-169.
6. Wai-Ching Leung. Competency based medical training: review. BMJ 2002;325:693–696.
7. Frank JR, Snell LS, Cate OT, Holmboe ES, Carraccio C, Swing SR et al. Competency-based medical education: theory to practice. Med teach 2010;32:638–645.
8. Biemans H, Nieuwenhuis L, Poell R, Mulder M, Wesselink R. Competence-based VET in the Netherlands: background and pitfalls. J Vocat Educ Train 2004;56:523-538.
9. Mulder M, Gulikers J, Biemans H.J.A. & Wesselink R. The new competence concept in higher education: error or enrichment? http://www.mmulder.nl/PDF%20files/2009%20Mulder%20et%20al%20JEIT%20The%20concept%20of%20competence%20in%20HE.pdf. Accessed April 26, 2011.
10. Harden RM, Crosby JR, Davis MH, Friedman M. AMEE Guide No. 14: Outcome-based education: Part 5-From competency to meta-competency: a model for the specification of learning outcomes. Med Teach 1999;21:546-552.
11. Harden RM, Crosby JR & Davis MH. An introduction to outcome-based education. Med Teach 1999;21:7-14
12. McConnel, Edwina ARN. Competence Vs competency. Nurs manage 2001;32:14.
13. Harden RM. Developments on outcome based education. Med Teach 2002;24:117-120.
14. Cumming AD, Ross MT (2008) The Tuning Project (medicine) - learning outcomes / competences for undergraduate medical education in Europe. Edinburgh: The University of Edinburgh. Available at: www.tuning-medicine.com <http://www.tuning-medicine.com>, page 8. Accessed April 25, 2011.
15. Davis M (2005). Aims, Objectives and Competences. University of Dundee, Centre for Medical Education, Postgraduate Certificate/ Diploma/ Masters in Medical Education, Theme: Curriculum Development CD4.
16. Guilbert J-J. Educational Handbook for Health Personnel. WHO offset publications No 35. World Health Organization, Geneva 1998, pages 1.36–1.80.

Γνωστό Άγνωστο
Known Unknown

Υφολική αφαίρεσις Μήτρας
Supravaginale Hysterektomie–SVH

Πρό 30 ετών περίπου η SVH ετέθη εις τό περιθώριον τής γυναικολογικής πρακτικής, εις παγκόσμιον κλίμακα, ως μέθοδος γυναικολογικής χειρουργικής πρακτικής. Καί τούτο, λόγω κινδύνου εμφανίσεως προκαρκινοματωδών καταστάσεων εις τό τραχηλικόν κολόβωμα κατά τήν διάρκειαν τού βίου τής γυναικός αργότερον. Κατά τήν διάρκειαν τών ετών αυτών συνίστατο η πρακτική τής κοιλιακής ολικής ή κολπικής υστερεκτομής. Η πρακτική όμως αύτη, μετά τής παρόδου τών ετών, επέφερε σοβαρά μειονεκτήματα, ως αδυναμίαν καί χαλάρωσιν τού πυελικού εδάφους, διαταραχάς τής εντερικής λειτουργίας καθώς καί τής ουροδόχου κύστεως, ως καί τής σεξουαλικής δραστηριότητος τής γυναικός. Κατόπιν όμως τής αριθμικής οπισθοχωρήσεως τών στατιστικών δεδομένων τών πασχουσών εκ τραχηλικού καρκίνου μετά τήν εκτεταμένην προληπτικήν εφαρμογήν τού PAP καί κολποσκοπήσεως η χειρουργική πρακτική ήλλαξε παντελώς. Εις περίπτωσιν καλοήθων παθήσεων τής μήτρας ενδείκνυται καί καθιερώνεται ως μέθοδος επιλογής η SVH έναντι τής ολικής υστερεκτομής. Εις περίπτωσιν εφαρμογής τής SVH ,ο κίνδυνος μίας καρκινωματώδους επεξεργασίας μελλοντικώς εις τό τραχηλικόν κολόβωμα είναι πολύ σπανία στατιστικώς. Ο κίνδυνος εμφανίσεως μετεγχειρητικώς μίας αναπειρίας κατόπιν εφαρμογής τής SVH είναι λίαν μικρός περ. 4%, αι δέ επιπλοκαί τής μεθόδου ταύτης, υπό αντιβιοτικήν κάλυψιν, λίαν σπάνιαι.

Χρ. Γ. Αναγνωστόπουλος

Seminar Frankfurt 2007
Συνέδριο Γερμανοελληνικής Εταιρείας
Γυναικολόγων (DGGG) 2012 München
Συνέδριο DGGG Κέρκυρα 2010

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Η Περιοδοντική Νόσος ως Παράγοντας Κινδύνου για Συστηματικά Νοσήματα

Periodontal Disease as a Risk Factor for Systemic Diseases

ABSTRACT

Periodontal Disease as a Risk Factor for Systemic Diseases

Nikolaos A. Chrysanthakopoulos, [1] Panagiotis A. Chrysanthakopoulos[2]

[1]Department of Maxillofacial Surgery, 401 General Military Hospital, Athens, Greece
[2]Department of Neurosurgery, 417 General Military Hospital NIMTS, Athens, Greece

Introduction: The aim of this retrospective study was to examine the occurrence of periodontal disease in patients referred to a specialist clinic and to explore possible associations between periodontal disease and common systemic diseases in this population. **Materials and Methods:** The study sample consisted of 680 individuals, 312 males and 368 females. Data were collected by means of an oral clinical examination and an interviewer administered questionnaire. Statistical analysis of questionnaire items was performed by using multiple linear regression analysis model in order to estimate possible associations between systemic disorders as independent variables and the number of remaining teeth and the relative frequency of periodontal pockets of 5 mm or more, respectively, as dependent variables. **Results:** The number of remaining teeth was significantly and negatively associated to the presence of cardiovascular diseases ($p< 0.001$), diabetes mellitus ($p< 0.001$) and smoking ($p< 0.001$), whereas the depth of periodontal pockets was significantly and positively associated to the same diseases and the presence of hypertension ($p< 0.001$) as well. **Conclusions:** According to the results the severity of periodontal disease and the number of remaining teeth was strongly significantly associated with the presence of cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension and smoking. **[Ach Iatr 2013;32:27-37]**

Key words: Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Health questionnaire, Periodontal disease, Systemic disorders

Correspondence: Nikolaos A. Chrysanthakopoulos
35, Zaimi Street, Patras 26 223, Greece
Tel/Fax: +30 2610 225288, E-mail: nikolaos_c@hotmail.com

Submitted 15–3–12, Revision accepted 17–4–12

Νικόλαος Α. Χρυσανθακόπουλος[1]
Παναγιώτης Α. Χρυσανθακόπουλος[2]
[1]401Τμήμα Γναθοχειρουργικής, Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα
[2]Νευροχειρουργική Κλινική ,417 Στρατιωτικό Νοσοκομείο «ΝΙΜΤΣ», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρουσίας περιοδοντικής νόσου σε εξωτερικούς ασθενείς που προσήλθαν σε νοσοκομειακή κλινική για εξέταση και η καταγραφή πιθανών σχέσεων μεταξύ αυτής και συστηματικών νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Μέθοδοι: Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 680 εξωτερικοί ασθενείς, 312 άνδρες και 368 γυναίκες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοστοματική κλινική εξέταση και συμπλήρωσαν ένα ειδικό ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε παραμέτρους που αφορούσαν στα ατομικά τους στοιχεία και σε ορισμένα συστηματικά νοσήματα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με την στατιστική δοκιμασία της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με σκοπό να διαπιστωθούν πιθανές σχέσεις μεταξύ των υπό εξέταση συστηματικών νοσημάτων ως ανεξάρτητων μεταβλητών και του αριθμού των υπαρχόντων δοντιών και της σχετικής συχνότητας περιοδοντικών θυλάκων 5 χιλιοστών ή βαθύτερων, αντίστοιχα, ως εξαρτημένων μεταβλητών. Αποτελέσματα: Ο αριθμός των υπαρχόντων δοντιών σχετιζόταν σημαντικά και αρνητικά με το κάπνισμα (p< 0,001), την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (p< 0.001) και καρδιαγγειακών διαταραχών (p< 0.001), ενώ το βάθος των περιοδοντικών θυλάκων σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τα ίδια νοσήματα και επιπλέον με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης (p< 0.001). Συμπεράσματα: Η σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου και ο αριθμός των υπαρχόντων δοντιών σχετίζεται σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό με την παρουσία καρδιαγγειακών διαταραχών, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και το κάπνισμα. [Αχ Ιατρ 2013;32:27-37]

Λέξεις Κλειδιά: Καρδιαγγειακές διαταραχές, Σακχαρώδης διαβήτης, Ερωτηματολόγιο Υγείας, Περιοδοντική νόσος, Συστηματικά νοσήματα

Correspondence:
Νικόλαος Α. Χρυσανθακόπουλος
Ζαίμη 35, Τ.Κ 26 223, Πάτρα
Τηλ./Fax: 0030-2610-225288
E-mail: nikolaos_c@hotmail.com
Υποβλήθηκε: 15–3–12
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 17–4–12

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τον πιθανό ρόλο της περιοδοντικής νόσου ως παράγοντα κινδύνου για συστηματικά νοσήματα και γενικότερα τις σχέσεις μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και διαφόρων συστηματικών νοσημάτων ή διαταραχών, όπως καρδιοαγγειακών διαταραχών (ΚΑΔ), σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), αναπνευστικών διαταραχών (ΑΔ), αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), ενδοκρινικών διαταραχών, οστεοπόρωσης, κ.ά.[1–5] Η εξέλιξη στους τομείς της μοριακής Βιολογίας, Μικροβιολογίας, Ανοσολογίας και Γενετικής, έχουν οδηγήσει στην διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των στοματικών και των συστηματικών νοσημάτων με περισσότερο επιστημονικά κριτήρια.[1] Ο Fowler και συν.,[6] αναφέρουν ότι η σχέση νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας με ορισμένα συστηματικά νοσήματα είναι πιθανά αμφίδρομη και ότι η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με τοπική και συστηματική ανοσολογική απάντηση.

Σημαντικές σχέσεις έχουν καταγραφεί μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΔ, κυρίως της αρτηριοσκλήρυνσης, της στεφανιαίας νόσου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου[1, 7-11] ενώ ένας αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι η μόλυνση των περιοδοντικών ιστών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ΚΑΔ.[5, 12, 13]

Η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ έχει διερευνηθεί ευρέως τις τελευταίες δεκαετίες και θεωρείται αμφίδρομη: ο ΣΔ ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση περιοδοντικής νόσου και η περιοδοντική νόσος ως πιθανός σοβαρός παράγοντας για την πρόκληση ΣΔ.[5, 14, 15] Προηγούμενες μελέτες έχουν καταγράψει μια πιθανή σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και του ΣΔ,[1–3, 7, 16] ενώ η χρόνια περιοδοντική νόσος και ο ΣΔ φαίνεται ότι αποτελούν κοινές χρόνιες καταστάσεις των ενηλίκων παγκοσμίως.[14]

Η μόλυνση των περιοδοντικών ιστών έχει επίσης θεωρηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την πρό-

κληση ΑΔ, κυρίως χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες [2,3,12,17,18], ενώ σημαντικές σχέσεις έχουν καταγραφεί μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και νοσημάτων, όπως η ΡΑ [2, 19–21], και η ΑΥ.[22, 23]

Οι μελέτες αυτού του πεδίου εμφανίζουν διαφορές στον σχεδιασμό και στις μεθόδους καταγραφής της κατάστασης των περιοδοντικών ιστών, καθώς και στις μεθόδους συλλογής πληροφοριών σχετικά με τα υπό διερεύνηση συστηματικά νοσήματα. Η κατάσταση της στοματικής υγείας εκτιμάται με τη χρήση κλινικών και ακτινογραφικών παραμέτρων και δεικτών, όπως το βάθος των ανιχνευόμενων περιοδοντικών θυλάκων (PPD), η κλινική απώλεια πρόσφυσης (CAL), ο δείκτης ανάγκης περιοδοντικής θεραπείας της κοινότητας (CPITN), η παρουσία αιμορραγίας κατά την ανίχνευση των περιοδοντικών θυλάκων (BOP), ο αριθμός των υπαρχόντων δοντιών, κ.ά. Η συλλογή πληροφοριών σχετικά με τα υπό εξέταση συστηματικά νοσήματα πραγματοποιείται από ιατρούς, ειδικά ερωτηματολόγια, ιατρικές εξετάσεις και συνδυασμούς αυτών.[20, 24]

Η ηλικία των συμμετεχόντων διαφέρει μεταξύ των διαφόρων μελετών ενώ η αύξηση της ηλικίας σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο έχει ανευρεθεί να συσχετίζεται σημαντικά με τον επιπολασμό διαφόρων συστηματικών νοσημάτων.[10, 20, 22, 23] Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρουσίας περιοδοντικής νόσου σε εξωτερικούς νοσοκομειακούς ασθενείς και η αναζήτηση πιθανών σχέσεων μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και συστηματικών νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ–ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό μελέτης

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 680 ασθενείς, 312 άνδρες και 368 γυναίκες ηλικίας 40 έως 70 ετών. Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη ήταν εξωτερικοί νοσοκομειακοί ασθενείς της Νευροχειρουργικής Κλινικής του 417 Στρατιωτικού Νοσοκομείου «Ν.Ι.Μ.Τ.Σ» Αθηνών. Το συγκεκριμένο νοσοκομείο έχει χαρακτήρα δημόσιου νοσοκομείου παρέχοντας υπηρεσίες υγείας και σε μη στρατιωτικό προσωπικό.

Οι ασθενείς του δείγματος της μελέτης υποβλήθηκαν σε ενδοστοματική κλινική εξέταση και συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο σχετικό με ορισμένα συστηματικά νοσήματα. Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ Απριλίου και Οκτωβρίου 2011.

Κριτήρια επιλογής

Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος της μελέτης συμπεριελάμβαναν ασθενείς ηλικίας 40 έως 70 ετών με έναν ελάχιστο αριθμό 20 υπαρχόντων δοντιών, καθώς μεγαλύτερος αριθμός απολεσθέντων δοντιών θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερ– ή υποεκτίμηση των δεικτών προσδιορισμού της κατάστασης υγείας των περιοδοντικών ιστών και των πιθανών σχέσεων της με τα υπό εξέταση συστηματικά νοσήματα. Επιπλέον, προκειμένου να συμπεριληφθεί στη μελέτη κάποιος ασθενής θα έπρεπε να έχει τουλάχιστον 5 δόντια με βάθος περιοδοντικού θυλάκου 5,0 χιλιοστά ή μεγαλύτερο.[25] Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν θα έπρεπε να είχε υποβληθεί σε οποιουδήποτε είδους περιοδοντική θεραπεία, όπως αποτρύγωση, ριζική απόξεση, κ.ά., τους προηγούμενους 6 μήνες ή να βρισκόταν υπό φαρμακευτική αγωγή με συστηματική αντιβίωση ή αντιφλεγμονώδη αγωγή τις προηγούμενες 6 εβδομάδες. Τα κριτήρια αυτά καθορίσθηκαν λόγω των πιθανών επιδράσεών τους στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας.

Κλινική εξέταση

Η ενδοστοματική κλινική εξέταση των ασθενών της μελέτης πραγματοποιήθηκε στη Νευροχειρουργική Κλινική του αναφερόμενου νοσοκομείου, με τη χρήση εξεταστικού κρεβατιού και φωτισμού προερχομένου από ψηφιακό φακό κατάλληλο για εξέταση της στοματικής κοιλότητας από Ωτορινολαρυγγολόγους. Η εξέταση πραγματοποιθηκε από έναν οδοντίατρο εκπαιδευμένο στην παθολογία των περιοδοντικών ιστών. Οι κλινικές μετρήσεις αφορούσαν στις εξής παραμέτρους:

— σε κάθε υπάρχον δόντι έγινε ανίχνευση του βάθους της ουλοδοντικής σχισμής ή του περιοδοντικού θυλάκου με τη χρήση οδοντικής περιοδοντικής μύλης William's PCP 12 probe (PCP 10-SE, Hu–Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA) σε έξι επιφάνειες κάθε εξεταζόμενου δοντιού (άπω–παρειακή, παρειακή, εγγύς–παρειακή, άπω–υπερώια/γλωσσική, υπερώια/γλωσσική, εγγύς–υπερώια/γλωσσική) με εξαίρεση τους τρίτους γομφίους.

— έγινε μέτρηση και καταγραφή των υπαρχόντων δοντιών, ανεξάρτητα από τον βαθμό κινητικότητας τους ενώ η παρουσία υπολειμματικών ριζών καταγράφηκε ως απολεσθέν δόντι. Η καταγραφή του βάθους των θυλάκων πραγματοποιήθηκε με στρογγυλοποίηση στο πλησιέστερο ακέραιο χιλιοστό. Για παράδειγμα, ανεύρεση θυλάκου 4,2 χιλιοστά καταγράφηκε ως 4,0

χιλιοστά, ενώ θύλακος 4,5 χιλιοστών καταγράφηκε ως 5,0 χιλιοστά.

Η σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου έχει καθορισθεί με βάση τις εξής κλινικές παραμέτρους: τον αριθμό ή το % ποσοστό μιας πάσχουσας οδοντικής επιφάνειας με ανιχνευόμενο βάθος θυλάκου 5,0 χιλιοστά ή περισσότερο και με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών.[25]

Στις περιπτώσεις όπου η αδαμαντινοοστεινική ένωση ήταν καλυμμένη με τρυγία ή με προσθετική αποκατάσταση ή κατεστραμμένη από τερηδόνα ή απώλεια λόγω αποτριβής ή διάβρωσης, η θέση της εκτιμήθηκε με βάση αυτή των παρακείμενων δοντιών.

Ερωτηματολόγιο

Αφού ολοκληρώθηκε η ενδοστοματική κλινική εξέταση οι ασθενείς συμπλήρωσαν ένα ειδικό ερωτηματολόγιο στο οποίο συμπεριλαμβάνονταν παράμετροι, όπως η ηλικία, το φύλο, η καπνιστική κατάσταση (καπνιστές/μη καπνιστές) και πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό ιστορικό με αναφορά στην φαρμακευτική αγωγή και ορισμένα χρόνια συστηματικά νοσήματα, όπως ΚΑΔ, ΣΔ, ΑΔ, ΑΥ και ΡΑ.

Η πιθανή επίδραση του κοινωνικο–οικονομικού επιπέδου στις εξεταζόμενες μεταβλητές δεν συμπεριελήφθηκε στο ερωτηματολόγιο λόγω της υπάρχουσας οικονομικής κατάστασης η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στη συλλογή εσφαλμένων πληροφοριών ή και στην άρνηση απάντησης και επιπλέον διότι η παράμετρος αυτή αποτελεί σημαντικό συγχυτικό παράγοντα. Ο Ylostalo και συν.[26] αναφέρουν ότι η επίδραση του κοινωνικο-οινομικού επιπέδου ως συγχυτικού παράγοντα είναι υπεύθυνη για τη θετική σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και συστηματικών νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά.

Στις περιπτώσεις όπου οι συμμετέχοντες δεν μπορούσαν να θυμηθούν λεπτομέρειες από το ιατρικό τους ιστορικό που αφορούσαν στις εξεταζόμενες παραμέτρους, οι επιπρόσθετες πληροφορίες συμπληρώθηκαν από τον ατομικό ιατρικό τους φάκελο.

Αναπαραγωγιμότητα

Ένα τυχαίο δείγμα 165 ασθενών (10%) επανεξετάσθηκε κλινικά από τον ίδιο οδοντίατρο με σκοπό να καταγραφεί η διακύμανση μεταξύ των εξεταστών (intra–examiner variance). Μετά τον καθορισμό των κωδικών των επανεξεταζόμενων ασθενών δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της 1ης και 2ης κλινικής εκτίμησης *(0.94)*.

Δεοντολογικοί παράγοντες

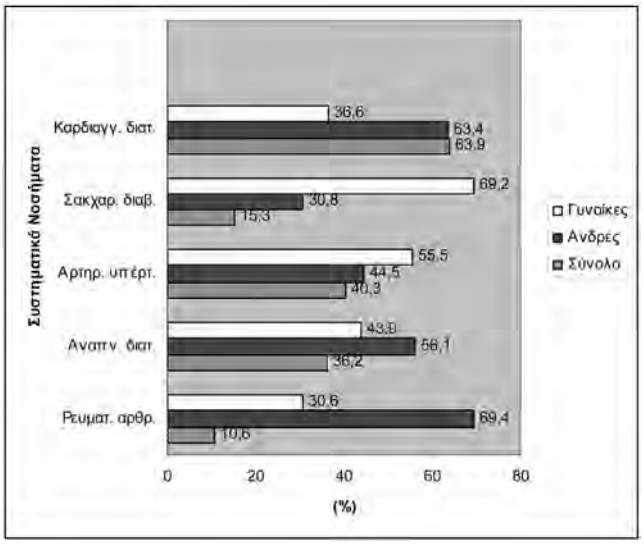
Η παρούσα αναδρομική μελέτη στηρίχθηκε σε κλινική εξέταση εξωτερικών ασθενών και στη χρήση ερωτηματολογίου. Η διεξαγωγή μελετών που στηρίζονται σε ερωτηματολόγια δεν απαιτεί την έγκριση ή συγκατάθεση από φορείς όπως το Υπουργείο Υγείας ή Εθνικής Άμυνας, κ.ά. Η διενέργεια πειραματικών, κλινικών και Εθνικών Μελετών στις οποίες απαιτείται η συνεργασία πολλών και διαφορετικών φορέων απαιτεί την έγκριση, συγκατάθεση και σύνταξη–τήρηση ερευνητικού πρωτόκολλου στο οποίο αναφέρονται ηθικές-δεοντολογικές αρχές (*ethical consideration*).

Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη ενημερώθηκαν για το σκοπό και την σημα σία εκτέλεσής της και συμπεριελήφθησαν σε αυτή μετά την συγκατάθεσή *τους*.

Στατιστική ανάλυση

Για κάθε ασθενή υπολογίστηκαν η μέση τιμή του βάθους των περιοδοντικών θυλάκων, όπου αυτοί ανευρέθηκαν, στις έξι επιφάνειες κάθε δοντιού και η μέση τιμή του αριθμού των υπαρχόντων δοντιών. Στην ανάλυση, τα αναφερόμενα συστηματικά νοσήματα κωδικοποιήθηκαν ως διχοτόμες μεταβλητές. Πριν την εφαρμογή της κύριας μεθόδου επιβάλλεται να γίνει έλεγχος κανονικότητας κάθε μιας των εξαρτημένων μεταβλητών με τις ανεξάρτητες με την εφαρμογή του μοντέλου Kolmogorov-Smirnov και Shapiro–Wilk. Τα αποτελέσματα ήταν αντίστοιχα για τους περιοδοντικούς θυλάκους 0.188 και 0.212 και για τον αριθμό των υπαρχόντων δοντιών 0.092 και 0.132, τιμές μεγαλύτερες από 0.05, συνεπώς εκπληρώνεται η βασική προυπόθεση για την εφαρμογή του μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Η στατιστική μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τη καταγραφή πιθανών σχέσεων μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών, δηλαδή του βάθους των περιοδοντικών θυλάκων και των υπαρχόντων δοντιών και των ανεξάρτητων μεταβλητών με την εφαρμογή του πρώτου στατιστικού μοντέλου (enter method) με εξαίρεση των ανεξάρτητων μεταβλητών που εμφάνισαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 5% ($p<0.05$). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που μετά την εφαρμογή του πρώτου μοντέλου ήταν στατιστικά σημαντικές συμπεριελήφθη σαν στην εφαρμογή του μοντέλου της βηματικής πα-



Εικόνα 1. Συχνότητα συστηματικών νοσημάτων σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο.

λινδρόμησης (stepwise method) όπου εκτιμήθηκαν οι μεταβλητές που σχετίζονταν σημαντικά με τις εξαρτημένες με ταβλητές συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων ηλικία, φύλο και κάπνισμα. Επιπρόσθετα υπολογίστηκαν οι μερικές συσχετίσεις μεταξύ των υπό εξέταση παραμέτρων και των εξαρτημένων μεταβλητών με τη χρήση της ηλικίας, του φύλου και του καπνίσματος ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS ver.17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τιμή p μικρότερη του 5% ($p<0.05$) καθορίστηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 59.4 έτη. 70,9% αυτών δήλωσαν καπνιστές και 29,1% μη καπνιστές. Η σχετική συχνότητα των ανδρών καπνιστών ήταν 80,8%, ενώ 62,5% των γυναικών δήλωσαν καπνίστριες. Η πρόσκληση για συμμετοχή στην παρούσα μελέτη απευθύνθηκε σε 816 εξωτερικούς νοσοκομειακούς ασθενείς από τους οποίους 83 δήλωσαν μη μόνιμοι κάτοικοι Αθηνών οι οποίοι δεν συμπεριελήφθησαν στο υπό δημιουργία πληθυσμιακό δείγμα της μελέτης. Συνεπώς επιλέχθηκαν 733 ασθενείς από τους οποίους 40 δεν εκπλήρωναν τα τα κριτήρια επιλογής λόγω συνδυασμού καταστάσεων όπως νωδότητα, έλλειψη μεγάλου αριθμού δοντιών και κυρίως προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών χημειοθερα πευτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επίσης 13 ασθενείς αρνήθηκαν ευγενικά τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Συνολικά στο δείγμα συμπεριελήφθησαν και εξετάσθηκαν 680 ασθενείς, (ποσοστό συμμετοχής 92,8%) όλοι κάτοικοι Νομού Αττικής και όμορων περιοχών. Κωδικοί επανεξέτασης δόθηκαν σε 432 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν από την συγκεκριμένη κλινική εκ των οποίων 165 επανεξετάσθηκαν για τον καθορισμό του συντελεστή αναπαραγωγιμότητας. Στην εικόνα 1 απεικονίζονται τα αναφερόμενα από τους συμμετέχοντες συστηματικά νοσήματα. Τα συχνότερα αναφερόμενα συστηματικά νοσήματα ήταν η παρουσία ΚΑΔ (63,9%), ΑΥ (40,3%) και ΑΔ (36,2%). Η παρουσία ΚΑΔ (63,4%), ΑΔ (56,1%) και ΡΑ (69,4%) ήταν συχνότερη στους άνδρες ενώ στις γυναίκες συχνότερη ήταν η παρουσία ΣΔ (69,2%) και ΑΥ (55,5%). Η μέση τιμή των υπαρχόντων δοντιών και η μέση σχετική συχνότητα των οδοντικών επιφανειών με βάθος περιοδοντικών θυλάκων ≥ 5,0 χιλιοστά παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η παρουσία ΚΑΔ, ΣΔ, ΑΥ και ΑΔ σχετιζόταν σημαντικά με ελαττωμένο αριθμό υπαρχόντων δοντιών και με αυξημένη συχνότητα βαθέων περιοδοντικών θυλάκων όταν θεωρηθούν ως συμμεταβλητές η ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα (Πίνακας 2). Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κατά ζεύγη συσχετίσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών. Σημαντική σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ αύξησης της ηλικίας και όλων των αναφερόμενων από τους ασθενείς της μελέτης συστηματικών νοσημάτων, ενώ σημαντικές σχέσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του φύλου και όλων των συστηματικών νοσημάτων εκτός της ΑΥ.

Τα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεθόδου της βηματικής παλινδρόμησης, με εξαρτημένες μεταβλητές τον αριθμό των υπαρχόντων δοντιών και τη σχετική συχνότητα περιοδοντικών θυλάκων βάθους ≥ 5 χιλιοστών, έδειξαν ότι η παρουσία ΚΑΔ, ΣΔ και καπνίσματος σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών, ενώ η παρουσία των ίδιων μεταβλητών και της ΑΥ σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με βαθείς περιοδοντικούς θυλάκους, μετά την προσαρμογή του μοντέλου για την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα (Πίνακας 4).

Στους άνδρες, μετά διαστρωμάτωση του δείγματος της μελέτης, η παρουσία ΣΔ σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών, ενώ η ίδια νόσος και η παρουσία ΑΥ σχετιζόταν σημαντικά και

Πίνακας 1. Συχνότητα συστηματικών νοσημάτων σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Π/Α n	% υπαρχόντων δοντιών μέση τιμή (SD)	% περιοδοντικών θυλάκων ≥ 5.0 χιλιοστά μέση τιμή (SD)
Καρδιαγγειακές διαταραχές	+434	23,4 (3,11)	28,1 (16,8)
	-246	25,7 (2,85)	24,8 (16,2)
Σακχαρώδης Διαβήτης	+104	23,9 (4,11)	26,8 (16,6)
	-576	25,1 (3,55)	26,5 (16,1)
Αρτηριακή Υπέρταση	+274	24,8 (3,47)	25,7 (15,8)
	-406	25,2 (3,81)	24,9 (15,2)
Αναπνευστικές διαταραχές	+246	24,6 (3,21)	27,7 (16,6)
	-434	25,5 (3,11)	27,2 (16,1)
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	+72	24,5 (3,87)	28,2 (16,9)
	-608	24,9 (3,96)	24,8 (15,4)

Πίνακας 2. Μερικές συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και του αριθμού υπαρχόντων δοντιών και του ποσοστού (%) περιοδοντικών θυ λάκων ≥ 5,0 χιλιοστά με τη χρήση του μοντέλου πολλαπλής παλινδρόμησης συμπεριλαμβάνοντας την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα ως ανεξάρτητες μεταβλητές

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Αριθμός υπαρχόντων δοντιών μερική συσχέτιση	p	(%) περιοδοντικών θυλάκων ≥ 5,0 χιλιοστά μερική συσχέτιση	p
Καρδιαγγειακές διαταραχές	-0,291*	0,000	0,377*	0,000
Σακχαρώδης Διαβήτης	-0,475*	0,000	0,459*	0,000
Αρτηριακή Υπέρταση	-0,278*	0,000	0,395*	0,000
Αναπνευστικές διαταραχές	-0,138*	0,011	0,169*	0.002
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	0,099	0.070	-0.078	0.152

θετικά με βαθείς περιοδοντικούς θυλάκους. Στις γυναίκες, η παρουσία ΚΑΔ, ΣΔ και καπνίσματος σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών και την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων. Επιπρόσθετα, στις γυναίκες η παρουσία ΡΑ σχετιζόταν σημαντικά και αρνητικά με την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων (Πίνακας 5).

Μετά την διαστρωμάτωση του δείγματος της μελέτης με βάση το κάπνισμα, στους καπνιστές η παρουσία ΚΑΔ, ΣΔ και ΑΥ σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών και την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων. Επίσης, η παρουσία ΑΔ σχετιζόταν με την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων ενώ το φύλο σχετιζόταν αρνητικά (Πίνακας 6). Στους μη καπνιστές, το φύλο και η παρουσία ΣΔ σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών και την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων, ενώ η παρουσία ΑΔ αναπνευστικών διαταραχών σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των υπαρχόντων δοντιών και αρνητικά με την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων (Πίνακας 5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εμφανίζει ορισμένους περιορισμούς οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπ' όψη πριν επιχειρηθεί οποιαδήποτε προσπάθεια συγκριτικής αξιολόγησης με άλλες παρόμοιες μελέτες. Πρώτον, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ήταν κάτοικοι της πόλης των Αθηνών με διαφορετικό εκπαιδευτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, που σε πολλές περιπτώσεις εμφανιζόταν να είναι χαμηλό. Είναι γνωστό ότι άτομα με

Πίνακας 3. Κατά ζεύγη συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών

	Φύλο	Κάπνισμα	ΚΑΔ	ΣΔ	ΑΥ	ΑΔ	ΡΑ
Ηλικία	0,008 (0,144)	0,143 (0,040)	0,583 (0,000)	0,352 (0,000)	0,422 (0,000)	0,248 (0,000)	0,183 (0,033)
Φύλο	1	0,465 (0,000)	0,462 (0,000)	-0,129 (0,017)	-0,022 (0,681)	0,154 (0,004)	0,163 (0,003)
Κάπνισμα	-	1	0,234 (0,000)	0,052 (0,340)	0,191 (0,000)	0,106 (0,051)	0,150 (0,006)
ΚΑΔ	-	-	1	0,208 (0,000)	0,320 (0,000)	0,274 (0,000)	-0,072 (0,183)
ΣΔ	-	-	-	-1	0,334 (0,000)	0,190 (0,000)	-0,040 (0,462)
ΑΥ	-	-	-	-	1	0,155 (0,004)	0,029 (0,593)
ΑΔ	-	-	-	-	-	-1	0,258 (0,000)
ΡΑ	-	-	-	-	-	-	1

(ΚΑΔ: Καρδιαγγειακές διαταραχές, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΑΔ: Αναπνευστικές διαταραχές, ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)

Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μεθόδου βηματικής παλινδρόμησης (stepwise)

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Συντελεστής (Β)		Τυπικό Σφάλμα		*p*	
	Υπαρ.* δοντ.	Βαθ.περ.** θυλάκου	Υπαρ. δοντ.	Βαθ.περ. θυλάκου	Υπαρ. δοντ.	Βαθ.περ. θυλάκου
Κάπνισμα	-1,196	0,785	0,220	0,103	0,000	0,000
Καρδιαγγειακές διατ.	-0,873	0,433	0,187	0,090	0,000	0,000
Σακχαρώδης Διαβήτης	-2,051	0,857	0,244	0,119	0,000	0,000
Αρτηριακή Υπέρταση	–	0,422	–	0,091	–	0,000
Σταθερά	25,722	3,887	0,205	0,096	0,000	0,000

* R2:0,329, ** R2:0,453

υψηλότερο εκπαιδευτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο προτιμούν τα ιδιωτικά νοσοκομεία για την παροχή ιατρικής περίθαλψης. Δεύτερον, στις μελέτες παρατήρησης όπως η παρούσα, η αξιοπιστία δεν είναι τόσο υψηλή καθώς η παρουσία συστηματικών σφαλμάτων στην επιλογή δείγματος, σφαλμάτων ανάκλησης, σφαλμάτων του ερευνητή καθώς και τυχαίων σφαλμάτων και συγχυτικών παραγόντων είναι πιθανότατα υψηλότερη. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βασίζονταν σε πληροφορίες προερχόμενες από τους συμμετέχοντες σχετικά με το ιατρικό τους ιστορικό. Συνεπώς, οι απαντήσεις των ερωτηματολογίων είναι δυνατόν να μην είναι απόλυτα ακριβείς. Οι συμμετέχοντες δηλαδή, θα μπορούσαν να υπερεκτιμήσουν ή υποεκτιμήσουν τα ιατρικά τους προβλήματα, ή να μην απαντήσουν σε κάποια από αυτά. Παρά το γεγονός ότι το πρόβλημα αυτό της συλλογής των στοιχείων θα μπορούσε να επιλυθεί με την διασταύρωση στοιχείων από τον ιατρικό φάκελο κάθε ασθενή, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε περιορισμούς σχετικά με την εγκυρότητα τους κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη το ύψος του φατνιακού οστού ή άλλες κλινικές παράμετροι όπως η κλινική απώλεια πρόσφυσης δεν χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες για την εκτίμηση της κατάστασης υγείας των περιοδοντικών ιστών. Τέτοιοι δεί-

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της μεθόδου βηματικής παλινδρόμησης (stepwise) μετά διαστρωμάτωση με βάση το φύλο και το κάπνισμα.

Ανεξάρτητη μεταβλητή		Συντελεστής (Β)		Τυπικό Σφάλμα		*p*	
		Υπαρ.* δοντ.	Βαθ.περ.** θυλάκου	Υπαρ. δοντ.	Βαθ.περ. θυλάκου	Υπαρ. δοντ.	Βαθ. περ. θυλάκου
Άνδρες	Σακχαρώδης Διαβήτης	-2,861	0,963	0,415	0,213	0,000	0,000
	Αρτηριακή Υπέρταση	–	0,511	–	0,133	–	0,000
	Σταθερά	23,736	4,997	0,133	0,080	0,000	0,000
	$*R^2$: 0.236, $**R^2$: 0.453						
Γυναίκες	Κάπνισμα	-1,108	0,979	0,240	0,105	0,000	0,000
	Καρδιαγγειακές διατ.	-1,172	0,919	0,267	0,116	0,000	0,000
	Σακχαρώδης Διαβήτης	-1,481	0,576	0,336	0,146	0,000	0,000
	Ρευματοειδής Αρθρ.	–	-0,430	–	0,215	–	0,047
	Σταθερά	*25,778*	*3,820*	*0,210*	*0,091*	*0,000*	*0.000*
	$*R^2$: 0.375, $**R^2$: 0.597						
Καπνιστές	Φύλο	–	-0,278	–	0,115	–	0,017
	Καρδιαγγειακές διατ.	-1,067	0,667	0,231	0,126	0,000	0,000
	Σακχαρώδης Διαβήτης	-1,896	0,550	0,225	0,137	0,000	0,000
	Αρτηριακή Υπέρταση	-0,724	0,639	0,225	0,105	0,001	0,000
	Αναπνευστικές διατ.	–	0,261	–	0,102	–	0,011
	Σταθερά	25,106	4,457	0,194	0,096	0,000	0,000
	$*R^2$:0.338, $**R^2$: 0.427						
Μη–Καπνιστές	Φύλο	2,546	1,375	0,262	0,109	0,000	0,000
	Σακχαρώδης Διαβήτης	-2,590	1,910	0,446	0,186	0,000	0,000
	Αναπνευστικές διατ.	665	-0,280	0,265	0,111	0,014	0,013
	Σταθερά	25,257	4,105	0,162	0,067	0,000	0,000

κτες εμφανίζουν μεγαλύτερη αξιοπιστία.

Συμπερασματικά, το δείγμα της παρούσας μελέτης δεν επιλέχθηκε τυχαία από έναν φυσιολογικό πληθυσμό αλλά από εξωτερικούς νοσοκομειακούς ασθενείς συγκεκριμένης κλινικής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι περισσότερες από τις εξεταζόμενες μεταβλητές συσχετίζονταν σημαντικά μεταξύ τους. Προκειμένου να ελεγχθούν αυτές οι συσχετίσεις καθώς και οι συγχυτικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και του καπνίσματος εφαρμόσθηκε η μέθοδος του μοντέλου της βηματικής παλινδρόμησης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε η διαστρωμάτωση του δείγματος με βάση το φύλο και το κάπνισμα ώστε να διερευνηθούν οι πιθανές επιδράσεις αυτών των παραμέτρων στα εξεταζόμενα συστηματικά νοσήματα.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της περιοδοντικής νόσου, όπως καθορίστηκε με βάση τον αριθμό των υπαρχόντων δοντιών και την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές εμφάνιζαν μεγαλύτερο αριθμό απολεσθέντων δοντιών και μεγαλύτερη συχνότητα βαθέων περιοδοντικών θυλάκων. Ως περιοδοντική νόσος ορίζεται η χρόνια φλεγμονή των ούλων και των ιστών του περιοδοντίου (φατνιακό οστό, οστείνη, ίνες περιρρίζιου) που στηρίζουν και συγκρατούν το δόντι οδηγώντας στην καταστροφή τους και στην απώλεια του δοντιού, ενώ περιοδοντικός θύλακος είναι η παθολογική βάθυνση (≥3,0 χιλιοστά) της ουλοδοντικής σχισμής.[27]

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει το κάπνισμα ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου της περιοδοντικής νόσου[28–30] και άλλων συστηματικών νοσημάτων όπως

των ΚΑΔ[30, 31] και της ΧΑΠ.[20, 32]. Επιπλέον, επειδή το κάπνισμα είναι πολύ διαδεδομένο αποτελεί έναν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα στη σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΔ και της ΧΑΠ. Ακόμη και μετά την προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου για το κάπνισμα, το ιστορικό του καπνίσματος ως υπολειμματικός συγχυτικός παράγοντας έχει μεγάλη σημασία κυρίως στις περιπτώσεις όπου οι σχέσεις της περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΔ και ΧΑΠ είναι μη σημαντικές.

Οι ΚΑΔ αποτελούν μια ομάδα διαταραχών που περιλαμβάνουν τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, στεφανιαία νόσο, αρτηριοσκλήρυνση, μυοκαρδίτιδες, βαλβιδοπάθειες και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.[33] Προηγούμενες μελέτες έχουν καταγράψει σημαντική σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΔ[1, 5, 7–13], ευρήματα συμβατά με αυτά της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, αναφορές άλλων μελετών σχετικά με την αναφερθείσα συσχέτιση είναι αντικρουόμενες και δεν έχουν καταγράψει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ περιοδοντικής νόσου και των ΚΑΔ.[34, 35] Επιπλέον, όλες οι μελέτες σχετικά με την διερεύνηση της επίδρασης της περιοδοντικής νόσου στην πρόκληση ΚΑΔ είναι ασαφείς και τα περισσότερα στοιχεία αυτών στηρίζονται σε επιδημιολογικές αναφορές.[35] Επίσης, οι Beck και Offenbacher[36] αναφέρουν ότι απαιτούνται περισσότερες και εκτεταμένες μελέτες πριν γίνει αποδεκτή η περιοδοντική μόλυνση ως αληθής παράγοντας κινδύνου στην αιτιολογία των ΚΑΔ.

Συστηματικά νοσήματα όπως ο ΣΔ και η ΑΥ ήταν σημαντικά και θετικά σχετιζόμενα με την παρουσία βαθέων περιοδοντικών θυλάκων, ενώ η παρουσία ΣΔ σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με τον αριθμό των απολεσθέντων δοντιών, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Οι παρατηρήσεις αυτές θα μπορούσαν να υποδηλώσουν ότι τα ανωτέρω νοσήματα συσχετίζονται με την περιοδοντική νόσο. Παρόμοια, σημαντικές σχετίσεις έχουν αναφερθεί μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και του ΣΔ[1–3, 7, 14, 16] και της ΑΥ.[22, 23] Αν και με βάση προηγούμενες μελέτες η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΣΔ θεωρήθηκε ως αμφίδρομη,[5, 14, 15] ο Holmstrup και συν.[7] υποστηρίζει ότι περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη για να διευκρινισθούν οι πιθανές παθογενετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο νοσημάτων.

Στην παρούσα όσο και σε προηγούμενες μελέτες καταγράφηκαν σχέσεις μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της ΑΥ, όπως αναφέρθηκε. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ΑΥ συνυπάρχει με διάφορα συστηματικά νοσήματα, όπως ο ΣΔ και οι ΚΑΔ και είναι παρακινδυνευμένο να θεωρηθεί ως ανεξαρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση περιοδοντικής νόσου. Ο Tsioufis και συν. [37] αναφέρουν ότι αν και η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ περιοδοντικής νόσου και ΑΥ, κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές και έρευνες παρέμβασης απαιτούνται ώστε να καθορισθούν οι πιθανές επιπτώσεις της περιοδοντικής νόσου στην ρύθμιση της πίεσης του αίματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν καταγράφηκαν συσχετίσεις μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και νοσημάτων όπως οι ΑΔ και η ΡΑ. Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη σημαντικής σχέσης μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και ΑΔ, κυρίως της ΧΑΠ,[2, 3, 11, 17, 18] ενώ η περιοδοντική νόσος έχει θεωρηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απόδειξη η οποία να υποστηρίζει σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και ΧΑΠ.[38, 39]

Η ΡΑ είναι αυτοάνοσο νόσημα που επηρεάζει διάφορα όργανα και συστήματα και χαρακτηρίζεται από την καταστροφή του συνδετικού ιστού και των οστών. Οι ομοιότητες στα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της περιοδοντικής νόσου και της ΡΑ οδήγησαν στην υπόθεση περί αμφίδρομης σχέσης μεταξύ των δύο αυτών νοσημάτων.[19] Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων,[2, 19–21] εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη λόγω πιθανώς των αναφερθέντων περιορισμών. Ο Holmstrup[7] υποστηρίζει ότι αν και η παθογένεση και πορεία της ΡΑ έχουν συσχετισθεί με την περιοδοντική νόσο περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη για να διευκρινισθούν πιθανές παθογενετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο νοσημάτων.

Υπάρχουν διάφορες πιθανές ερμηνείες για την παρουσία σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ απώλειας δοντιών και συστηματικών νοσημάτων. Ενας σημαντικός λόγος για την εξαγωγή δοντιών στις ηλικιακές ομάδες άνω των 40 ετών είναι η οδοντική τερηδόνα και η περιοδοντική νόσος σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη. [40] Άλλοι παράγοντες είναι συνήθως σχετιζόμενοι με την συμπεριφορά των ατόμων και αφορούν σε παραγοντες του τρόπου ζωής, στη συχνότητα επίσκεψης στον οδοντίατρο, στη μοιρολατρική άποψη ατόμων μεγάλης ηλικίας ότι είναι αναπόφευκτη η απώλεια των δοντιών με πάροδο της ηλικίας. Η περιοδοντική νόσος έχει συσχε-

τισθεί σημαντικά με χαμηλά επίπεδα φυσικής κατάστασης και επιβαρυμένη κατάσταση υγείας, καταστάσεις που δείχνουν ότι η περιοδοντική νόσος μπορεί να συσχετισθεί με κακή γενική υγεία.[41] Επίσης αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από κάθε αιτία έχει ανευρεθεί σε άτομα με περιοδοντική νόσο.[10]

Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός των ΚΑΔ και του ΣΔ μεγαλύτερος από αυτόν προηγούμενων μελετών.[24, 27] Στις ίδιες μελέτες μικρότερος ήταν ο επιπολασμός των υπόλοιπων συστηματικών νοσημάτων σε σχέση με την παρούσα. Ωστόσο, η σύγκριση του επιπολασμού των εξεταζόμενων συστηματικών νοσημάτων σε προηγούμενες μελέτες είναι δυνατόν να είναι εσφαλμένη λόγω παραγόντων όπως διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και μέθοδοι συλλογής στοιχείων, διαφορετικό εκπαιδευτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, πολιτισμικές διαφορές, διαφορετικός τρόπος ζωής, κ.ά.

Είναι, τέλος, σημαντικό να διευκρινισθεί ότι ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της παρουσίας συστηματικών νοσημάτων και όχι η διερεύνηση και καταγραφή του επιπολασμού της περιοδοντικής νόσου σε ασθενείς με συστηματικά νοσήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία ότι η περιοδοντική νόσος και η σοβαρότητα αυτής σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την παρουσία καρδιαγγειακών διαταραχών, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και το κάπνισμα.

REFERENCES

1. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. Publ Health 2008;122:417–433
2. Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic health: current status. Aust Dent J 2009; 54 Suppl 1:S62–69
3. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. "Does periodontal therapy reduce the the risk for systemic diseases?". Dent Clin North Am 2010; 54:163–181
4. Manjunath BC, Praveen K, Chandrashekar BR, Rani RM, Bhalla A. Periodontal infections: a risk factor for various systemic diseases. Natl Med J India 2011;24: 214–219
5. Jepsen S, Kebschull M, Deschner J. Relationship between periodontitis and systemic diseases. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2011;54: 1089–1096
6. Fowler EB, Breault LG, Cuenin MF. Periodontal disease and its association with systemic disease. Mil Med 2001; 166:85–89
7. Holmstrup P, Poulsen AH, Andersen L, Skuldbψl T, Fiehn NE. Oral infections and systemic diseases. Dent Clin North Am 2003;47:575–598
8. Dumitrescu AL. Influence of periodontal disease on cardiovascular diseases. Rom J Intern Med 2005;43:9–21
9. Oe Y, Soejima H, Nakayama H, Fukunaga T, Sugamura K, Kawano H, Sugiyama S, Matsuo K, Shinohara M, Izumi Y, Ogawa H. Significant association between score of periodontal disease and coronary artery disease. Heart Vessel 2009;24:103–107
10. Xu F, Lu B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all– cause mortality: NHANES III follow– up study. Atherosclerosis 2011;218:536–42.
11. Ouyang X, Xiao W, Chu Y, Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. Periodontology 2000 2011;56:227–257
12. Bokhari SA, Khan AA. The relationship of periodontal disease to cardiovascular diseases–review of literature. J Pak Med Assoc 2006; 56:177–181
13. Dave S,Van Dyke T. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. Oral Dis 2008;14:95–101
14. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiological perspective. Ann Periodontol 2001;6:99–112
15. Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. Compend Contin Educ Dent 2004;25:179–184, 186–178,190;quiz 192
16. Taiyeb–Ali TB, Raman RP, Vaithilingam RD. Relationship between periodontal disease and diabetes mellitus: an Asian perspective. Periodontol 2000 2011;56:258–268
17. Deo V, Bhongade ML, Ansari S, Chavan RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. Indian J Dent Res 2009;

20:466–470

18. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu, FB, Wang C. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Periodontol 2009; 36:750–755
19. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 2005;32:412–416
20. Pinho Noronha M, Ribeiro Oliveira RD, Novaes Jr AB, Voltarelli JC. Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non–Surgical Periodontal Treatment Braz Dent J 2009;20:355–364
21. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital–based case–control study. Rheumatol Int 2012; [Epub ahead of print]
22. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of Periodontal Disease and Number of Remaining Teeth Are Related to the Prevalence of Myocardial Infarction and Hypertension in a Study Based on 4,254 Subjects. J Periodontol July 2006; 7:1173–1178
23. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR Jr, Rundek T, Boden–Albala B, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). J Hypertens 2010;28:1413–1421
24. Dumitrescu AL. Occurrence of self–reported systemic medical conditions in patients with periodontal disease. Rom J Intern Med 2006;44:35–48
25. Lagervall M, Jansson L, Bergstrom J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. J Clin Periodontol 2003;30:293–299).
26. Ylostalo PV, Jarvelin MR, Laitinen J, Knuuttila ML. Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular diseases or indicators of elevated health risks. J Clin Periodontol 2006;33:92–101
27. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. Periodontol 2000 2004; 34(1):9–21
28. Heitz–Mayfield LJ. Disease progression: identification of high–risk groups and individuals for periodontitis. J Clin Periodontol 2005;32:196–209
29. Bergström J. Periodontitis and smoking:an evidence–based appraisal. J Evid Based Dent Pract 2006;6:33–41
30. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. Periodontol 2000 2007;44:113–126
31. Burns DM. Epidemiology of smoking–induced cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2003;46:11–29
32. Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. Europ Respir Rev 2009;18:213–221
33. Beck JD, Elter JR, Heiss G,Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima–media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1816–1822
34. Teng YTA, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal health and systemic disorders. J Can Dent Assoc 2002; 68:188–192
35. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, Moss K, Elter J Offenbacher S. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. Circulat 2005;112:19–24
36. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis:epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 2005;76:2089–2100
37. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: The concept of dental hypertension. Atheroscler Online publication date: 1–May–2011.
38. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. J Periodontol 2006;77:1465–1482
39. Gomes–Filho IS, Santos CM, Cruz SS, Passos JS, Cerqueira EM, Costa MC, et al. Periodontitis and nosocomial lower respiratory tract infection: preliminary findings. J Clin Periodontol 2009;36:380–387
40. Chrysanthakopoulos N. Reasons for extraction of permanent teeth in Greece: a five–year follow–up study. Int Dent J 2011;61:19-24
41. Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, Oppermann RV. Association between periodontal diseases and systemic diseases. Braz Oral Res 2008;22:32–43

Ανασκόπηση
Review

Νεφρολιθίαση και Εγκυμοσύνη
Nephrolithiasis and Pregancy

ABSTRACT

Nephrolithiasis and Pregancy

Ioannis K. Thanasas

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala, Thessaly, Greece

The diagnosis of kidney stones during pregnancy is usually not easy. The clinical manifestations of the disease that mimic the physiological discomfort of pregnancy and diagnostic dilemmas relating to the safe use of imaging equipment may delay the timely and correct diagnosis. Early recognition of symptoms and risk factors associated with the disease and the correct application of modern technology allow early diagnosis and immediate implementation of appropriate treatment. This will ensure better health for the mother and the best perinatal outcome. In this review we present the pathogenesis, diagnosis, prognosis, and the basic therapeutic principles of this association. **[Ach Iatr 2013;32:38-46]**

Key words: Imaging modalities, nephrolithiasis, pregancy

Correspondence: CIoannis Thanassas,
Synoikismos Agias Triadas 3, 42100 Trikala, Thessaly, Greece,
Tel.: +302431029103 / +306944766469, E–Mail: thanasasg@hotmail.com

Submitted 4–2–13, Accepted 25–2–13

Ιωάννης Κ. Θανασάς

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος δεν εμφανίζεται συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αποτέλεσμα να σχετίζεται σπάνια με προβλήματα της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση της νεφρολιθίασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης και τα διαγνωστικά διλλήματα που αφορούν στην ασφάλεια της χρήσης του απεικονιστικού ελέγχου είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Παρόλα αυτά όμως, η πρώιμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της νεφρολιθίασης κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών. [Αχ Ιατρ 2013;32:38-46]

Λέξεις κλειδιά: Απεικονιστικές μέθοδοι, εγκυμοσύνη, νεφρολιθίαση.

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Κ. Θανασάς
Επιμελητής Β΄ Μαιευτικής & Γυναικολογίας
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3
42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103/6944766469
E–Mail: thanasasg@hotmail.com
Υποβλήθηκε: 4–2–13
Έγινε δεκτή: 25–2–13

Γενικότερα είναι γνωστό, ότι κατά την εγκυμοσύνη επισυμβαίνουν φυσιολογικές βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές τόσο σε συστηματικό, όσο και σε τοπικό επίπεδο. Η φυσιολογική προσαρμογή στην κύηση περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα μεταβολών που αφορούν κυρίως στο κυκλοφοριακό, ορμονικό και ανοσοβιολογικό σύστημα που στοχεύουν από τη μια πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κυήματος και από την άλλη, στην αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού. Η γνώση των φυσιολογικών μεταβολών κατά την εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη για την κατανόηση των νοσηρών καταστάσεων που μπορεί να συμβούν σε αυτήν.

Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της νεφρολιθίασης κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, προκειμένου να διασφαλισθεί η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο δυνατό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από μορφολογικές διαταραχές του νεφρού και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος καθώς και από μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και της ομοιόστασης ύδατος και ηλεκτρολυτών, οι κυριότερες από τις οποίες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1). Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλούνται οι μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές του ουροποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της παθολογικής, αλλά και της φυσιολογικής κύησης δεν έχουν απόλυτα διευκρινισθεί.

Μορφολογικές μεταβολές του ουροποιητικού συστήματος

Οι παρατηρούμενες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σημαντικές μορφολογικές μεταβολές του ουροποιητικού συστήματος εκδηλώνονται από το πρώτο τρίμηνο. Συνήθως οφείλονται σε ορμονικούς και μηχανικούς παράγοντες, αλλά επίσης και στη δράση των προσταγλανδινών. Οι αλλαγές αυτές αφορούν κυρίως στη νεφρική πύελο, στους κάλυκες και στους ουρητήρες (αύξηση του μεγέθους των νεφρών και διάταση του αποχετευτικού συστήματος), η διάταση των οποίων μερικές φορές είναι τόσο εκσεσημασμένη, ώστε δίδεται η εντύπωση ότι έχει σχέση με σοβαρή αποφρακτική νεφροπάθεια, ενώ στην πραγματικότητα πρόκειται για την αποκαλούμενη φυσιολογική υδρονέφρωση της κύησης.[1,2]

Λειτουργικές μεταβολές του ουροποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζονται ση-

μαντικές αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, οι οποίες είναι κυρίως αποτέλεσμα των μεταβολών που αφορούν στην καρδιακή λειτουργία, στον όγκο του πλάσματος, στην αντίσταση των αγγείων και στην αρτηριακή πίεση. Οι αλλαγές αυτές αφορούν κυρίως στην αιματική ροή, στον όγκο της σπειραματικής διήθησης, στη λειτουργία των ουροφόρων σωληναρίων και στην οξεοβασική ισορροπία. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του καρδιακού όγκου παλμού, η μείωση των αντιστάσεων των νεφρικών αγγείων, η πτώση της αρτηριακής πίεσης και η πτώση της τιμής του αιματοκρίτη που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικά εξελισσόμενης εγκυμοσύνης έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της αιματικής ροής στο αγγειώδες σπείραμα των νεφρώνων η οποία συνεπάγεται την αύξηση του κατά λεπτόν όγκου της σπειραματικής διήθησης. Η κατά 50% αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου από τα ουροφόρα σωληνάρια.

Η απόλυτη αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει σαν αποτέλεσμα την κατακράτηση του ιόντος. Η κατακράτηση νατρίου συνοδεύεται από μια ακόμη μεγαλύτερη κατακράτηση ύδατος, με αποτέλεσμα η φυσιολογική τιμή του νατρίου του ορού να είναι χαμηλότερη και η ωσμωτική πίεση του ορού να βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τις φυσιολογικές τιμές προ της εγκυμοσύνης. Επίσης, η γλυκοζουρία της κύησης που παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό μη δαιβητικών εγκύων αποδίδεται κατά πρώτο λόγο στην αύξηση της σπειραματικής διήθησης που προσφέρουν στα ουροφόρα σωληνάρια οι υπερβολικές για την επαναρροφητική τους ικανότητα ποσότητες γλυκόζης. Τέλος, η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης που φυσιολογικά παρατηρείται στις έγκυες παρά την αύξηση του όγκου παλμού, όπως προαναφέρθηκε, είναι πιθανόν να οφείλεται σε αγγειοδιαστολή, η αιτιοπαθογένεια της οποίας παρόλο που μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί είναι δυνατόν να αποδοθεί σε αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων ορμονών, της προγεστερόνης και των προσταγλανδινών.[3,4,5]

ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η νεφρολιθίαση είναι παθολογική κατάσταση, το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η παρουσία λίθων στο ανώτερο ή κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Αν και η νεφρολιθίαση είναι σπάνια κατά την εγκυμοσύνη, ο κωλικός του νεφρού αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες κοιλιακού άλγους μη μαιευτικής αιτιολογίας που απαιτεί εισαγωγή των εγκύων στο νοσοκομείο. Γενικά, παρόλο που στην εγκυμοσύνη δημιουργούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις για τον σχηματισμό λίθων, εκτιμάται ότι η επίπτωση της νεφρολιθίασης στις έγκυες είναι παρόμοια με αυτή των μη εγκύων γυναικών της ίδιας ηλικίας. Υπολογίζεται ότι αφορά περίπου σε 1 προς 244 έως 1 προς 2000 εγκυμοσύνες.[6]

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ακριβής αιτιοπαθογεννετικός μηχανισμός της νεφρολιθίασης μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. Η στάση των ούρων ως αποτέλεσμα της διάτασης της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού που παρατηρείται στην φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τον σχηματισμό λίθων.[7] Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως ήδη προαναφέρθηκε, παρατηρείται σημαντικού βαθμού αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Αυτές οι μεταβολές αυξάνουν το διηθούμενο φορτίο του νατρίου, του ασβεστίου και του ουρικού οξέος στους νεφρούς. Με εξαίρεση την απέκκριση του νατρίου στα ούρα η οποία δεν μεταβάλλεται, η απέκκριση στα ούρα του ουρικού οξέος και του ασβεστίου αυξάνεται σε διπλάσια ποσότητα συγκριτικά με αυτή των μη εγκύων γυναικών.[8,9] Επίσης, τα επίπεδα της 1.25 διυδροξυ – D_3 στο πλάσμα αυξάνονται με αποτέλεσμα να σημειώνεται αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το λεπτό έντερο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να απορροφάται μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου από αυτή που είναι απαραίτητη για τις ανάγκες του εμβρύου, και ως εκ τούτου η σωληναριακή του επαναρρόφηση στους νεφρούς να μειώνεται σε σημαντικό βαθμό.

Η υπερασβεστιουρία συνοδεύεται με την ταυτόχρονη αύξηση της απέκκρισης των νιτρικών και του μαγνησίου (αποκαλούμενοι και ως ανασταλτές της λιθίασης) με αποτέλεσμα την αναστολή δημιουργίας λίθων ασβεστίου. Η απέκκριση όξινων γλυκοπρωτεινών αναστέλλει τον σχηματισμό λίθων από οξαλικά, ενώ η ήπιου βαθμού αλκαλοποίηση των ούρων που προκύπτει από την αναπνευστική αλκάλωση της εγκυμοσύνης αποτρέπει τη δημιουργία ουρικών λίθων. Τέλος, σε εγκυμοσύνες που συνοδεύονται από επιμέ-

νουσες ουρολοιμώξεις από μικρόβια, και ιδιαίτερα όταν υπάρχει συνοδός συγγενής ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος σχηματίζονται λίθοι φωσφορικού μαγνησίου.[10]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νεφρολιθίασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης και επιπλέον τα διαγνωστικά διλλήματα που αφορούν στην ασφάλεια της χρήσης του απεικονιστικού ελέγχου είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν ουσιωδώς από εκείνες που παρατηρούνται στις μη έγκυες ασθενείς, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Στην πλειονότητα των ασθενών (80% – 90%) τα συμπτώματα εμφανίζονται στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.[11] Ο πόνος στην αντίστοιχη οσφυϊκή χώρα αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα (85% – 100% των περιπτώσεων) και συνήθως συνοδεύεται από ναυτία, εμέτους, μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία και κυστικά ερεθιστικά ενοχλήματα.[12] Μικροσκοπική αιματουρία παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (75% – 100%) και μακροσκοπική αιματουρία στο 15% – 30% περίπου των ασθενών.[6] Σε αρκετές περιπτώσεις η κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι διαφορετική. Είναι δυνατόν να εκδηλωθεί με διάχυτο κοιλιακό άλγος το οποίο χρήζει άμεσης διαγνωστικής διερεύνησης και διαφορικής διάγνωσης από παθολογικές καταστάσεις γυναικολογικής – μαιευτικής ή άλλης προέλευσης οι οποίες μπορούν να συνυπάρχουν με την εγκυμοσύνη. Τα εντονότερα συμπτώματα στα οποία επιπλέον προστίθενται ο υψηλός πυρετός με ρίγος και η πυουρία χαρακτηρίζουν τις περιπτώσεις εκείνες των ασθενών με λιθιασική αποφρακτική νόσο οι οποίες επιπλέκονται με ουρολοίμωξη ή πυελονεφρίτιδα.[13]

Παρόλα αυτά όμως, ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες που η νόσος εκδηλώνεται με την τυπική της μορφή και χωρίς επιπλοκές, η διάγνωση της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, διότι αρκετές φορές είναι αδύνατον να τεθεί με ασφαλή διαγνωστική εξέταση. Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων, όπως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3) είναι καθοριστικός.[14] Το υπερηχογράφημα αποτελεί την ασφαλέστερη διαγνωστική μέθοδο και την πρώτη επιλογή στην διαγνωστική διερεύνηση των εγκύων με απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού.[15] Το υπερηχογράφημα θέτει τη διάγνωση στο 40% περίπου των περιπτώσεων με λιθίαση του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.[16] Σοβαρό μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η δυσκολία στη διαφοροδιάγνωση της φυσιολογικής υδρονέφρωσης της κύησης από την απόφραξη του ουρητήρα με λίθο. Με σκοπό την ορθή εκτίμηση της αιτιολογίας της υδρονέφρωσης, μερικοί συγγραφείς προτείνουν την υπερηχογραφική μέτρηση της διαμέτρου της νεφρικής πυέλου. Με βάση τα ευρήματα των μελετών τους αναφέρεται ότι η πιθανότητα για λιθίαση του ουρητήρα είναι αυξημένη, όταν η προσθιοπίσθια διάμετρος της νεφρικής πυέλου είναι μεγαλύτερη από 18 χιλιοστά στην δεξιά πλευρά και μεγαλύτερη από 15 χιλιοστά στην αριστερή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, και επίσης, όταν στη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης η προσθιοπίσθια διάμετρος της νεφρικής πυέλου είναι μεγαλύτερη από 27 χιλιοστά στον δεξιό και μεγαλύτερη από 18 χιλιοστά στον αριστερό νεφρό.[17,18] Άλλοι ερευνητές στην προσπάθεια τους για την διαγνωστική διερεύνηση της νόσου προτείνουν την υπερηχογραφική Doppler απεικόνιση του σημείου που διασταυρώνεται ο ουρητήρας με τα λαγόνια αγγεία, καθόσον η ανεύρεση διατεταμένου ουρητήρα πιο κάτω από το σημείο αυτό αποτελεί παθογνωμονικό εύρημα περιφερικής ουρητηρικής απόφραξης.[19] Επίσης, η Doppler υπερηχογραφία μπορεί να βοηθήσει στη μέτρηση του ενδονεφρικού δείκτη αντίστασης των νεφρικών αγγείων, ο οποίος συνήθως παραμένει μικρότερος του 0.7 σε ασυμπτωματικές έγκυες, ακόμη και αν το αποχετευτικό σύστημα του νεφρού είναι διατεταμένο.[20] Το διακολπικό επίσης υπερηχογράφημα μπορεί να αναδείξει την παρουσία λίθου στο περιφερικό τμήμα του ουρητήρα.[21]

Από τις υπόλοιπες απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι η μαγνητική τομογραφία, αν και δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη και έχει υψηλό κόστος, μπορεί ωστόσο να έχει σπουδαία εφαρμογή στη διαγνωστική διερεύνηση της απόφραξης της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού στην εγκυμοσύνη, καθόσον δεν χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία ή ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Η μαγνητική ουρογραφία μπορεί να διαχωρίσει τη φυσιολογική διάταση του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος από την παθολογική ουρητηρουδρονέφρωση της κύησης και να προσδιορίσει επίσης τον τύπο της

απόφραξης (ενδοαυλική ή εξωαυλική απόφραξη).[22,23] Η μαγνητική ουρογραφία είναι πιο ακριβής από το υπερηχογράφημα και παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια από την ενδοφλέβια πυελογραφία.[24] Η ενδοφλέβια πυελογραφία καθώς και η αξονική τομογραφία ελικοειδούς σάρωσης αποτελούν γρήγορες και ακριβείς διαγνωστικές εξετάσεις με περιορισμένη όμως εφαρμογή στην εγκυμοσύνη, λόγω της ιονίζουσας ακτινοβολίας που απαιτεί η εκτέλεσή τους. Η χρήση των διαγνωστικών αυτών μεθόδων περιορίζεται σε ελάχιστες περιπτώσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από σοβαρή λοίμωξη του νεφρού, όπως είναι ο πυόνεφρος, το περινεφρικό απόστημα ή το παρανεφρικό απόστημα.[25,26]

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της νεφρολιθίασης κατά την εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και η χειρουργική αντιμετώπιση για τις περιπτώσεις εκείνες που η συντηρητική θεραπεία δεν επαρκεί, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4). Γενικά, η θεραπεία της συμπτωματικής νεφρολιθίασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι κυρίως συντηρητική. Η ενυδάτωση της εγκύου και η χορήγηση αναλγητικών, αντιφλεγμονωδών, αντιεμετικών και αντιβιοτικών φαρμάκων στην πλειονότητα των περιπτώσεων επιτυγχάνει ύφεση των συμπτωμάτων. Η πεθιδίνη και η μορφίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του πόνου, καθόσον δεν έχουν συσχετισθεί με προβλήματα στο έμβρυο.[27] Αντίθετα, η χορήγηση κωδείνης θα πρέπει να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου.[8] Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα, όμως αυξάνουν τον κίνδυνο ελάττωσης του αμνιακού υγρού και κυρίως τον κίνδυνο εμφάνισης εμβρυικής πνευμονικής υπέρτασης και πρόωρης σύγκλεισης του βοταλείου πόρου, ειδικότερα στις περιπτώσεις εκείνες που η χορήγησή τους αφορά μετά την 32η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.[16] Από τα αντιεμετικά, η διμενυδρινάτη (Vomex A) θεωρείται το πιο ασφαλές στην εγκυμοσύνη αντιεμετικό φάρμακο με καλά αποτελέσματα. Οι φαινοθιαζίδες (προμεθαζίνη, προχλωροπεραζίνη, τριμεθοβενζαμίδη), αν και παλιότερα είχαν ενοχοποιηθεί για πιθανή σχέση τους με την πρόκληση συγγενούς εξαρθρήματος του ισχίου σήμερα έχουν επανέλθει στη θεραπευτική φαρέτρα. Η μετοκλοπραμίδη (Primperan) με αντιντοπαμινεργική δράση, αν και διέρχεται από τον πλακούντα θεωρείται ασφαλής και χρησιμοποιείται ευρέως με καλά αποτελέσματα. Αντίθετα, η χορήγηση της οντανσετρόνης (Zofron) παρά το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη, και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο.[28,29] Η χρήση των αντιβιοτικών επιβάλλεται στις περιπτώσεις εκείνες που συνοδεύονται από νεφρική λοίμωξη. Από τα αντιβιοτικά, οι κεφαλοσπορίνες, οι πενικιλίνες και οι μακρολίδες εκτιμάται σήμερα ότι δεν έχουν καμία βλαπτική επίδραση στο έμβρυο.[30,31]

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης καλό είναι να αποφεύγεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω των επιπλοκών από το έμβρυο που είναι δυνατόν να συνοδεύουν αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις. Ένδειξη άμεσης χειρουργικής επέμβασης αποτελεί η έλλειψη αποτελεσματικότητας της συντηρητικής θεραπείας καθώς και η επιμένουσα απόφραξη ή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Για τις περιπτώσεις εκείνες που η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται απαραίτητη η επιλογή της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης οριοθετείται μεταξύ της τοποθέτησης ουρητηρικού καθετήρα, της διαδερμικής νεφροστομίας και της εκτέλεσης ουρητηροσκόπησης.[32,33] Η τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα (stent) και η διαδερμική νεφροστομία για την πρόληψη των επιπλοκών της ουρολιθίασης στην εγκυμοσύνη περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Meares το 1978.[34] Οι αυτοσυγκρατούμενοι ουρητηρικοί καθετήρες μπορούν να τοποθετηθούν με τοπική αναισθησία υπό υπερηχογραφικό έλεγχο, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία και ο θεωρητικός κίνδυνος από τη χρήση της γενικής αναισθησίας. Το βασικό μειονέκτημά τους συνίσταται στην εναπόθεση λιθιασικών συντριμμάτων με αποτέλεσμα την απόφραξή τους η οποία απαιτεί τη συχνή αλλαγή τους.[35,36] Η τοποθέτηση διαδερμικής νεφροστομίας υπερτερεί έναντι του ουρητηρικού καθετήρα παρέχοντας την άμεση παροχέτευση του πάσχοντος νεφρού, τη δυνατότητα λήψης ούρων για καλλιέργεια, καθώς και τη δυνατότητα μελλοντικής απομάκρυνσης του λίθου διαδερμικά.[37,38] Η ουρητηροσκόπηση επίσης έχει χρησιμοποιηθεί για την διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της λιθιασικής νόσου στην εγκυμοσύνη. Εκτός από το ότι η εκτέλεση

της ουρητηροσκοπικής λιθοτριψίας απαιτεί γενική αναισθησία, εγκυμονεί δυνητικά τον κίνδυνο πρόκλησης διάτρησης του ουρητήρα και σηψαιμία.[39,40,41] Η εξωσωματική λιθοτριψία αντενδείκνυται απόλυτα κατά την εγκυμοσύνη λόγω των πιθανών επικίνδυνων επιδράσεων που μπορεί να έχουν τα κρουστικά κύματα στο έμβρυο.[42,43] Τέλος, η ανοικτή χειρουργική επέμβαση παραμένει μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση της λιθιασικής νόσου των εγκύων σε περίπτωση αποτυχίας των ενδοουρολογικών χειρισμών καθώς και για την αντιμετώπιση συμπτωματικών ασθενών που βρίσκονται σε σηπτική κατάσταση.[44]

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση για την έγκυο με νεφρολιθίαση συνήθως είναι καλή. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα συμπτώματα υποχωρούν άμεσα. Εκτιμάται ότι το 64% – 84% περίπου των λίθων αποβάλλονται αυτόματα μετά από την εφαρμογή της ενδεικνυόμενης συντηρητικής θεραπείας.[45] Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η νεφρολιθίαση στην εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επιπλακεί με αυτόματη περινεφρική αιμορραγία και το σχηματισμό αιματώματος.[46]

Ο πιο σπουδαίος παράγοντας κινδύνου που συναντάμε τόσο στη διαγνωστική, όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση της νόσου, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 5) είναι η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία.[47] Η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία είναι δυνατόν να συσχετισθεί με τερατογένεση, με διαπλαστικές ανωμαλίες, με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, με διανοητική καθυστέρηση, ενδομήτριο θάνατο καθώς και με την πιθανότητα αυξημένης επίπτωσης καρκίνου στην παιδική ηλικία.[48] Παρόμοια, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων παρατηρείται αυξημένος σε έγκυες που πάσχουν από συμπτωματική λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος.[49,50] Τέλος, εκτιμάται ότι η λιθιασική νόσος του ουροποιητικού συστήματος αυξάνει τον κίνδυνο για την εκδήλωση υπέρτασης στην εγκυμοσύνη, σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, αυτόματων αποβολών, καθώς και τον κίνδυνο αυξημένου ποσοστού καισαρικών τομών.[51]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλο που η εγκυμοσύνη προϋποθέτει στη δημιουργία λίθων, η επίπτωση της νεφρολιθίασης στις έγκυες δεν διαφέρει από αυτή των μη εγκύων γυναικών. Κύριο μέλημα του σύγχρονου μαιευτήρα – γυναικολόγου πρέπει να αποτελεί η σωστή ενημέρωσή του σχετικά με τον τρόπο που η πάθηση μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη, ή αντίθετα να επηρεασθεί από αυτή, αλλά και η ενεργός συμμετοχή του στη διαγνωστική διερεύνηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η διάγνωση της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, διότι αρκετές φορές είναι αδύνατον να τεθεί με ασφάλεια. Το υπερηχογράφημα αποτελεί την ασφαλέστερη διαγνωστική μέθοδο και την πρώτη επιλογή στην διαγνωστική διερεύνηση των εγκύων με απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού. Η θεραπεία της συμπτωματικής νεφρολιθίασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι κυρίως συντηρητική. Η χειρουργική επέμβαση έχει ένδειξη σε κάθε περίπτωση έλλειψης αποτελεσματικότητας της συντηρητικής θεραπείας, καθώς και σε περιπτώσεις επιμένουσας ουρητηρικής απόφραξης ή σοβαρής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος.

Πίνακας 1.
Οι κυριότερες φυσιολογικές μεταβολές του ουροποιητικού συστήματος κατά την κύηση

αύξηση του μεγέθους των νεφρών
διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος
διάταση των ουρητήρων
αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης
αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου
ελάττωση της ωσμωτικής πίεσης
γλυκοζουρία της κύησης
ελάττωση της αρτηριακής πίεσης

Πίνακας 2.
Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη

άλγος νεφρικής χώρας
διάχυτο κοιλιακό άλγος
μικροσκοπική αιματουρία
μακροσκοπική αιματουρία
κυστικά ενοχλήματα
ναυτία
έμετοι
πυρετός
ρίγος
πυουρία

Πίνακας 3.
Σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη

υπερηχογράφημα
Doppler υπερηχογραφία
διακολπικό υπερηχογράφημα
μαγνητική τομογραφία
αξονική τομογραφία
ενδοφλέβια πυελογραφία

Πίνακας 4.
Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ενυδάτωση
αναλγητικά
μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
αντιεμετικά
αντιβιοτικά
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ουρητηρικός καθετήρας
διαδερμική νεφροστομία
ουρητηροσκοπική λιθοτριψία
εξωσωματική λιθοτριψία
ανοικτή χειρουργική επέμβαση

Πίνακας 5.
Οι κυριότερες επιπλοκές της νεφρολιθίασης στην εγκυμοσύνη

περινεφρικό αιμάτωμα της εγκύου
τερατογένεση
διαπλαστικές ανωμαλίες του εμβρύου
ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου
διανοητική καθυστέρηση
ενδομήτριος θάνατος
καρκίνος στην παιδική ηλικία
πρόωρος τοκετός
πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων
υπερτασική νόσος της κύησης
σακχαρώδης διαβήτης της εγκυμοσύνης
αυτόματες αποβολές
αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών

REFERENCES

1. Lindheimer MD, Katz AJ. The kidney and hypertension in pregnancy. In: Brenner BM, Rector FC Jr (eds): The kidney, Ed 4. WB Saunders Co, Philadelphia 1990.
2. Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis of physiological hydronephrosis? Urology 2009; 74: 757 – 761.
3. Σαλαμαλέκης ΕΕ. Νοσήματα του ουροποιητικού συστήματος. Στο: Σαλαμαλέκης ΕΕ. Κυήσεις υψηλού κινδύνου, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης 1995: 225 – 229.
4. Koos BJ, Moore PJ. Η φυσιολογία των συστημάτων της μητέρας κατά την κύηση. Στο: Μαμόπουλος ΜΑ, Ρούσσος ΔΧ. Σύγχρονη Διάγνωση και Θεραπεία στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη, Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώκης 2005: 177 – 186.
5. Wayment RO. Pregnancy and Urolithiasis. Pathophysiology. Emedicine article. Updated: Mar 5, 2012 http://www.emedicine.medscape.com/article/455830-overview
6. Srirangam SJ, Hickerton B, Van Cleynenbreugel B. Management of urinary calculi in pregnancy: a review. J Endourol 2008; 22: 867 – 875.
7. Ross AE, Handa S, Lingeman JE, Mattaga ER. Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. Urol Res 2008; 36: 99.
8. Maikranz P, Lindheimer MD, Coe F. Nephrolithiasis in pregnancy. Bailieres Clin Obstet Gynecol 1994; 8: 375 – 386.
9. Smith CL, Kristensen C, Davis M, Abraham PA. An evaluation of the physicochemical for renal stone disease during pregnancy. Clin Nephrol 2001; 55: 205 – 211.
10. Αντωνίου Σ, Σκρεπέτης Κ. Η πρακτική αντιμετώπιση των ουρολογικών προβλημάτων στην κύηση και στον τοκετό. Αθήνα Εκδόσεις Καυκάς, 2002: 51 – 59.
11. Burgess KL, Gettman MT, Rangel LJ, Krambeck AE. Diagnosis of urolithiasis and rate of spontaneous passage during pregnancy. J Urol Dec 2001; 186: 2280 – 2284.
12. Pais VM Jr, Payton AL, LaGrange CA. Urolithiasis in pregnancy. Urol Clin North Am 2007; 34: 43–52.
13. Θανασάς ΙΚ, Μπουρσιάνης Θ, Σταυροπούλου Β, Κεσκερίδης Π. Οξεία σκωληκοειδίτιδα και εγκυμοσύνη.

Αχαϊκή Ιατρική 2009, 28: 140 – 146.

14. Mandeville JA, Gnessin E, Lingeman JE. Imaging evaluation in the patient with renal stones disease. Semin Nephrol 2011; 31: 254 – 258.

15. McAleer SJ, Loughin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. Curr Opin Urol 2004; 14: 123 – 127.

16. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. Obstet Gynecol 2000; 96: 753.

17. Nguyen Tan Lung R, Ciranu – Vigneron N, Robbe A, Blondeau MA, Bercau G, Barrier J. Value of the echography of the maternal kidney during pregnancy. Ann Urol (Paris) 1986; 20: 381 – 383.

18. Farmakides G, Schulman H, Schneider E. Surveillance of the pregnant hypertensive patient. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 387 – 394.

19. MacNeily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, Ajzen SA, Cooperberg PL. Sonographic visualization of the ureter in pregnancy. J Urol 1991; 146: 298 – 301.

20. Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: Role of renal resistive index. Urology 2000; 55: 344–347.

21. Laing FC, Benson CB, DiSalvo DN, Brown DL, Frates MC, Laoughlin KR. Distal ureteral calculi: detection with vaginal US. Radiology 1994; 192: 545 – 548.

22. Spencer JA, Tomlinson AJ, Weston MJ, Lloyd SN. Early report: Comparision of breath-hold MR excretory urography, Doppler ultrasound and isotope renography in evaluation of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. Clin Radiol 2000; 55: 446 – 453.

23. Spencer JA, Chahal R, Kelly A, Taylor K, Eardley I, Lloyd SN. Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: Magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. J Urol 2004; 171: 256 – 260.

24. Roy C, Saussine C, Jahn C, Le Bras Y, Steichen G, Delepaul B, Campos M, Chambron J, Jacqnin D. Fast imaging MR assessment of ureterohydrone phrosis during pregnancy. Magn Reson Imaging 1995; 13: 767 – 772.

25. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol 2005; 15: 1234 – 1240.

26. Loughlin KR. Urologic radiology during pregnancy. Urol Clin North Am 2007; 34: 23 – 26.

27. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998, pp 672 – 674, 746 – 748.

28. Sheehan P. Hyperemesis gravidarum – assessment and management. Aust Fam Physician 2007; 36: 698 – 701.

29. Θανασάς ΙΚ, Κεσκεριδης Π, Καλινδέρης Μ, Ευαγγέλου Μ. Χολοστατικά νοσήματα της κύησης. Εφηβική Γυναικολογία – Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση 2009, 21: 165 – 171.

30. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Urol Clin North Am 2007; 34: 35 – 42.

31. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. Ann Emerg Med 2007; 50: 552 – 563.

32. Semins MJ, Matlaga BR. Management of stone disease in pregnancy. Curr Opin Urol 2010; 20: 174 – 177.

33. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and Meta – analysis. J Urol 2009; 181: 139 – 143.

34. Meares EM. Urologic surgery during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1978; 21: 907 – 920.

35. Delakas D, Karyotis I, Loumbakis P, Daskalopoulos G, Kazanis J, Cranidis A. Ureteral drainage by double-J-catheters during pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2000; 27: 200 –202.

36. Mokhmalji H, Braun PM, Martinez Portillo FJ, Siegsmund M, Alken P, Kohrmann KY. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: A prospective, randomized clinical trial. J Urol 2001; 165: 1088 – 1092.

37. Shah A, Chandak P, Tiptaft R, Glass J, Dasgupta P. Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. Int J Clin Pract 2004; 58: 809 – 810.

38. Toth C, Toth G, Varga A, Flaskσ T, Salah MA. Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. Int Urol Nephrol 2005; 37: 1 – 3.

39. Travassos M, Amselern I, Fiho NS, Miguel M, Sakai A, Consolmagno H, Noqueira M, Fugita O. Ureteroscopy in

pregnant women for ureteral stone. J Endourol 2009; 23: 405 – 407.

40. Rana AM, Aquil S, Khawaja AM. Semirigid ureteroscopy and pneumatic lithotripsy as definite management of obstructive ureteral calculi during pregnancy. Urol 2009; 73: 964 – 967.

41. Semins MJ, Matlaga BR. Ureteroscopy during pregnancy. Indian J Urol 2009; 25: 291 – 295.

42. Asgari MA, Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F. Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi during early pregnancy. Br J Int 1999; 84: 615 – 617.

43. Deliveliotis CH, Argyropoulus B, Chrisofos M, Dimopoulos CA. Shockwave lithotripsy in unrecognized pregnancy: Interruption or continuation? J Endourol 2001; 15: 787 – 788.

44. Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. II: Management. BJU Int 2002; 89: 819 –823.

45. Parulkar BG, Hopkins TB, Wollin MR, Howard PJ Jr, Lai A. Renal colic during pregnancy: a case for conservative treatment. J Urol 1998; 159: 365 – 368.

46. McMann LP, Peterson AC, Ahuja SA. Spontaneous perinephric hemorrhage associated with urolithiasis in pregnancy. ScientificWorldJournal 2004; 4: 198 – 200.

47. Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, Koren G. Physicians' perceptions of teratogenic risk associated with radiography and CT during early pregnancy. Am J Roentgenol 2004; 182: 1107 – 1109.

48. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Maternal kidney stones during pregnancy and adverse birth outcomes, particularly congenital abnormalities in the offspring. Arch Gynecol Obstet 2007; 275: 481 – 487.

49. Lewis DF, Robichaux AG 3rd, Jaekie RK, Marcum NG, Stedman CM. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. J Reprod Med 2003; 48: 28 – 32.

50. Swartz MA, Lydon – Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. Obstet Gynecol 2007; 109: 1099- 1114.

51. Rosenberg E, Sergienko R, Abu – Ghanem S, Wiznitzer A, Romanowsky I, Neulander EZ, Sheiner E. Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcomes. World J Urol 2011; 29: 743 – 747.

Ανασκόπηση
Review

Η αντιμετώπιση της Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης
Management of Peritoneal Carcinomatosis

ABSTRACT

Management of Peritoneal Carcinomatosis

John Spiliotis[1], Eugenia Halkia[2]

[1]First Department of Surgery "Metaxa" Hospital, Athens, Greece

[2]Department of Obstetrics and Gynecology, "Tzaneio" State General Hospital, Peireus, Greece

Traditionally, peritoneal carcinomatosis was treated with systemic chemotherapy alone with very poor response and a median survival of 6 months or less. The use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of PC was found to improve survival in selected cases. The extent of intraperitoneal tumor spread and the completeness of cytoreduction are the most important factors of the postoperative outcome. The need for phase III studies explains a consensus among many surgical oncology experts throughout the world about the use of this new treatment strategy as a standard care. **[Ach Iatr 2013;32:47-52]**

Key words: Carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy, peritoneal

Correspondence: John Spiliotis
12 Themistokleous Street, Glyfada, 16674 Athens, Greece,
Tel.: +30 6942404014, E-mail: jspil@in.gr

Submitted 1–9–12, Accepted 19–12–12

Ιωάννης Σπηλιώτης[1], Ευγενία Χαλκιά[2]

[1] Πρώτη Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Μεταξά», Αθήνα
[2] Γυναικολογικη Κλινικη ,Τζαννειο Νοσοκομειο Πειραιας

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Σπηλιώτης
Θεμιστοκλεους 12, 16674 Γλυφαδα
Τηλ: 6942404014
E-mail: jspil@in.gr
Υποβλήθηκε: 1–9–12
Αναθεωρημένη εγινε δεκτή: 19–12–12

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινομάτωσης για την πλειονότητα της ιατρικής κοινότητας αποτελεί ένδειξη παρηγορητικής ιατρικής, αφού η διάμεση επιβίωση των ασθενών αυτών είναι μικρότερη των 6 μηνών. Η ανασκόπηση αυτή παρουσιάζει σε συντομία την προοπτική της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθεν'ων με κυτταρομειωτική χειρουργική και ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε αυστηρά επιλεγμένες περιπτώσεις [Αχ Ιατρ 2013;32:47-52]

Λέξεις κλειδιά: ενδοπεριτοναικη χημειοθεραπεία, καρκινομάτωση, περιτοναϊκή

Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινομάτωσης για την πλειονότητα της ιατρικής κοινότητας αποτελεί ένδειξη παρηγορητικής ιατρικής, αφού η διάμεση επιβίωση των ασθενών αυτών είναι μικρότερη των 6 μηνών.

Η ανασκόπηση αυτή παρουσιάζει σε συντομία την προοπτική της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών με κυτταρομειωτική χειρουργική και ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε αυστηρά επιλεγμένες περιπτώσεις.

Στο παρελθόν η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρείτο μη θεραπεύσιμη νόσος τελικού σταδίου. Η χορήγηση είτε συστηματικής χημειοθεραπείας είτε μόνο ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας δεν είχαν καμιά επίπτωση στην τελική επιβίωση.

Παρηγορητικές χειρουργικές εκτομές σχεδόν πάντα συνοδεύονταν από υποτροπές μέσα σε λίγους μήνες και αρκετές φορές οι ασθενείς κατέληγαν συνέπεια μετεγχειρητικών επιπλοκών από εντερική απόφραξη, γαστρεντερικά συρίγγια ή ενδοκοιλιακή σήψη.

Πρόσφατα υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων που υποστηρίζουν μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει κυτταρομειωτική χειρουργική και περιεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, με αξιόλογα αποτελέσματα στην τελική επιβίωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωματωση.[1-2]

Προτεραιότητες για την εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής προεγχειρητικής χημειοθεραπείας

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση θα πρέπει να είναι μεγάλου μοριακού βάρους και υδρόφιλα και να έχουν για τον λόγο αυτό βραδεία διάχυση από το περιτόναιο προς το πλάσμα. Το γεγονός αυτό επιτρέπει στα φάρμακα αυτά να παραμένουν περισσότερο και σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στην περιτοναϊκή κοιλότητα, χωρίς να προκαλούν μεγάλου βαθμού συστηματική τοξικότητα.

Η εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας γίνεται σε δύο χρονικές συγκυρίες, είτε διεγχειρητικά μετά το τέλος της χειρουργικής κυτταρομείωσης είτε στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο αλλά συχνότερα επιλέγεται ο συνδυασμός. Τα φάρμακα που επιλέγονται για την διεγχειρητική χρήση πρέπει να έχουν μια σειρά κοινές ιδιότητες, πρώτον να αυξάνεται η δράση τους με την αύξηση της θερμοκρασίας, δηλαδή να γίνονται πιο κυτταροτοξικά ενώ παράλληλα έχει βρεθεί ότι η αύξηση της θερμοκρασίας αυξάνει την διεισδυτικότητα αυτών των φαρμάκων στα καρκινικά κύτταρα. Τέλος η ίδια η αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Δεύτερον τα φάρμακα αυτά να έχουν ταχεία κυτταροτοξική δράση αφού θα παραμείνουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα διεγχειρητικά ελάχιστο χρόνο, περίπου 90min. Αυτό προϋποθέτει ότι η δράση τους είναι ανεξάρτητη του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων.[3,4]

Το μέγιστο όφελος από την θεραπεία παρατηρείται σε ασθενείς με μη επιθετικές περιτοναϊκές κακοήθειες όπως είναι τα βλεννώδη καρκινώματα της σκωληκοειδούς απόφυσης και τα λιγότερο επιθετικά περιτοναϊκά μεσοθηλιώματα.[4]

Τεχνικές περιτονεκτομής

Για την αντιμετώπιση του ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση οι τεχνικές περιτονεκτομής ενέχουν σημαντικό ρόλο αφού είναι απαραίτητες για την αφαί-

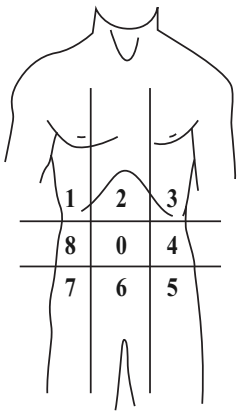
ρεση όλων των ορατών εμφυτεύσεων. Στόχος είναι να παραμείνει στον ασθενή μόνο μικροσκοπική νόσος. Φυσικά, οι περιτοναϊκές επιφάνειες που είναι φυσιολογικές δεν αφαιρούνται. Είναι δυνατή η εξαίρεση ολοκλήρου του τοιχωματικού περιτοναίου, με τις μεθόδους των περιτοναοο-εκτομών. Από τον Paul H. Sugarbaker έχουν προσδιορισθεί έξι βασικοί τύποι περιτοναιοεκτομών: **α.** η εξαίρεση του μείζονος επιπλόου και σπληνός, **β.** η δεξιά υποδιαφραγματική περιτοναιο-εκτομή, **γ.** η αριστερά υποδιαφραγματική περιτοναιο-εκτομή, **δ.** η πυελική περιτοναιο-εκτομή, **ε.** η χολοκυστεκτομή και εκτομή του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου και **στ.** η εκτομή του ελάσσονος επιπλόου[5].

Η επιλογή των ασθενών

Σήμερα χρησιμοποιούμε **τέσσερις κλινικές παραμέτρους** για να επιλέξουμε τους καταλληλότερους ασθενείς, αυτούς δηλαδή που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ωφεληθούν από την συνδυαστική θεραπεία. Αυτές οι παράμετροι περιλαμβάνουν: **1) την ιστολογική εικόνα του όγκου** ώστε να καθορίσουμε τα διηθητικά του χαρακτηριστικά. **2) τον πλήρη προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο της κοιλιάς** με αξονική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού τόσο ενδοφλεβίως όσο και από του στόματος. Με την βοήθεια της αξονικής τομογραφίας θα αποκλείσουμε την περίπτωση συστηματικών μεταστάσεων αλλά και της διήθησης του υπεζοκώτα.[3]

Επίσης συμβάλλει σημαντικά στην διερεύνηση βλεννοπαραγωγών αδενοκαρκινωμάτων του περιτοναίου. Η αξία της αξονικής τομογραφίας έγκειται στον αποκλεισμό των ασθενών με πολύ προχωρημένη νόσο (όπως π.χ όσοι εμφανίζουν τμηματικές αποφράξεις του λεπτού εντέρου και όσοι έχουν καρκινικές μάζες με διάμετρο μεγαλύτερη των 5 εκ. επί των εντερικών ελίκων). **3) τον δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (Peritoneal Cancer Index).** Περιγράφηκε από τους Janquet & Sugarbaker.[6] Αποτελεί μια ποσοτική καταγραφή και εκτίμηση τόσο της έκτασης της κακοήθειας όσο και του μεγέθους των εμφυτεύσεων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και της πυέλου. Στην αρχική περιγραφή του δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ), η περιτοναϊκή κοιλότητα και η πύελος διαιρέθηκαν, με την χρήση οριζόντιων και κάθετων γραμμών, σε 5 τμήματα που αντιστοιχούν στα τέσσερα 4μόρια της κοιλιάς συν την περιοχή της πυέλου. Πρόσφατα η λεπτομέρεια του ΔΠΚ αυξήθηκε με την χρήση 13 περιοχών της κοιλιάς (σχήμα 1).

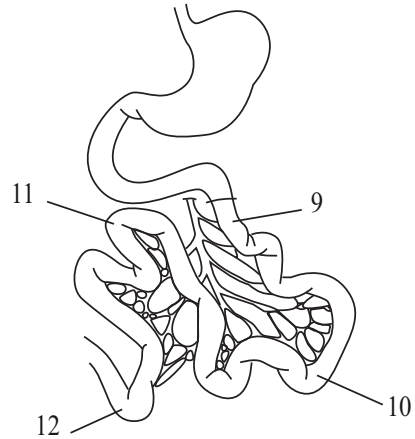
Δύο οριζόντιες και δύο κάθετες γραμμές διαιρούν την κοιλιά σε 9 περιοχές (0 - 8). Η πάνω οριζόντια γραμμή διέρχεται από τα πλευρικά τόξα και η κάτω από τις λαγόνιες άκανθες. Οι υπόλοιπες 4 και τα αντίστοιχα τμήματα του ειλεού (11 και 12) (σχήμα 1). Σημαντική παράμετρος για τον υπολογισμό του ΔΠΚ αποτελεί η μέτρηση του μεγέθους των κακοηθών εμφυτεύσεων σε κάθε μια από τις 13 περιοχές. Το μέγεθος κάθε εμφύτευσης αναφέρεται στην μέγιστη διάμετρο. Αν σε μια



Περιοχή	Μέγεθος Εμφύτ.
0 Κεντρική	____
1 Δεξιά άνω	____
2 Επιγάστριο	____
3 Αριστερή άνω	____
4 Αριστερή πλαγία	____
5 Αριστερή κάτω	____
6 Πύελος	____
7 Δεξιά κάτω	____
8 Δεξιά πλαγία	____
9 Εγγύς νήστιδα	____
10 Άπω νήστιδα	____
11 Εγγύς ειλεός	____
12 Άπω ειλεός	____

ΔΠΚ [ ]

Σκορ μεγέθους εμφύτευσης	
ΜΕ 0	Μη ορατός όγκος
ΜΕ 1	Εμφυτεύσεις έως 0,5 cm
ΜΕ 2	Εμφυτεύσεις έως 5 cm
ΜΕ 3	Εμφυτεύσεις > 5 cm ή συρρέουσες μάζες



Σχήμα 1. *Δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.*

περιοχή ανευρίσκονται πολλές εμφυτεύσεις, τότε για τον υπολογισμό του ΔΠΚ λαμβάνεται υπ' όψη η μέγιστη διάμετρος της μεγαλύτερης εμφύτευσης. Πρωτοπαθείς όγκοι ή εντοπισμένες υποτροπές στην πρωτοπαθή περιοχή που μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως, δεν λαμβάνονται υπ' όψη στον υπολογισμό του ΔΠΚ. Οι εμφυτεύσεις βαθμολογούνται από 0-3. Μέγεθος εμφύτευσης (ΜΕ) 0: σημαίνει ότι δεν υπάρχει όγκος στην συγκεκριμένη περιοχή της κοιλιάς (αφού έχει προηγηθεί πλήρης λύση των συμφύσεων και επισκόπηση όλης της περιοχής), ΜΕ 1: ορατές εμφυτεύσεις έως 0.5 cm, ΜΕ 2: εμφυτεύσεις 0.5 έως 5cm, και ΜΕ 3: εμφυτεύσεις > 5cm. Αν υπάρχουν συρρέουσες μάζες που έχουν εγκλωβίσει και ανατομικές δομές τότε βαθμολογούνται αυτόματα σαν ΜΕ 3. Για να καθορίσουμε λοιπόν την έκταση της περιτοναϊκής καρκινώματωσης, το μέγεθος των εμφυτεύσεων (ΜΕ 0 έως ΜΕ 3) συνδυάζεται με την περιοχική τους κατανομή (περιοχή 0 έως 12). Με την μέθοδο αυτή καθορίζουμε ποσοτικά την έκταση της νόσου σε κάθε περιοχή της περιτοναϊκής κοιλότητας και της πυέλου, εκφραζόμενη με ένα αριθμητικό σκορ (που κυμαίνεται από 0 - 39). **Γενικά ασθενείς με ΔΠΚ<13 έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση.** Εξαίρεση αποτελούν οι μη διηθητικές κακοήθειες (ψευδομύξωμα περιτοναίου, κυστικό περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα και σαρκώματα grade 1) όπου ακόμα και με ΔΠΚ = 39, μπορεί να επιτευχθεί πλήρης κυτταρομείωση[3], και **4) τον δείκτη πληρότητας της κυτταρομείωσης.** Ο δείκτης κυτταρομείωσης (ΔΚ), χρησιμοποιείται σαν προγνωστικό κριτήριο που εμφανίζει ακρίβεια στην εκτίμηση των ασθενών με περιτοναϊκή σαρκωμάτωση, περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο του παχέος εντέρου, ψευδομύξωμα του περιτοναίου και κυστικό μεσοθηλίωμα.[4] Το μέγεθος των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων που λαμβάνεται υπ' όψιν για τον καθορισμό του ΔΚ (που διαχωρίζει τον ΔΚ-1 από τον ΔΚ-2) διαφέρει ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία της κακοήθειας. Έτσι για κακοήθειες που ανταποκρίνονται καλά στην χημειοθεραπεία (π.χ. καρκίνος ωοθηκών) η εγχείρηση πρέπει να προχωρά ακόμη και αν μετά από αυτή παραμένουν ορατοί κακοήθεις όζοι. Για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από γαστρεντερικό καρκίνο και την σαρκωμάτωση ο ΔΚ καθορίζεται ως εξής: ΔΚ-0: όταν μετά από την πλήρη διερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας δεν ανευρίσκεται περιτοναϊκή διασπορά, ΔΚ-1: όταν μετά από την κυτταρομειωτική εγχείρηση παραμένουν οζίδια < 2.5mm σε διάμετρο. Αυτού του μεγέθους τα οζίδια θεωρείται ότι είναι διαπερατά από την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. ΔΚ-2: παραμονή οζιδίων διαμέτρου 2.5mm - 2.5cm, ΔΚ-3: παραμονή οζιδίων διαμέτρου > 2.5cm. Κυτταρομείωση με ΔΚ-1 και 2 θεωρούνται ατελείς.[4]

Τα αποτελέσματα της συνδυασμένης περιτονεκτομής και υπέρθερμης διεγχειρητικής χημειοθεραπείας

Α. Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου

Σε ένα σύνολο 333 ασθενών από 5 διαφορετικά νοσοκομεία έχει ανακοινωθεί μια μέση τριετής επιβίωση 28% (κυμάνθηκε από 18-47%). Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης κυτταρομείωση, η διάμεση επιβίωση έφτασε τους 31 μήνες (24-36 μήνες), ενώ σε όσους η κυτταρομείωση ήταν ατελής η αντίστοιχη επιβίωση ήταν 11 μήνες (10-12 μήνες)[2,3] Ο Verwaal VJ και συν μελέτησαν 104 ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη.[7] Σαράντα-οκτώ ασθενείς υπεβλήθησαν σε κυτταρομείωση με τις τεχνικές της περιτονεκτομής και ακολούθως σε υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (μιτομυκίνη ΟΟ). Σαράντα-τέσσερις ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την καθιερωμένη στρατηγική (5-φλουορακίλη και λευκοβορίνη). Με μια μέση παρακολούθηση 24 μηνών (3-44 μήνες), από την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας επιβίωσαν 27 ασθενείς ενώ από την δεύτερη ομάδα 18. Η καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier έδειξε μέση επιβίωση 21 μήνες στην συνδυαστική θεραπεία. Η διετής επιβίωση ήταν 43% στην συνδυαστική θεραπεία και 16% στην δεύτερη ομάδα (ρ=0.0145).

Β. Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο στομάχου

Ο καρκίνος του στομάχου εμφανίζει μια γρήγορα εξελισσόμενη πορεία. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 30% των ασθενών, έχουν περιτοναϊκή διασπορά κατά την στιγμή της διάγνωσης, ενώ 30-50%, μετά από μια αρχικά θεραπευτική εκτομή, θα αναπτύξουν περιτοναϊκή υποτροπή μέσα σε 3 χρόνια.[3] Στην πλειονότητα αυτών των ασθενών η συνδυαστική θεραπεία με γαστρεκτομή, περιτονεκτομή και υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή διεγχειρητική χημειοθεραπεία αποτελεί μια παρηγορική επέμβαση με προσδόκιμο επιβίωσης 12-18 μήνες.

Γ. Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο ωοθήκης

Η περιτοναϊκή διασπορά είναι κύριο χαρακτηριστικό

ενώ είναι καθιερωμένο ότι η κύτταρο μειωτική χειρουργική και συστηματική χημειοθεραπεία (με cis-πλατίνα και πακλιταξέλη) αποτελούν την πλέον ενδεδειγμένη θεραπευτική στρατηγική. Μετά από την πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη των Amstrong και συν, το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) των Η.Π.Α, προτείνει την εφαρμογή μετεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών.[8] Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχει ακόμη συμφωνία για τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με υποτροπή καρκίνου ωοθήκης μετά από την αρχική θεραπεία με κυτταρομειωτική χειρουργική και συστηματική χημειοθεραπεία. Οι μελέτες εφαρμογής της υπέρθερμης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας βρίσκονται στη φάση Ι/ΙΙ. Σε μια σχετική σειρά ασθενών (μελέτη φάσης ΙΙ, 27 γυναίκες με υποτροπή καρκίνου ωοθήκης, αντιμετωπίστηκαν με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση cis-πλατίνας και μιτομυκίνης C. Η συνολική διετής επιβίωση ήταν 55% ενώ το διάμεσο διάστημα έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ήταν 21,8 μήνες.[9] Πάντως σε αντίθεση με τα γαστρεντερικά καρκινώματα, ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ περισσότερο ευαίσθητος στην συστηματική χημειοθεραπεία.

Δ. Ψευδομύξωμα του περιτοναίου

Θεωρείται η κλασική ένδειξη για υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή διεγχειρητική χημειοθεραπεία. Τα αδενωματώδη επιθηλιακά στοιχεία μαζί με το ασκιτικό υγρό καταλαμβάνουν χώρους που φυσιολογικά γίνεται η απορρόφηση του περιτοναϊκού υγρού όπως η δεξιά υποδιαφραγματική χώρα, το μείζον επίπλου, οι οπισθοπεριτοναικοί χώροι, ο σύνδεσμος του Treitz, το αριστερό πλάγιο περιτόναιο και ο δουγλάσειος χώρος.[4] Ο συνεχής περισταλτισμός δεν επιτρέπει την προσκόλληση της βλέννας στις ορογονικές επιφάνειες του λεπτού εντέρου σε αντίθεση με τα διηθητικά καρκινώματα του στομάχου και παχέος εντέρου. Η κατανομή αυτή επιτρέπει στις κυτταρομειωτικές επεμβάσεις την διάσωση ικανού τμήματος λεπτού εντέρου και βελτίωση έτσι της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με ψευδομύξωμα του περιτοναίου μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική και υπέρθερμη διεγχειρητική, ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία κυμαίνεται από 66% έως 97%. Οι 205 υπεβλήθησαν σε υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Η προτεινόμενη σήμερα θεραπεία συνιστάται σε επιθετική κυτταρομειωτική χειρουργική, διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία με μιτομυκίνη C ακολουθούμενη από άμεση μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με 5-φλουορακίλη. Η εφαρμογή αυτής της στρατηγικής στο Ινστιτούτο καρκίνου της Ουάσιγκτον των Η.Π.Α, προσφέρει 20 έτη επιβίωση που φτάνει το 70%.[4]

Ε. Μεσοθηλίωμα του περιτοναίου

Είναι σπάνια υψηλού βαθμού κακοήθεια που ξεκινά από την ελάσσονα πύελο και ακολούθως καταλαμβάνει ολόκληρο το τοιχωματικό περιτόναιο με την μορφή οζιδίων ή πλακών διαφόρων μεγεθών συνοδευόμενο και από ασκίτη. Η υπολογιζόμενη διάμεση επιβίωση χωρίς την σύγχρονη συνδυαστική θεραπεία είναι 12-17 μήνες. Πέντε δημοσιευμένες μη ελεγχόμενες μελέτες με εφαρμογή υπέρθερμης ενδοπεριτονικής χημειοθεραπείας έχουν δείξει αύξηση της διάμεσης επιβίωσης η οποία έχει φτάσει τους 34 έως 67 μήνες.[3,4] Η σύγχρονη αυτή θεραπεία έχει δείξει επίσης καλά αποτελέσματα και στην αντιμετώπιση του ασκίτη που συνοδεύει την νόσο. Τα ποσοστά αντιμετώπισης του ασκίτη είναι 86% έως 99%.[10]

Επιπλοκές της μεθόδου

Η εφαρμογή της μεθόδου δεν είναι άμοιρη μιας σειράς επιπλοκών που οφείλεται τόσο στην εφαρμογή της εκτεταμένης κυτταρομειωτικής χειρουργικής όσο και στην εφαρμογή της υπερθερμίας διεγχειρητικά αλλά και της τοξικότητας των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά.

Η θνητότητα εφαρμογής της μεθόδου κυμαίνεται από 2-5% ανάλογα με το είδος του νεοπλάσματος, τον δείκτη καρκινωμάτωσης της κοιλιάς και την γενικότερη κατάσταση του ασθενή.[11,12]

Η νοσηρότητα κυμαίνεται από 15 - 50%.

Σήμερα υπάρχουν περίπου 25 κέντρα που εφαρμόζουν αυτή την θεραπεία στις Η.Π.Α., αλλά λιγότερα από τα μισά έχουν εμπειρία > 100 περιστατικών. **Στην Ελλάδα υπάρχουν 2 κέντρα πιστοποιημένα από το ΚΕΣΥ, ένα που λειτουργεί στην Α' Χειρουργική του Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά» και το άλλο στο Διδυμότειχο.**

Μια άλλη παράμετρος που χρήζει διερεύνησης στο μέλλον είναι η αύξηση της διεισδυτικότητας των ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών όταν ταυτόχρονα με την τοπική υπερθερμία γίνεται και ενδοφλέβια διεγχειρητική χημειοθεραπεία με θερμαινόμενα υγρά. Η προσπάθεια αυτή από τον Elias και συν, έδωσε ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε 30 ασθενείς με πε-

ριτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου, όπου επιτεύχθηκε πενταετής επιβίωση 49%. Τέλος, μια τρίτη προοπτική είναι η επικουρική ενδοπεριτοναική χορήγηση με στόχο τη μείωση της εμφάνισης των τοπικο-περιοχικών υποτροπών μετά από μια θεραπευτική εκτομή. Η εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς γαστρικό καρκίνο που είχαν διήθηση του ορογόνου, έδειξε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.[13]

Συμπερασματικά τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια αυξανόμενη εφαρμογή της συνδυαστικής θεραπείας για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Όταν αναλυθούν όλα τα δεδομένα, φαίνεται ότι υπάρχει χώρος για την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής αφού δημιουργήθηκαν οι κατάλληλες συνθήκες για την κατανόηση, εκπαίδευση και εφαρμογή κοινών πρωτοκόλλων, μέσω μιας συνεργασίας χειρουργών, παθολογοανατόμων και παθολόγων ογκολόγων.

REFERENCES

1. Sugarbaker P. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol 2010, 110: 713-724.
2. Spiliotis J. Peritoneal carcinomatosis cytoreductive surgery and HIPEC: A ray of hope for cure. Hepatogastroenterology 2010; 57: 1173-1177.
3. Spiliotis J, Halkia E, Efstathiou E. Peritoneal carcinomatosis 2011, it's about time for chemosurgery. J BUON 2011, 16; 4000-4008.
4. Sugarbaker P. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy thw Washington Cancer Institute approach. Exp Opin Pharmacoth 2009; 10: 1965-1977.
5. Sugarbaker PH: Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995; 221: 29-42.
6. Sugarbaker P, Jablonski K. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg 1995; 22: 124-132.
7. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al: Randomized trial of cytoreduction and HIPEC versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3737-3743.
8. Amstrong DK, Brady MT: Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time. J Clin Oncol 2006; 24: 4531-4533.
9. Halkia E, Spiliotis J, Sugarbaker P. Diagnosis and management of peritoneal metastases from Ovarian Cancer. Gastroent Res Pract 2012: 541842, 1-16.
10. Sugarbaker PH. Five reasons why cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy must be regorded as the new standard of care diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Ann Surg Oncol 2010; 17: 1710-1712.
11. Spiliotis J, Rogdakis A, Vaxevanidou A et al: Morbidity and mortality of CRS + HIPEC in the management of peritoneal carcinomatosis. J BUON 2009; 14: 259-264.
12. Σπηλιώτης Ι, Ντάτσης Α, Sugarbaker P. Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, μία σύντομη ιστορική αναδρομή. Καρκίνου πρόληψις 2006; 1: 214-222.
13. Elias D, Raynard B, Bonnay M et al: Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraoperitoneal irinotecan. Pharmacologic studies. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 607-613.

Ανασκόπηση
Review

Επιθηλιακή - Μεσεγχυματική Μετάβαση
Epithelial to mesenchymal transition

ABSTRACT

Epithelial to mesenchymal transition

[1]***Konstantina Trigka,*** [2]***Maria Gerbesi,*** [1]***Nikolaos Vaitsis,*** [3]***Georgia Sotiropoulou-Bonikou***

[1] Artificial Kidney Unit "Kyanous Stavros Patras", Patras Greece
[2] Department of Pathology, University of Patras Medical School, Patras, Greece
[3] Department of Anatomy, University of Patras Medical School, Patras, Greece

Epithelial to mesenchymal transition (EMT) represents the change in the phenotype of epithelial cells to mesenchymal cell type. Transition of epithelial to mesenchymal cells occurs during embryogenesis and in situations of inflammation and healing of tissues, while it seems to play a significant role in carcinogenesis. This transition is characterized by loss of intercellular connections and acquirement of migratory and invasive properties. **[Ach Iatr 2013;32:53-59]**

Key words: Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), Epithelial to mesenchymal transition, epithelial cells, mesenchymal cells.

Correspondence: Konstantina Triga
115 Germanou Street, Patras 26222, Greece,
Tel: +30 6974192118, Fax:+30 2610 243139 e–mail: ktriga@gmail.com

Submitted 18–4–12, Revision accepted 19–6–12

[1]Δρ Κωνσταντίνα Τρίγκα
[2]Μαρία Γκέρμπεση
[3]Γεωργία Σωτηροπούλου–Μπονίκου

[1] «Κυανούς Σταυρός Πάτρας» Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
[2] Τμήμα Παθολογοανατομίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Ρίο Πατρών
[3] Τμήμα Ανατομικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Ρίο Πατρών

Αλληλογραφία:
Κωνσταντίνα Τρίγκα
Γερμανού 115, 26222 Πάτρα
Τηλ..6974192118, Fax:2610-243139
Email: ktriga@gmail.com
Υποβλήθηκε: 18–4–12
Αναθεωρημένη εγινε δεκτή: 19–6–12

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση (EMT–epithelial to mesenchymal transition) αντιπροσωπεύει την αλλαγή του φαινότυπου των επιθηλιακών κυττάρων προς κύτταρα μεσεγχυματικού τύπου. Μετάβαση των επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά συμβαίνει κατά την εμβρυογένεση και σε καταστάσεις φλεγμονής και επούλωσης των ιστών, ενώ φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Η μετάβαση αυτή χαρακτηρίζεται από απώλεια των διακυττάριων συνδέσεων και από απόκτηση μεταναστευτικών και διεισδυτικών ιδιοτήτων. [Αχ Ιατρ 2013;32:45-59]

Λέξεις κλειδιά: Επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση, EMT, epithelial to mesenchymal transition, επιθηλιακά κύτταρα, μεσεγχυματικά κύτταρα.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ – ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΑΣΗ

Η επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση (EMT–epithelial to mesenchymal transition) αντιπροσωπεύει την αλλαγή του φαινότυπου των επιθηλιακών κυττάρων προς κύτταρα μεσεγχυματικού τύπου. Οι περισσότεροι ιστοί, προέρχονται από κύτταρα που έχουν υποστεί είτε επιθηλιακή προς μεσεγχυματική ή μεσεγχυματική προς επιθηλιακή μετάβαση (MET)[1].

Τα *επιθηλιακά κύτταρα* εμφανίζουν πολικότητα στα άκρα και διατηρούν στενές διακυττάριες συνδέσεις με γειτονικά τους κύτταρα μέσω μορίων προσκόλησης (cell adhesion molecules, CAMs), ο σημαντικότερος εκπρόσωπος των οποίων είναι η Ε-καντχερίνη. Η ανταλλαγή πληροφοριών επιτελείται μέσω ειδικών διακυτταρικών χασματικών συνδέσεων (gap junctions). Τα *μεσεγχυματικά κύτταρα* εμφανίζουν διακλαδώσεις με αποφυάδες και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να διαπερνούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω διακυττάριας επαφής που προκαλεί έκκριση ειδικών ενζύμων, που διασπούν τις πρωτείνες της θεμέλιας ουσίας. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα εμφανίζουν χαλαρή οργάνωση μέσα στην τρισδιάστατη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Τόσο τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα κάτω από συγκεριμένες συνθήκες να αλλάζουν φαινότυπο και να μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά (EMT) όσο και τα μεσεγχυματικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε επιθηλιακά (MET)[2].

Μετάβαση των επιθηλιακών κυττάρων, σε μεσεγχυματικά συμβαίνει κατά την εμβρυογένεση και σε καταστάσεις φλεγμονής και επούλωσης των ιστών[3]. Η μετάβαση αυτή χαρακτηρίζεται από απώλεια των διακυττάριων συνδέσεων, της κυτταρικής πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων και από απόκτηση μεταναστευτικών και διεισδυτικών ιδιοτήτων[4]. Παράλληλα συμβαίνει αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, μείωση της έκφρασης ειδικών επιθηλιακών δεικτών (π.χ. της Ε-καντχερίνης) και αλλαγή φαινότυπου ο οποίος ομοιάζει με αυτόν των ινοβλαστών και των μυοϊνοβλαστών (έκφραση α-SMA) [5]. Συνύπαρξη τόσο επιθηλιακών όσο και μεσεγχυματικών δεικτών υπογραμμίζει έναν ενδιάμεσο φαινότυπο EMT και χαρακτηρίζει κύτταρα που δεν έχουν ολοκληρώσει την διαδικασία της EMT. Η ύπαρξη κυττάρων που εκφράζουν ταυτόχρονα δείκτες επιθηλιακών και μεσεγχυματικών κυττάρων καθιστά αδύνατη την αναγνώριση όλων των μεσεγχυματικών κυττάρων που προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα διαμέσου EMT, καθώς τα μεσεγχυματικά κύτταρα καλύπτουν τους επιθηλιακούς δείκτες με την ολοκλήρωση της διαδικασίας της EMT. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται πειραματόζωα που έχουν «σημειωθεί» με μη αντιστρεπτούς επιθηλιακούς δείκτες, με σκοπό να αποκαλυφθεί η όλη έκταση της EMT μετάβασης[2] (*εικ. 1*).

Η EMT συμβάλλει στην αποκατάσταση και επούλωση της ιστικής βλάβης αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε υπερβολική συσσώρευση συνδετικού ιστού (ίνωση) ή σε καρκινική ανάπτυξη. Η EMT εμπλέκεται στην διαδικασία καρκινογένεσης συμβάλλοντας στο να αποκτήσουν τα γενετικά ασταθή καρκινικά κύτταρα

Εικόνα 1: *Η διαδικασία της ΕΜΤ και οι σχετιζόμενοι επιθηλιακοί και μεσεγχυματικοί δείκτες.*

μεσεγχυματικό φαινότυπο που διευκολύνει την τοπική και συστηματική διασπορά. Τα κύτταρα που ευρίσκονται σε μεσεγχυματική κατάσταση όχι μόνο έμφανίζουν μεταναστευτικές και διεισδυτικές ικανότητες σε απόμακρα όργανα, αλλά ταυτόχρονα διατηρούν βλαστοκυτταρικές ιδιότητες, που τους επιτρέπουν να αυτο-ανανεώνονται και να διαφοροποιούνται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους κατά την έναρξη της μετάστασης[6,7].

Η επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση (ΕΜΤ) σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο

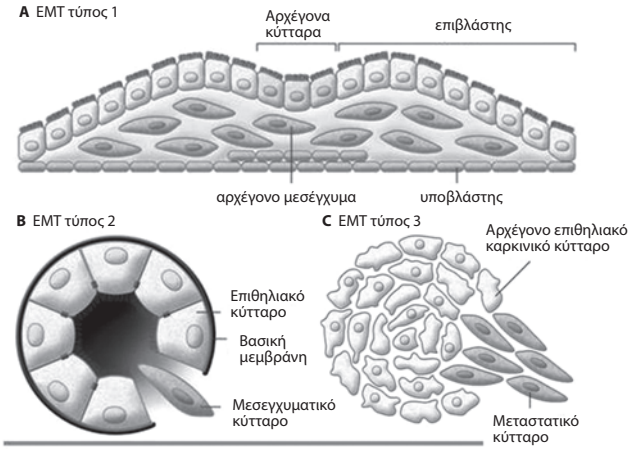
Όπως προαναφέρθηκε, η επαφή των επιθηλιακών κυττάρων, που γίνεται μέσω *Ε-καντχερίνης,* χάνεται κατά την διαδικασία της ΕΜΤ. Η Ε-καντχερίνη φυσιολογικά σταθεροποιεί τους δεσμούς μεταξύ των κυττάρων και εμποδίζει την μετανάστευση τους. Οι *ιντεγκρίνες* διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την ΕΜΤ. Επάγουν την διακυττάρια επικοινωνία, μέσω συνδέσεων και σηματοδότησης με την θεμέλια ουσία, διαμέσου ενός εκτενούς δικτύου κυτταροσκελετικών μορίων.

Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας *TGF-β* (transforming growth factor-β)αποτελεί ισχυρό επαγωγέα της επιθηλιακής προς μεσεγχυματική μετάβαση. Διάφορα μέλη της υπεροικογένειας των TGF συμμετέχουν στην διαδικασία αυτή.

Καλά μελετημένο παράδειγμα *ΜΕΤ* αποτελεί η φυσιολογική ανάπτυξη του νεφρού κατά την μετάπτωση από το μετανεφρικό μεσέγχυμα στον επιθηλιακό φαινότυπο[8]. Ο ρόλος που διαδραματίζει η ΜΕΤ κατά την σωληναριογένεση εξαρτάται από το γονίδιο Pax-2 που ρυθμίζει την έκφραση του TGF-β, ενώ έχουν περιγραφεί και γονιδιακές αλλαγές στην μεταγραφή μορίων προσκόλλησης όπως των ιντεγκρινών α6, α3, β1, αλλά και των TGF-β, EGF, FGF, BMP-2, BMP-4 και της β-κατενίνης[9]. Η παραδοσιακή θεωρία της κυτταρικής διαφοροποίησης προβλέπει ότι στα επιθηλιακά κύτταρα, τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τον μεσεγχυματικό φαινότυπο αποσιωπούνται, για να ενεργοποιηθούν πάλι κατά την ΕΜΤ. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ενεργοποιούνται τα γονίδια που ευθύνονται για τα επιθηλιακά χαρακτηριστικά, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην ΜΕΤ.

Ταξινόμηση της επιθηλιακής προς μεσεγχυματική μετάβαση (ΕΜΤ)

Η ΕΜΤ ταξινομείται σε τρεις τύπους[2] (*εικ. 2*). Η ΕΜΤ τύπου Ι σχετίζεται με την εμβρυο- και οργανογένεση και είναι υπεύθυνη για την δημιουργία κυττάρων που μοιράζονται τον ίδιο μεσεγχυματικό φαινότυπο και συγκεκριμένους βιολογικούς δείκτες. Διαδραματίζει ρόλο στην δημιουργία του εσωτερικού ενδοδέρματος, στη μορφογένεση των πνευμόνων, των νεφρών και του επι-

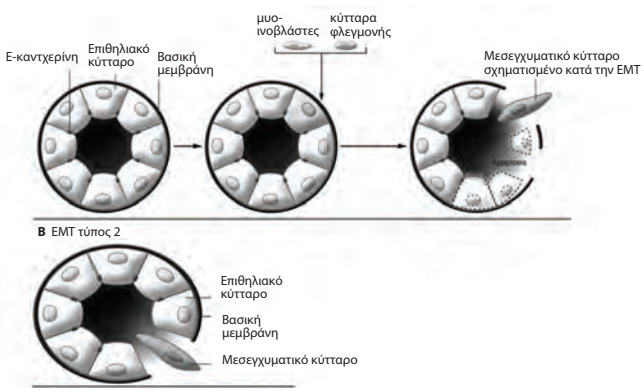


Εικόνα 2: *Διαφορετικές μορφές (Ι-ΙΙΙ) της ΕΜΤ.*

θηλίου των γαλακτοφόρων οδών. Κατά την οργανογένεση, δημιουργείται η πρώτη ομάδα μεσεγχυματικών κυττάρων, που είναι γνωστά ως πρωταρχικό μεσέγχυμα (μέσω ΕΜΤ)[10]. Τα εμβρυικά κύτταρα που μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά, αναπτύσσουν έναν μηχανισμό εισβολής και εγκατάστασης στην θεμέλια ουσία, που βασίζεται στην κυτταροπλασματική ακτίνη. Κατά την διάρκεια της μετανάστευσης, λαμβάνουν εξειδικευμένες πληροφορίες από την θεμέλια ουσία και στην συνέχεια εκκρίνουν παράγοντες που τροποποιούν την θεμέλια ουσία. Καθώς ο ιστός επεκτείνεται, το πρωταρχικό μεσέγχυμα γεννά τα δευτερεύοντα επιθηλιακά κύτταρα μέσω ΜΕΤ, όπως συμβαίνει και κατά την διάρκεια της νεφρικής ανάπτυξης

Η ΕΜΤ τύπου ΙΙ σχετίζεται με την ιστική αποκατάσταση και την ίνωση (*εικ. 3*). Σε περιπτώσεις ιστικής βλάβης ή φλεγμονής συμβαίνει επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση και ενεργοποίηση ινοβλαστών η οποία οδηγεί σε επούλωση. Συνήθως με την ολοκλήρωση της επούλωσης η διαδικασία της ΕΜΤ διακόπτεται. Εάν η διαδικασία της ΕΜΤ δεν διακοπεί τότε προκαλείται ίνωση με τελική συνέπεια την καταστροφή του ιστού[11].

Η ΕΜΤ περιγράφεται σε πειραματικά μοντέλα νεφρικής, πνευμονικής και ηπατικής ίνωσης[12]. Οι ινοβλάστες είναι μεσεγχυματικά κύτταρα, που ενεργοποιούνται κατά την διάρκεια της ιστικής βλάβης. Οι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες/μυοινοβλάστες αποτελούν την κύρια θέση παραγωγής κολλαγόνου Προέρχονται από ενδογενή μεσεγχυματικά κύτταρα, από βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών[13], και από επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω ΕΜΤ και ενδοθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης[6,7,14]. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί άμεση σχέση μεταξύ μυοϊνοβλαστών και μηνοειδών



Εικόνα 3: *ΕΜΤ στα πλαίσια φλεγμονής και ίνωσης*

σχηματισμών[15]. Στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM), όπως η ινονεκτίνη και η ινική, επάγουν την ΕΜΤ σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων[16] ενώ ο TGF-β επάγει την διαδικασία της ΕΜΤ *in vitro* και *in vivo*[16,17]. Η διαδικασία της ΕΜΤ μπορεί να παρεμποδιστεί από την ανασταλτική πρωτεϊνη Smad7[18]. Σε πειραματικά μοντέλα μυών διαπιστώθηκε ότι η έλλειψη της πρωτεϊνης Smad3 και η εξωγενής χορήγηση της μορφογενετικής πρωτεϊνης 7 (BMP-7), έχουν ως συνέπεια τον περιορισμό της ίνωσης του νεφρικού ιστού[19,20]. Η αναστολή της ΕΜΤ αποτελεί στόχο της πρόληψης και θεραπείας της ίνωσης του νεφρού[21-23].

Η ΕΜΤ τύπου ΙΙΙ αφορά στον καρκίνο, προκαλώντας αποτελέσματα πολύ διαφορετικά από εκείνα που παρατηρούνται στους άλλους δυο τύπους ΕΜΤ. Τα κύτταρα που προέρχονται από την ΕΜΤ τύπου ΙΙΙ μπορούν να προσβάλλουν κάποιο όργανο αλλά και να μεταφερθούν σε άλλα όργανα μέσω της κυκλοφορίας προκαλώντας συστηματικές εκδηλώσεις νεοπλασματικής νόσου. Αν και γνωρίζουμε αρκετά για τα βήματα που σχετίζονται με την ΕΜΤ τύπου Ι και ΙΙ, δεν είναι ακόμα γνωστό ποιοί σηματοδοτικοί μηχανισμοί προκαλούν την τύπου ΙΙΙ ΕΜΤ στα επιθηλιακά καρκινικά κύτταρα.

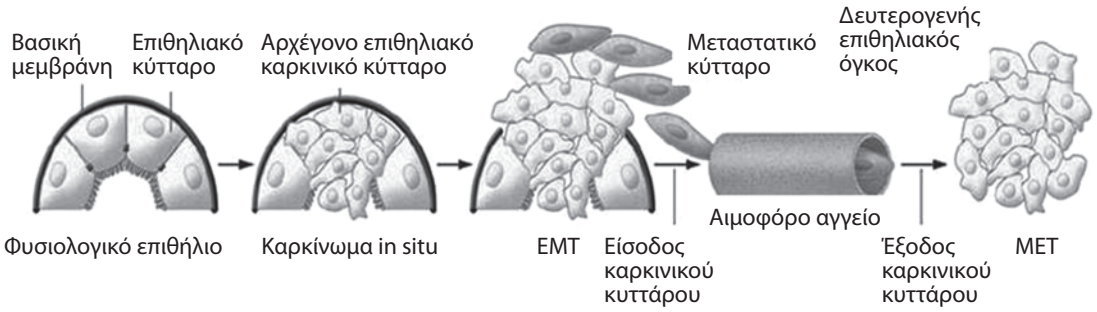
ΕΜΤ και καρκίνος

Θεωρείται ότι στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης ανακεφαλαιώνονται κατά την καρκινογένεση[25]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαδικασία της ΕΜΤ, σχετίζεται με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους, όπως το ιστολογικό στάδιο και την υπο-κατηγορία του καρκίνου[26].

Η ΕΜΤ φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κυρίως στα όψιμα στάδια της καρκινογένεσης και 'υποδηλώνει' την ύπαρξη κυττάρων που δεν αναγνωρίζουν ή δεν «σέβονται» τα γειτονικά τους κύτταρα, γεγονός που αποτελεί και όχημα για την εξάπλωση του καρκίνου.

Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι ΕΜΤ συμβαίνει και σε πρώιμα στάδια καρκινογένεσης, σε ορισμένους τύπους καρκίνου. Υπογραμμίζεται ο ρόλος του TGF-β, ο οποίος σε πρώιμα στάδια μπορεί να καταστείλει την καρκινική ανάπτυξη, ενώ σε όψιμα στάδια παραγόμενος από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα, επάγει την ΕΜΤ. Οι παράγοντες που επάγουν την ΕΜΤ στα πρώιμα στάδια οργανογένεσης ενοχοποιούνται για την καρκινογένεση και την εξέλιξη της νεοπλασίας[27,28], με συνέπεια την εμφάνιση πρώιμων μεταστάσεων, πριν από την ολοκλήρωση της δημιουργίας του αρχικού κακοήθους όγκου.

Η προοδευτική εξέλιξη από φυσιολογικό επιθήλιο σε διηθητικό καρκίνωμα περιλαμβάνει διάφορα στάδια.

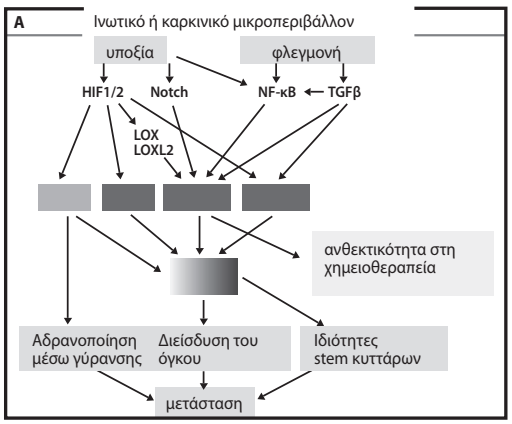


Εικόνα 4: *Επαγωγή μεταστάσεων από την EMT*

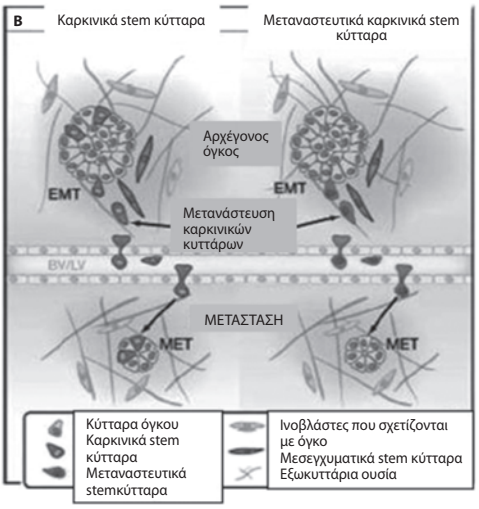
Το διηθητικό στάδιο του καρκίνου χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι τα επιθηλιακά κύτταρα χάνουν την πολικότητά τους και αποκόπτονται από την βασική μεμβράνη. Ταυτόχρονα αλλάζει η σύσταση της βασικής μεμβράνης, επηρεάζοντας τα σηματοδοτικά δίκτυα και τις διαντιδράσεις μεταξύ κυττάρων και θεμέλιας ουσίας. Το επόμενο βήμα περιλαμβάνει την διαδικασία της EMT και την αγγειογενετική μετατροπή, που χαρακτηρίζει την κακοήθη φάση της ανάπτυξης του όγκου. Η προοδευτική εξέλιξη από αυτό το στάδιο, σε μεταστατικό καρκίνωμα, περιλαμβάνει πάλι την EMT, που διευκολύνει τα καρκινικά κύτταρα να εισέλθουν στην κυκλοφορία και να εξέλθουν σε κάποια απομακρυσμένη θέση, δημιουργώντας μικρο- ή μακρο-μεταστάσεις. Όταν τα μεταφερόμενα με την κυκλοφορία καρκινικά κύτταρα, που προκύπτουν από την τύπου III EMT, εγκατασταθούν σε άλλους ιστούς, σχηματίζουν δευτερογενείς όγκους με επιθηλιακό φαινότυπο. Τα μεταστατικά κύτταρα ενίοτε υπόκεινται και στην αντίθετη διαδικασία την MET, αποκτώντας πάλι επιθηλιακό φαινότυπο[2] (*εικ.4*).

Η EMT επικεντρώνεται ειδικότερα σε νεοπλασίες ανθεκτικές σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα, αφού ευθύνεται για τη δημιουργία καρκινικών κυττάρων με χαρακτηριστικά stem κυττάρων[24], που έχουν την τάση να εισβάλουν στον περιβάλλοντα ιστό και ταυτόχρονα να αντιστέκονται σε συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (*εικ. 5, 6*).

Αυτό συμβαίνει ως εξής: Τα προ-καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν αρχικά παράγοντες, όπως τον TGF-β, που ενεργοποιούν τους ινοβλάστες. Οι ινοβλάστες αφού ενεργοποιηθούν, αποκτούν διαφορετικό φαινότυπο και μεταπίπτουν σε ινοβλάστες που σχετίζονται με καρκίνο (carcinoma-associated fibroblast) - (CAF). Οι CAFs παράγουν αυξημένα επίπεδα μορίων που επάγουν την καρκινική ανάπτυξη και την αναστολή της απόπτωσης, ενώ ταυτόχρονα αντιτίθενται στην δράση των χημειοθεραπευτικών[29,30].



Εικόνα 5: *Μετανάστευση κυττάρων κατά μήκος του δικτύου της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας κατά τη διαδικασία της EMT*



Εικόνα 6: *Συμμετοχή EMT στην εξέλιξη του καρκίνου*

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ΕΜΤ είναι αντιστρεπτή διαδικασία, ακόμα και σε επιθετικούς καρκίνους, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, εφόσον τα κύτταρα μπορούν να επανα-δημιουργήσουν 'δεσμούς' με την συμμετοχή της Ε-καντχερίνης.

Η κατανόηση των μεταναστευτικών μηχανισμών των καρκινικών κυττάρων αποτελεί πρόκληση, καθώς δεν είναι γνωστό εάν τα καρκινικά βλαστοκύτταρα επάγουν τον πρωταρχικό καρκίνο, εάν προέρχονται από σωματικά επιθηλιακά κύτταρα διαμέσου ΕΜΤ για να αποκτήσουν βλαστοκυτταρικές ιδιότητες ή εάν συνδυάζονται και οι δύο δυνατότητες. Η πλαστικότητα των καρκινικών κυττάρων που χαρακτηρίζεται από μετάβαση επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά και μεσεγχυματικών κυττάρων σε επιθηλιακά σχετίζεται με την ετερογένεια των όγκων και την εμφάνιση μεταστάσεων και μπορεί να αποτελεί στόχο της θεραπείας που ίσως βελτιώσει τα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι πλέον σαφές ότι η ΕΜΤ συμβαίνει σε τρεις διαφορετικές βιολογικές καταστάσεις. Ενώ το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή κινητικών κυττάρων με μεσεγχυματικό φαινότυπο, οι μηχανισμοί της επαγωγής της ΕΜΤ και η εξέλιξη της διαφέρουν δραματικά μεταξύ των τριών τύπων ΕΜΤ. Η ΕΜΤ τύπου Ι αφορά στην εμφύτευση, εμβρυογένεση, και στην ανάπτυξη των οργάνων, καθοδηγείται από την εξελικτική ανάγκη ιστικής αναδιαμόρφωσης και διαφοροποίησης, με σκοπό την ορθή μορφογένεση και δημιουργία ενός λειτουργικού οργανισμού. Η ΕΜΤ τύπου ΙΙ συνδέεται με την αναγέννηση των ιστών, την ίνωση, και σχετίζονται με τη φλεγμονή. Η ΕΜΤ τύπου ΙΙΙ συμβαίνει στα πλαίσιο νεοπλασίας.

Η μελλοντική έρευνα θα επικεντρωθεί πιθανών στην αποκάλυψη μοριακών ομοιοτήτων και διαφορών μεταξύ των διαφορετικών τύπων ΕΜΤ και υπόσχεται να είναι συναρπαστική. Τα νέα πειραματικά μοντέλα ίσως απαντήσουν σε σημαντικά, ακόμα-αναπάντητα ερωτήματα, που αφορούν στους σηματοδοτικούς μηχανισμούς στο εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων που ενορχηστρώνουν τους διάφορους τύπους ΕΜΤ.

REFERENCES

1. Hay ED. An Overview of Epithelio-Mesenchymal Transformation. Acta Anat (Basel). 1995;154:8-20.
2. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. Clin Invest 2009;119:1420-1428.
3. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development and disease. J Cell Biol 2006;172:973-981.
4. Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. AJP - Lung Physiol 2007;293:L525-L534.
5. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Pathol 2005;166:1321-1332.
6. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. J Clin Invest 2003;112:1776-1784.
7. Kalluri R. EMT : When epithelial cells decide to become mesenchymal – like cells. J Clin Invest 2009;119:1417-1419.
8. Mitu GM, Wang S, Hirschberg R. BMP-7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. AJP - Renal Physiol 2007;293:F1641-F1648.
9. Prindull G, Zipori D. Environmental guidance of normal and tumor cell plasticity: epithelial mesenchymal transitions as a paradigm. Blood 2004;103:2892-2899.
10. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. J Clin Invest 2009;119:1438-1449.
11. Zavadil J, Haley J, Kalluri R, Muthuswamy SK, Thompson E. Epithelial-Mesenchymal Transition. Cancer Res 2008;68:9574-9577.
12. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005;115:209-218.
13. Li J, Deane JA, Campanale NV, Bertram JF, Ricardo SD. The contribution of bone marrow-derived cells to the development of renal interstitial fibrosis. Stem Cells.

2007;25:697-706.

14. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. Nat Med 2007;13:952-961.

15. Goumenos D, Tsomi K, Iatrou C, Oldroyd S, Sungur A, Papaioannides D, Moustakas G et al. Myofibroblasts and the progression of crescentic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1652-1661.

16. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, Sheppard D, Chapman HA. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:13180 13185.

17. Kasai H, Allen JT, Mason RM, Kamimura T, Zhang Z. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). Respir Res 2005;6:56.

18. Saika S, Kono-Saika S, Ohnishi Y, Sato M, Muragaki Y, Ooshima A, Flanders KC et al. Smad3 signaling is required for epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium after injury. Am J Pathol 2004;164:651-663.

19. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. J Mol Med (Berl) 2004;82:175-181.

20. Hirschberg R. Wound Healing in the Kidney: Complex Interactions in Renal Interstitial Fibrogenesis. J Am Soc Nephrol 2005;16:9-11.

21. Sato N, Sanjuan IM, Heke M, Uchida M, Naef F, Brivanlou AH. Molecular signature of human embryonic stem cells and its comparison with the mouse. Dev Biol 2003;260:404-413.

22. Liu Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pthologic Significance, Molecular Mechanism and Therapeutic Intervention. J Am Soc Nephrol 2004;15:1-12.

23. Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:279-284.

24. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell 2008;133:704-715.

25. Roxburgh SA, Murphy M, Pollock CA, Brazil DP. Recapitulation of embryological programmes in renal fibrosis the importance of epithelial cell plasticity and developmental genes. Nephron Physiol 2006;103:139-148.

26. Cates JM, Byrd RH, Fohn LE, Tatsas AD, Washington MK, Black CC. Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Pancreas 2009;38:e1-e6.

27. Kabashima A, Higuchi H, Takaishi H, Matsuzaki Y, Suzuki S, Izumiya M, Iizuka H et al. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF-beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion. Int J Cancer. 2009;124:2771-2779.

28. Vincent-Salomon A, Thiery JP. Host microenvironment in breast cancer development: epithelial-mesenchymal transition in breast cancer development. Breast Cancer Res 2003;5:101-106.

29. Radisky DC. Fibroblasts act as co-conspiration for chemotherapy resistance. Cancer Biology & Therapy 2008;7:1348-1349.

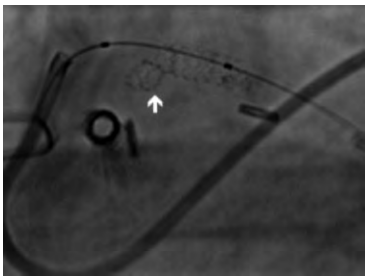
30. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell 2009;139:871-890.

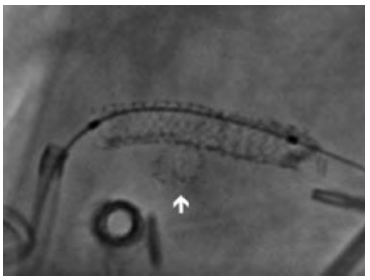
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τον Καθηγητή Νεφρολογίας κ. Γούμενο για τις πολύτιμες συμβουλές, παρατηρήσεις και διορθώσεις.

Quiz

Στεφανιαία αγγειογραφία σε ασθενή που προσήλθε στο Νοσοκομείο με συμπτώματα ασταθούς στηθάγχης. Ποια είναι η διάγνωση;





Η απάντηση στη σελίδα 68

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
Interesting Case

Τυροειδοποιημένη αποτιτάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας μιμούμενη καρδιακό όγκο στο υπερηχοκαρδιογράφημα

Caseous calcification of the mitral annulus: A tumor-like appearance on echocardiography

ABSTRACT

Caseous calcification of the mitral annulus: A tumor-like appearance on echocardiography

Cihan Sengul[1], Betul Cengiz[1], Cihan Cevik[2], Nuri Kurtoglu[1]

[1]Gaziosmanpasa Hospital, Cardiology Division, Istanbul, Turkey
[2]Texas Heart Institute St. Luke's Episcopal Hospital,
Baylor College of Medicine, Cardiology Division, Houston, TX

Caseous calcification of the mitral annulus is a rare form of periannular calcification and needs to be differentiated from abscess and tumours. We report the case of a 58-year-old woman, in whom caseous calcification of the mitral annulus was found at transthoracic echocardiography. Cardiac surgery was performed because of medium mitral stenosis, impairment of functional capacity, and suspicion of cardiac tumor. Surgical findings in such cases reveal a pale caseous material that is not malignant, and surgery should be reserved for coexistent mitral valve lesions. **[Ach Iatr 2013;32:61-63]**

Key words: Annular calcification, caseous calcification, cardiac surgery

Correspondence: Cihan Sengul
Kosuyolu Mahallesi Huzur Apt 158 Kadikoy, Istanbul, Turkey
E-mail: drcsengul@yahoo.com, Phone: +905053350596, Fax:+902126153849

Submitted 9–8–12, Revision accepted 12–9–12

Cihan Sengul[1]
Betul Cengiz[1]
Cihan Cevik[2]
Nuri Kurtoglu[1]

[1]Gaziosmanpasa Hospital, Cardiology Division, Istanbul, Turkey
[2]Texas Heart Institute St. Luke's Episcopal Hospital, Baylor College of Medicine, Cardiology Division, Houston, TX, USA

Correspondence:
Cihan Sengul
Kosuyolu Mahallesi Huzur Apt 158 Kadikoy, Istanbul, Turkey
E–mail: drcsengul@yahoo.com
Tel: +905053350596
Fax: +902126153849
Submitted: 9–8–12
Revision accepted: 12–9–12

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τυροειδοποιημένη αποτιτάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας αποτελεί μία σπάνια μορφή περιβαλβιδικής αποτιτάνωσης και χρήζει διαφορικής διάγνωσης από το απόστημα και τους όγκους. Περιγράφουμε την περίπτωση ασθενούς ηλικίας 58 ετών, στην οποία διαγνώστηκε τυροειδοποιημένη αποτιτάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς. Η ασθενής υποβλήθηκε σε καρδιοχειρουργική επέμβαση λόγω μετρίου βαθμού στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας με συνοδό καρδιακή ανεπάρκεια, και επίσης λόγω υποψίας καρδιακού όγκου. Τα χειρουργικά ευρήματα σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η ανεύρεση ενός υπόχρωμου τυροειδοποιημένου υλικού το οποίο δεν είναι κακόηθες, ενώ χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με συνοδό παθολογία της μιτροειδούς βαλβίδας. [Αχ Ιατρ 2013;32:61-63]

Λέξεις κλειδιά: Αποτιτάνωση δακτυλίου βαλβίδας, Τυροειδοποίηση, Καρδιοχειρουργική

INTRODUCTION

Mitral annular calcification (MAC) is a common echocardiographic finding. Caseous calcification (CC) is a rare variant seen as a large mass with echolucencies that resembles a tumor, with an echocardiographic prevalence of 0.6% in patients with MAC.[1] We describe a patient who was referred to our echocardiographic laboratory because of progressive impairment of functional capacity, and in whom medium mitral stenosis were found.

CASE REPORT

A 58-year-old woman with effort dispnea since last 3 months was examined in the out-patient cardiology clinic. She had only hypertension. An electrocardiogram was completely normal. Physical examination was normal but a diastolic murmur heard at apex.The functional status of the patient was NYHA class 2. She underwent transthoracic echocardiography (TTE) to assess her left ventricular systolic function and the patency of heart valves. The valve area was measured by PHT and found to be 1,4 cm2. The severity was medium. Systolic PHT was 40 mmHg. The TTE showed a large, heteregenic mass (2.0 ×3.3 cm) with central echo-lucencies resembling a posterior periannular tumor without acoustic shadowing (Figure 1). Although left ventricular function was good, reduced mobility of the mitral posterior leaflet with 17/8 mmHg maximum and mean gradient was observed. There was minimal mitral insufficiency. Surgery

Figure 1: Apical two chamber view shows the heterogenic mass with central echo-lucencies

was performed for primary diagnosis and treatment. The mass under the endocardium lying from mitral annulus towards the mitral posterior leaflet was observed. The incision of the mass was made parallel to the mitral posterior leaflet annulus. There were myxoid degeneration in the mass. The cavity of the mass was evacuated and cleaned. The cavity was closed by capitonnage technique. Pathology findings revealed locally calcified, glycoseaminoglicans deposit of degenerative mitral annulus suggestive of caseous calcification with liquefaction necrosis (Figure 2). The patient was discharged after seven days with symptomatic improvement.

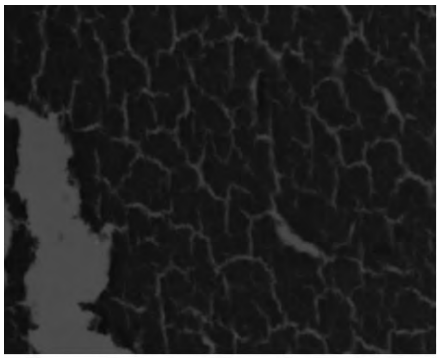


Figure 2 shows locally calcified, glycoseaminoglicans deposit suggestive of caseous calsification with liquefaction necrosis

DISCUSSION

Mitral annular calcification is a common echocardiographic finding, especially in the elderly.[2] CC is a rare condition whose pathogenetic mechanism has not yet been defined clearly.[3] It generally appears as a large spheric mass like calcification with a central echolucent area. Due to its unusual characteristics, it may be misdiagnosed as a tumour or abscess. Echocardiographers should be familiar with this rare form of MAC. The distinction between CC, tumour, and mitral annulus abscess can be based on their different clinical presentations. The location, extansion, and the well-defined borders of calcification are characteristic of CC. TEE, cardiac fast CT, magnetic resonance imaging or single photon emission CT could be useful in some cases. A recent study has shown the superior role of three dimentional transesophageal echocardiography than two dimentional transthoracic and transesophageal echocardiography in demonstrating the typical toothpaste like appearance of caseous calcification of mitral valve.[4] Lubarsky et al demonstrated the usefulness of computed tomographic coronary angiography in detection and differential diagnosis of the mitral annulary calcification.[5] Nevertheless intramyocardial tumor cannot be ruled out completely on imaging studies. The lack of a large amount of calcification and its location at the mitral-aortic fibrosa, sometimes with systolic flow in the cavity visualized by colour Doppler, are characteristics of a mitral abscess.

Caseous calcification is not a malignant disease. Surgical findings in such cases reveal a pale caseous material that is not malignant, and surgery should be reserved for cases of uncertain diagnosis and coexistent mitral valve lesions such as in this case.[6]

The interesting point of the case reported in this manuscript is that the patient had impairment of functional capacity and CC was responsible for mitral stenosis.

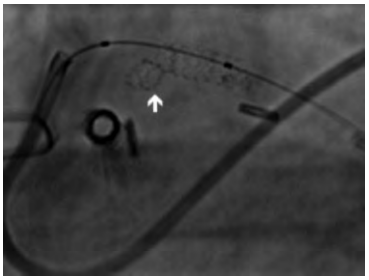
CONCLUSION

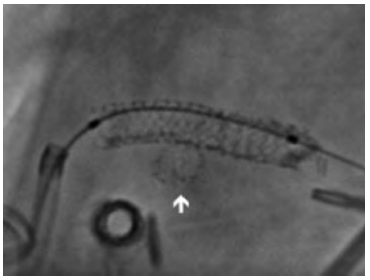
Caseous calcification is a rare form of annular calcification that needs to be considered and confirmed using TTE since otherwise there is a risk of diagnostic confusion or misdiagnosis.

REFERENCES

1. Harpaz D, Auerbach I, Vered Z, Motro M, Tobar A, Rosenblatt S. Caseous calcification of the mitral annulus: a neglected, unrecognized diagnosis. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 825–831.
2. Izgi C, Cevik C, Basbayraktar F. Caseous calcification and liquefaction of the mitral annulus: a diagnostic confounder. Int J Cardiovasc Imaging 2006; 22: 543–545.
3. Gramenzi S, Mazzola AA, Tagliaferro B, Protasoni G, Brusoni D, D'Aloya G, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: unusual case of spontaneous resolution. Echocardiography 2005; 22: 510–513.
4. Assudani J, Singh B, Samar A, Pannu J, Singh A, Nabavizadeh F, et al. Live/real time three-dimentional transesophageal echocardiographic findings in caseous mitral annular calcification. Echocardiography 2010; 27: 1147–1150.
5. Lubarsky L, Jelnin V, Marino N, Hecht HS. Images in cardiovascular medicine. Caseous calcification of the mitral annulus by 64-detector-row computed tomographic coronary angiography: a rare intracardiac mass. Circulation 2007; 116: e114–115.
6. Teja K, Gibson RS, Nolan SP. Atrial extension of mitral annular calcification mimicking intracardiac tumor. Clin Cardiol 1987; 10: 546–548.

Απάντηση στο Quiz





Η στεφανιογραφία δείχνει σπάσιμο ενδοστεφανιαίου μεταλλικού stent (stent fracture).

Το σπάσιμο προφανώς προκλήθηκε από απόπειρα διάτασης με μπαλόνι του μεταλλικού stent το οποίο ηταν επαναστενωμένο.

Ο Θεραπευτής Ιατρός
Practicing Physician

Προς μια διαφορετική φιλοσοφία σχετικά με την πρόληψη της Καρδιοαγγειακής Νόσου

Towards a different philosophy with regard to the prevention of cardiovascular disease

ABSTRACT

Towards a different philosophy with regard to the prevention of cardiovascular disease

Constantinos Karoggiannis, Nicholas Karogiannis

Patras, Greece

This review discusses the subject of how to estimate the overall cardiovascular risk due to known risk factors for the coronary and more generally cardiovascular disease e. g. age, male sex, cholesterol, smoking, hypertension, diabetes. Originally the risk factors were proposed by the famous cardiologic study of Framingham which proved a clear causative relation between these risk factors and the coronary heart disease. This study proposed a model to estimate the risk, the so-called Framingham risk score, which was improved over time with other variables, such as new biomarkers including high-sensitivity c-reactive protein (hsCRP) etc and noninvasive imaging examinations, mainly the measurement of calcium of the coronary arteries and the intima- media thickness of carotids. With better estimate of risk and drastic intervention in the modification of factors with modern drugs such as statins, amea, aspirin etc, significant reduction of morbidity and mortality of cardiovascular disease was achieved over the past 40 years. However the contribution of modern invasive treatment of reperfusion in that outcome should not be underestimated. Nevertheless a large portion of risk remains unidentified and hence untreated. Moreover even when the risk is addressed it is not always sufficiently dealt with. Most important, the benefit achieved with progress in diagnosis and prevention, should be cancelled by the increased epidemic of obesity and diabetes. A different philosophy begins to emerge that aims at the dissuasion of appearance of risk factors with change in life style from childhood with the collaboration of family, school and State. There are serious clues about the advantages of this strategy which corresponds to the deeper notion of prevention and concerns not only the cardiovascular disease but also the human health in general including the prevention of cancer. **[Ach Iatr 2013;32:65-76]**

Key words: Framingham risk score, New biomarkers, Non-invasive imaging examinations, Primordial prevention, Residual risk, Risk estimate, Risk factors of coronary heart disease.

Correspondence: Constantinos Karogiannis
6 Agiou Andreou Street, 26223 Patras, Greece,
Tel/Fax: +30 2610224864, E–mail: dbkarog@gmail.com

Submitted 12–9–12, Accepted 20–9–12

Δρ Κωνσταντίνος Καρόγιαννης
Νικόλαος Καρόγιαννης
Καρδιολόγοι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ανασκόπηση συζητείται το θέμα της εκτίμησης του καρδιοαγγειακού κινδύνου, που στηρίζεται στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας και γενικότερα της καρδιοαγγειακής νόσου (ηλικία, άρρεν φύλο, χοληστερόλη, κάπνισμα, υπέρταση, διαβήτης). Η πατρότητα των παραγόντων κινδύνου ανήκει στην περίφημη καρδιολογική μελέτη του Framingham που απέδειξε την καθαρή αιτιολογική σχέση μεταξύ αυτών και της στεφανιαίας νόσου. Από την μελέτη αυτή παρήχθη ένα πρότυπο εκτίμησης του κινδύνου. Το μοντέλο βαθμολόγησης του καρδιοαγγειακού κινδύνου του Framingham, το οποίο βελτιώθηκε συν τω χρόνω με νεότερες μεταβλητές, όπως είναι νέοι βιοδείκτες (π.χ. hSCRP) και μη επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις, κυρίως η μέτρηση του ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Με την καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου και τη δραστική παρέμβαση στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, χάρις κυρίως στα σύγχρονα φάρμακα (π.χ. στατίνες, amea, ασπιρίνη κλπ) επιτεύχθηκε τα τελευταία 40 χρόνια σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της καρδιοαγγειακής νόσου χωρίς να υποτιμάται και η συμβολή σε αυτό των σύγχρονων θεραπειών, επαναιμάτωσης. Παρόλα αυτά παραμένει μεγάλο φορτίο κινδύνου αστόχευτο και άρα μη αντιμετωπίσιμο. Εξάλλου και όταν ο κίνδυνος εντοπίζεται δεν αντιμετωπίζεται πάντοτε επαρκώς. Το σπουδαιότερο δε είναι ότι το κέρδος που αποκτήθηκε με τις προόδους στη διάγνωση και στην πρόληψη κινδυνεύει να ακυρωθεί από την ενσκήπτουσα επιδημία της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Μια άλλη φιλοσοφία αρχίζει να αναδύεται, που αποβλέπει στην αποτροπή της εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου με αλλαγή του τρόπου ζωής από την παιδική ηλικία με την συνεργασια της οικογένειας του σχολείου και της πολιτείας. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για τα πλεονεκτήματα αυτής της στρατηγικής που ανταποκρίνεται στη βαθύτερη έννοια της πρόληψης και αφορά πέραν της καρδιοαγγειακής νόσου και την εν γένει υγεία του ανθρώπου συμπεριλαμβανομένης και της πρόληψης του καρκίνου. [Αχ Ιατρ 2013;32:65-76]

Λέξεις κλειδιά: αναίμακτες απεικονιστικές εξετάσεις, εκτίμηση κινδύνου, μοντέλο του Framingham, νέοι βιοδείκτες, παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ριζική πρόληψη, υπολειπόμενος κίνδυνος.

Αλληλογραφία:
Κων/νος Καρόγιαννης
Καρδιολόγος
Αγ. Ανδρέου 6, 26223 Πάτρα
Τηλ/Φαξ : 2610 224864
Υποβλήθηκε: 12-9-12
Έγινε δεκτή: 20-9-12

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηροσκλήρυνση, η επί τό νεωτερικότερο αθηροθρόμβωση, που αποτελεί κατεξοχήν το παθολογοανατομικό υπόστρωμα της καρδιοαγγειακής (ΚΑ) νόσου, αρχίζει συνήθως από την παιδική ηλικία και εξελίσσεται αθόρυβα επί σειρά δεκαετιών, ενώ η πρώτη κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι ένα καταστροφικό γεγονός, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιφνίδιος θάνατος.[1,14]

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αιφνίδιος θάνατος επισυμβαίνει σε ποσοστό 50% των ανδρών και 64% των γυναικών χωρίς κανένα σαφές προειδοποιητικό σημείο, η προηγούμενη διάγνωση της νόσου και αυτό υπογραμμίζει τη μεγάλη σημασία της πρωτοπαθούς πρόληψης.[2]

Η μακρά λανθάνουσα περίοδος της ΚΑ νόσου συνιστά μεγάλη πρόκληση γιατί παρέχει μια εξαιρετική ευκαιρία για προληπτική παρέμβαση, αρκεί βέβαια να εντοπισθούν εγκαίρως οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.[3]

Η εκτίμηση αυτού του κινδύνου στηρίζεται στην αναζήτηση των γνωστών παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (RF: Risk Factors) και την ταυτοποίηση των ασθενών υψηλού κινδύνου.[4]

Η αντίληψη μας για τους RF θεμελιώθηκε ουσιαστικά από την περιώνυμη καρδιολογική μελέτη του Framingham, η οποία εδώ και πάνω από 60 χρόνια συνεχίζει να προσφέρει πολύτιμες γνώσεις στην Ιατρική και ιδιαίτερα στην Προληπτική Καρδιολογία.

Οι ερευνητές του Framingham χρησιμοποίησαν αρχικά

την υπερχοληστερολαιμία, την υπέρταση και την ΗΚΓ/κή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ως παράγοντες κινδύνου και παρακολούθησαν προοπτικά μια μεγάλη πληθυσμιακή ομάδα (5.127 άνδρες και γυναίκες 30-62 ετών ελεύθερους στεφανιαίας νόσου κατά την αρχική εξέταση το 1948-1950) από την πόλη Framingham της Μασσαχουσέτης, επί μια εξαετία, καταγράφοντας τα περιστατικά της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Με τη στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων αναδείχθηκε καθαρά η αιτιολογική σχέση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου. Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης του Framingham δημοσιεύθηκαν το 1961 στο περιοδικό Annals of Int. Medicine και αποτέλεσαν ορόσημο στην ιστορία της προληπτικής καρδιολογίας. Η εργασία αυτή βοήθησε επί πλέον στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων οι RF οδηγούν στην ΣΝ.[5,6]

Τώρα είμαστε σε θέση να επεμβαίνουμε και να τροποποιούμε τους RF και όσο γρηγορότερα επιτυγχάνεται αυτό τόσο καλύτερα γιατί, όπως έχει αποδειχθεί από πλήθος εργασιών, η καταπολέμηση των RF μπορεί να αναχαιτίσει σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της ΣΝ και να βελτιώσει την κλινική έκβαση.[4,5,6,7,8,9]

Με την πάροδο του χρόνου διευρύνθηκε το φάσμα των παραγόντων κινδύνου και συμπεριέλαβε την υπέρταση, το κάπνισμα, την υπερχοληστερολαιμία (ολική και HDL χοληστερόλη), την ηλικία, το φύλο και τον σακχαρώδη διαβήτη για να αναφέρουμε τις μεταβλητές που καθιερώθηκαν ως παραδοσιακοί RF, ελήφθησαν δε ως σκληρά καταληκτικά σημεία το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο στεφανιαίος θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τα δεδομένα της καρδιολογικής μελέτης του Framingham (FHS: Framingham heart study), οδήγησαν στην παραγωγή ενός στατιστικού μοντέλου εκτίμησης του ΚΑ κινδύνου, του γνωστού ως παραδοσιακού μοντέλου του Framingham (FRS: Framingham Risk Score) που παραμένει σε ισχύ μέχρι σήμερα[10] και είναι το ευρύτερα χρησιμοποιημένο τουλάχιστον στις ΗΠΑ.

Με το παραχθέν μοντέλο και τους σχετικούς πίνακες που προέκυψαν από αυτό, παρέχεται ένα χρήσιμο εργαλείο στους γιατρούς για αρχική εκτίμηση του κινδύνου. Σήμερα μάλιστα είναι διαθέσιμοι εύχρηστοι υπολογιστές σε απευθείας σύνδεση με το διαδίκτυο (Διευθ. www.chd Taskforcecom).[4,9]

Παρόμοια μοντέλα αναπτύχθηκαν στην Ευρώπη και στο Ηνωμένο Βασίλειο με παραλλαγές αλλά στην ίδια πάντοτε φιλοσοφία με το FRS (SCORE, ASSIGNE, GRISK κ.λ.π.) εκτιμούν δε όλα τον 10ετή απόλυτο ΚΑ κίνδυνο.[4,6,10,11] Τα επιτεύγματα της FHS και ιδιαίτερα η διαπίστωση της αιτιολογικής σχέσης μεταξύ RF και καρδιοαγγειακών συμβαμάτων αποτελούν μια από τις μεγαλύτερες κατακτήσεις της επιδημιολογίας του 20ού αιώνα[11] και προσφέρουν με το παρεχθέν πρότυπο (FRS) τη δυνατότητα στο γιατρό να εκτιμήσει τον κίνδυνο και να παρέμβει προληπτικά, όπου υπάρχει ανάγκη.

Βαθμολόγηση του καρδιοαγγειακού κινδύνου με τη μέθοδο του Framingham (Framingham Risk Score: FRS)

Το πρότυπο του Framingham και οι παραδοσιακοί RF διατηρούν, όπως ελέχθη την ισχύ τους μέχρι σήμερα και αποτελούν τη βάση της προληπτικής καρδιολογίας[10] Η βαθμολόγηση του κινδύνου κατατάσσει τους ασθενείς σε τρεις κατηγορίες: χαμηλός κίνδυνος: <10%, ενδιάμεσος κίνδυνος 10%-20% και υψηλός κίνδυνος ≥20%. Τα ποσοστά αφορούν καρδιοαγγειακά επεισόδια σε μια 10ετία.

Με βάση αυτή τη διαστρωμάτωση διαμορφώθηκαν οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες. Πρωταρχικό παράδειγμα αποτελεί η 3η διακήρυξη της ομάδας των εμπειρογνωμόνων για τη θεραπεία των ενηλίκων (ATP III: adult treatment panel 3 report) από το εθνικό πρόγραμμα αγωγής χοληστερόλης (NCEP:National Cholesterol Education Program) των ΗΠΑ. Σύμφωνα με αυτήν την ανακοίνωση προτείνεται η κλιμάκωση της θεραπείας ανάλογα με το επίπεδο των RF με ιδιαίτερη έμφαση στην χοληστερόλη[10,12]

Η παραπάνω προληπτική παρέμβαση (στατίνες, ασπιρίνη κ.λπ.) αφορά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (≥20%). Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (<10%) η αντιμετώπιση είναι συντηρητική και αφορά τη βελτίωση του τρόπου ζωής.

Η κατηγορία του ενδιάμεσου κινδύνου (10%-20%) αποτελεί την πιο αβέβαιη περιοχή και εκεί εστιάζεται ο μεγαλύτερος προβληματισμός για το πρακτέο, όπως θα αναπτυχθεί λεπτομερώς πιο κάτω.[10,12,13,14]

Όμως παρά την αναμφισβήτητη στατιστική αξία του FRS για την πρόβλεψη του ΚΑ κινδύνου σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, για το συγκεκριμένο άτομο, που ο γιατρός καλείται να εκτιμήσει τον κίνδυνο, το παραδοσιακό μοντέλο παρουσιάζει σημαντικό έλλειμμα προβλεπτικής ικανότητας και ιδιαίτερα, όσον αφορά στις περιπτώσεις ενδιάμεσου κινδύνου και έχει δεχθεί πολλές επικρίσεις για τις ατέλειές του λαμβανόμενου

υπόψη, ότι τα περισσότερα ΚΑ επεισόδια επισυμβαίνουν σε άτομα που δεν έχουν χαρακτηρισθεί ως υψηλού κινδύνου με το FRS.[2,4,5,10,14,15]

Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα της Εθνικής Επιθεώρησης Υγείας και Διατροφής των ΗΠΑ, μεταξύ υγιών ενηλίκων 20-79 ετών, ποσοστό 85% έχει χαρακτηρισθεί ως χαμηλού κινδύνου (<10%) και μόνον 2% υψηλού κινδύνου (≥20%) σύμφωνα με το FRS· και όμως τα άτομα με χαμηλό κίνδυνο ήσαν υπεύθυνα για τα 2/3 του συνολικού δημόσιου κινδύνου[14]. Επίσης από τα δεδομένα της μελέτης PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) προέκυψε ότι το 80% του άρρενος πληθυσμού 35-65 ετών ανήκαν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου (3% στη 10ετία), το 14% ανήκαν στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου (13% στη 10ετία) και το 6% στην ομάδα υψηλού κινδύνου (33% στη 10ετία).

Όμως το 32% όλων των εμφραγμάτων επισυνέβησαν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, το 35% στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου και το 33% στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Εάν λοιπόν προσφερθεί προληπτική θεραπεία στο 20% του πληθυσμού (άθροισμα ασθενών ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου)το 1/3 περίπου των ατόμων που θα υποστούν έμφραγμα δεν θα είχαν καμία ευκαιρία να βοηθηθούν με προληπτική αγωγή.[9]

Το μεγάλο ποσοστό εμφραγμάτων από τα άτομα μη υψηλού κινδύνου έχει ασφαλώς σχέση με την συντριπτική αριθμητική υπεροχή αυτού του πληθυσμού, που οδηγεί σε υψηλό αθροιστικό ποσοστό επί του συνόλου των εμφραγμάτων.[9,14]

Όμως, όπως φαίνεται και από την βελτιωμένη επαναταξινόμηση με την προσθήκη νεότερων μεταβλητών στο παραδοσιακό FRS, για την οποία θα γίνει λόγος πιο κάτω, υπάρχουν αρκετά άτομα που έχουν λανθασμένα ταξινομηθεί σε κατώτερο επίπεδο κινδύνου με το FRS.

Ως αίτια της ανεπάρκειας της προβλεπτικής ικανότητας του FRS έχουν ενοχοποιηθεί πολλά μεταξύ των οποίων η φυλετική ετερογένεια, η ισχυρή επίδραση της ηλικίας στο τελικό αποτέλεσμα με συνέπεια άνδρες μη καπνιστές < 45 ετών και σχεδόν όλες οι γυναίκες <60 ετών να χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου.[14]

Το παραδοσιακό μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη του το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (<60 ετών), το ψυχολογικό stress και ορισμένες παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου (αντίσταση στην ινσουλίνη, τριγλυκερίδια), ούτε ακόμα τι ενδεχόμενες μεταβολές στα επίπεδα των RF κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.[8,9]

Αγνοεί επίσης ορισμένες περιπτώσεις με ασυνήθως υψηλές τιμές μεμονωμένων μεταβλητών, όπως συμβαίνει στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία αλλά και σε ορισμένα περιστατικά με μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης γιατί το παραδοσιακό μοντέλο έχει σχεδιασθεί για συνήθεις διακυμάνσεις των παραγόντων κινδύνου.[9] Τέλος ο χαμηλός κίνδυνος στα πλαίσια της 10ετίας δεν αποκλείει τον υψηλό μακροπρόθεσμο κίνδυνο, με αποτέλεσμα να μένουν αβοήθητα άτομα, που έχουν ταξινομηθεί ως χαμηλού κινδύνου.[2,4,10]

Γενικά οι παραδοσιακοί RF εξηγούν ένα σημαντικό μέρος αλλά όχι το σύνολο του υπέρμετρου καρδιαγγειακού κινδύνου. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ένα ποσοστό 10%-20% με στεφανιαία νόσο δεν έχει κανένα παράγοντα κινδύνου.[16]

Τις αδυναμίες του κλασσικού προτύπου επιχείρησαν να καλύψουν οι ερευνητές προτείνοντας διάφορους τρόπους πέραν των παραδοσιακών RF.[14,17]

Μια πρόταση είναι ο εμπλουτισμός του FRS με πρόσθετες μεταβλητές, όπως είναι διάφοροι νεότεροι βιοδείκτες, που έχουν σχέση με την διαδικασία ανάπτυξης της αθηροθρόμβωσης. Τέτοιοι βιοδείκτες είναι η hsCRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας) η λιποπρωτεΐνη (α), το ινωδογόνο, η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνη A^2 φωσφολιπάση, η β-2 μικροσφαιρίνη και η μικρολευκωματινουρία για να αναφέρουμε μερικούς από αυτούς.[16,27]

Επίσης με τη χρήση μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων, που παρέχουν τη δυνατότητα αμεσότερης πρόσβασης στα αγγεία και εκτίμησής τους από άποψη αθηροσκλήρωσης.

Στις τελευταίες ανήκουν κυρίως η μέτρηση του ασβεστίου (Ca) των στεφανιαίων αρτηριών με αξονική τομογραφία και η υπερηχητική εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.

Στο φάσμα των πρόσθετων μεταβλητών μπορεί να συμπεριληφθεί ο σφυροβραχιόνιος δείκτης και η δοκιμασία κόπωσης. Ο πρώτος παριστά τη σχέση μεταξύ της συστολικής πίεσης του σφυρού και του βραχίονος.

Οι παραπάνω εξετάσεις και ιδιαίτερα οι απεικονιστικές μπορούν να αποκαλύψουν έγκαιρα την ασυπτωματική αθηροσκλήρυνση και να κινητοποιήσουν τον γιατρό και τον ασθενή για λήψη προληπτικών μέτρων.

Μεταξύ των μεταβλητών, που προτείνονται για τη βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας του παραδοσιακού μοντέλου (FRS), τη μεγαλύτερη υποστήριξη από τα ερευνητικά δεδομένα έχουν η μέθοδος ποσοτι-

κής εκτίμησης του Ca των στεφανιαίων και η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.[2]

Το 2006 μια νεοπαγής μη κερδοσκοπική εταιρία, η SHAPE (Society for heart Attack Prevention and Education), εδημοσίευσε στο Circulation ένα νέο αλγόριθμο, όπου ενσωμάτωσε στους παραδοσιακούς RF τις μεθόδους ποσοτικής εκτίμησης της ενασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών και μέτρησης του πάχους του έσω- μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Σκοπό είχε τη βελτίωση της εκτίμησης του ΚΑ κινδύνου και συνιστούσε την εφαρμογή τους σε όλους τους άνδρες 45-75 ετών και σε όλες τις γυναίκες 55-75 ετών, εξαιρουμένων των περιπτώσεων πολύ χαμηλού κινδύνου (χοληστερόλη ≤200mg/dL, ΑΠ ≤ 120/80 mmHg χωρίς κάπνισμα, διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο και χωρίς οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου),[1,2,13] καθόσον πολλά δεδομένα αποδεικνύουν την ηυξημένη προγνωστική ικανότητα αυτών των μεθόδων, που έχουν τη δυνατότητα να αποκαλύπτουν την αθηροσκλήρυνση σε προσυμπτωματικό στάδιο, λαμβανομένου υπόψη, ότι υπάρχει σημαντική διαφορά αθηροσκληρυντικού φορτίου μεταξύ ασθενών με τα ίδια επίπεδα παραγόντων κινδύνου. Άλλωστε έχει βρεθεί, ότι ένα μεγάλο ποσοστό ανδρών (60%-75%) και γυναικών (90%) με ΚΑ επεισόδια προέρχονται από τις ομάδες χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου που δεν είναι όλοι απαραίτητα υποψήφιοι για προληπτική θεραπεία.[1]

Ποσοτική εκτίμηση του ασβεστίου (Ca) των στεφανιαίων αρτηριών (Coronary Artery Calcium Scoring: CACS)

Η εναπόθεση Ca στις στεφανιαίες αρτηρίες υποδηλώνει κατά κανόνα ότι υπόκεινται αθηροσκληρυντικές βλάβες ενώ συμβαίνει σπάνια σε φυσιολογικές αρτηρίες. Αντίθετα αθηροσκλήρυνση μπορεί να υφίσταται χωρίς εναπόθεση Ca.[2]

Η διαπίστωση του Ca στις στεφανιαίες επιτυγχάνεται με αξονική τομογραφία (εκπομπής δέσμης ηλεκτρονίων και πολλαπλών τομών) και βαθμολογείται σύμφωνα με την κλίμακα του Agatston : < 10 = ελάχιστη, 11–99 = μέτρια, 100–400= αυξημένη και >400 = εκτεταμένη εναπόθεση ασβεστίου.[36]

Η βαθμολόγηση του Ca προσδίδει επιπρόσθετη προβλεπτική αξία πέραν εκείνης των παραδοσιακών RF και αυτό ισχύει για όλα τα έθνη και για αμφότερα τα φύλα. Είναι επίσης ανεξάρτητος δείκτης πρόβλεψης της νόσου.[2]

Η πολυεθνική μελέτη MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) παρακολούθησε προοπτικά 6.814 άτομα 45-84 ετών, διαφόρων εθνικοτήτων από το 2002-8 και προσέφερε ισχυρή ένδειξη, ότι ένα μεγάλο μέρος εξ αυτών με ενδιάμεσο κίνδυνο κατά το FRS, θα μπορούσε να επαναταξινομηθεί στις κατηγορίες χαμηλού και υψηλού κινδύνου όταν η μέτρηση του Ca προστεθεί στις μεταβλητές του FRS.[18]

Πράγματι ένα ιδανικό μοντέλο θα όφειλε να μετακινήσει τους ασθενείς της αβέβαιης ενδιάμεσης ζώνης προς τα άκρα (χαμηλός και υψηλός κίνδυνος) όπου η διαχείρισή τους είναι πιο ξεκάθαρη. Η MESA έδειξε, ότι η προσθήκη του σκορ του Ca σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου κατά το FRS μετακινούσε ένα ποσοστό 16% στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου και 39% την κατηγορία του χαμηλού κινδύνου και το σπουδαιότερο, από τα 115 επεισόδια που επισυνέβησαν στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου 48 (41%) ήσαν μεταξύ των ασθενών που επαναταξινομήθηκαν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου ενώ 15 (13%) μεταξύ των επαναταξινομηθέντων στον χαμηλό κίνδυνο.[18]

Στη μελέτη αυτή από τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που ήσαν >3.000, μόνο 4 επαναταξινομήθηκαν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, γεγονός που σημαίνει ότι η μέθοδος δεν προσφέρεται για εφαρμογή στην κατηγορία αυτή.

Ένας δείκτης που ποσοτικοποιεί τη βελτίωση της επαναταξινόμησης (δείκτης τελικής βελτίωσης της επαναταξινόμησης) είναι πράγματι σταθερά υψηλότερος σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου.[18,3] Εν τούτοις βρέθηκε πρόσφατα, ότι 15%-25% των ασθενών χαμηλού κινδύνου κατά το FRS παρουσίασε υπολογίσιμη ανασβέστωση των στεφανιαίων και άραγε μεγαλύτερο κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών επεισοδίων.[19]

Μια άλλη σημαντική διαπίστωση είναι ότι το μηδενικό φορτίο ασβεστίου (CACS=O) αποτελεί πολύ ισχυρό δείκτη χαμηλού κινδύνου (περίπου 1% στη 10ετία).Το μηδενικό φορτίο Ca σχετίζεται επίσης με χαμηλό κίνδυνο στους διαβητικούς. Είναι σημαντικό ότι περίπου 30% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έχουν CACS=O και αυτό αποτελεί ένδειξη ότι ο διαβήτης δεν είναι υποχρεωτικά ένα ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου.[3]

Η εμφανώς καλοήθης πρόγνωση του μηδενικού φορτίου Ca, όπως φάνηκε από μεγάλες προοπτικές μελέτες καθιστά τη μέθοδο ανώτερη από το πυρηνικό test και το stress echo.[20]

Απουσία Ca στις στεφανιαίες έχει παρατηρηθεί στο

40% - 55% μιας πληθυσμιακής ομάδας ασυμπτωματικών ατόμων και ταυτοποιεί ένα υποσύνολο χαμηλού κινδύνου στο οποίο θα ήταν δυνατό να αποφευχθούν φαρμακευτικές θεραπείες και περαιτέρω εξετάσεις.[1]

Το μηδενικό σκορ Ca, επειδή δίνει μια μικρή πιθανότητα σοβαρής αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, θα μπορούσε να αποτελέσει σοβαρή ένδειξη αποκλεισμού της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.[38]

Όταν το CACS≥100, έχει βρεθεί, ότι 10πλασιάζετι ο κίνδυνος σε σχέση με ιό CACS=0 και βελτιώνεται η επαναταξινόμηση και στις τρεις κατηγορίες κινδύνου.[19]

Σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε CACS και συχρόνως σε δοκιμασίες προκλητής ισχαιμίας (π.χ. σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό θάλιο) υπάρχει μια σχέση –ουδός μεταξύ βαθμού ενασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών και προκλητής ισχαιμίας του μυοκαρδίου δηλαδή όταν το σκορ Agatston είναι < 400, η συχνότητα προκλητής ισχαιμίας είναι μικρή, ενώ ≥400 αυξάνει βαθμιαία και δικαιολογεί την εκτέλεση συμπληρωματικών εξετάσεων και γενικά περαιτέρω διερεύνησης, γιατί προφανώς ο κίνδυνος αποβαίνει ουσιαστικός.[3,19,21]

Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ο κίνδυνος της ιονίζουσας ακτινοβολίας, που πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη στους νεότερους ασθενείς η σχετικά μικρή ειδικότητα και το υψηλό κόστος.[20,21]

Ως προς το τελευταίο η μελέτη EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by noninvasive imaging Research) προσέφερε πληροφορίες οικονομικού ενδιαφέροντος που διευκολύνουν τις πολιτικές αποφάσεις για την υγεία.

Στη μελέτη αυτή άτομα με CACS≤100, που σημειώτεον αποτελούσαν το 78% των εξετασθέντων είχε χαμηλό κόστος με την αποφυγή περαιτέρω εξετάσεων, οι οποίες συνήθως διενεργούνται σε άτομα με κάποιον μετρήσιμο κίνδυνο. Αντίθετα τα κόστη για εξετάσεις που επακολούθησαν και γενικά για ιατρικές δαπάνες ήσαν υψηλά όταν το φορτίο ασβεστίου ήταν 400 και άνω (CACS≥400). Όμως η κατηγορία αυτή αποτελούσε το 8.2% των εξετασθέντων. Οι ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ≥1000 επιβάρυναν ιδιαίτερα το κόστος αλλά αποτελούσαν μικρό ποσοστό (2.2%).[21]

Ο κίνδυνος της ακτινοβολίας (μια εξέταση Ca ισοδυναμεί με 33-60 οπισθιοπρόσθιες ακτινογραφίες θώρακος)[2] και το οικονομικό κόστος είναι από τους λόγους που οι επίσημες καρδιολογικές εταιρείες (ACC/AHA: Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας και Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία) τηρούν ακόμα μια επιφυλακτική στάση ως προς την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου για προσυμπτωματική διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, καθώς επίσης και το γεγονός ότι σπανίζουν μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν τη βελτίωση της κλινικής έκβασης από τη χρήση αυτών των μεθόδων· οπωσδήποτε θεωρούν λογική την επιλεκτική χρήση τους σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (ένδειξη IIa NYHA).[2,3,13,22]

Πάντως με την συγκέντρωση ολοένα και περισσότερων δεδομένων, αρχίζουν να συγκλίνουν οι απόψεις των επίσημων εταιρειών προς την SHAPE.[1,13]

Η εξέταση του Ca των στεφανιαίων πέραν της αξίας της για προσυμπτωματική διάγνωση της στεφανιαίας νόσου θα μπορούσε ακόμα να χρησιμεύει στην αίθουσα διαλογής των επειγόντων περιστατικών, σε περιπτώσεις με ύποπτη ΣΝ, προκειμένου να αποφασισθεί η περαιτέρω διερεύνηση (stress test) του ασθενούς ώστε να αποκλεισθεί η παρουσία σιωπηλής ισχαιμίας.[3,21]

Μέτρηση πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Carotid Intima-media Thickness: CIMT)

Η υπερηχογραφική διαπίστωση παθολογικής αύξησης (75%)του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής και της έσω καρωτίδας και μάλιστα η παρουσία πλακών έχει αποδεχθεί ότι αποτελεί δείκτη ηυξημένου κινδύνου ΚΑ συμβαμάτων και ένα ισοδύναμο της ΚΑ νόσου καθώς μαρτυρεί την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης.[1,17,23] Η πάχυνση ειδικότερα της έσω καρωτίδας βελτιώνει την ταξινόμηση που στηρίζεται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.[39]

Το παραδοσιακό μοντέλο του Framingham αδυνατεί να εντοπίσει πολλά άτομα που θα υποστούν ΚΑ επεισόδια. Το 38% των ασυμπτωματικών ατόμων νέας-μέσης ηλικίας με FRS≤5% έχουν παθολογικό υπερηχογράφημα καρωτίδων που σχετίζεται με αύξηση των ΚΑ επεισοδίων[24] και αυτό είναι ευνόητο γιατί όταν πάσχει μια αγγειακή περιοχή υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να συμμετέχουν και άλλες καθόσον η αθηροσκλήρυνση είναι κατά κανόνα διάχυτη ή τουλάχιστον πολυεστιακή νόσος. Καταυτό τον τρόπο το υπερηχογράφημα των καρωτίδων ανοίγει ένα παράθυρο στα αγγεία.

Η μελέτη METEOR έδειξε, ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών (984 από 5771) μέσης ηλικίας 57 ετών παρουσιαζαν ουσιαστική πάχυνση των καρωτίδων, ενώ είχαν ταξινομηθεί στην ομάδα χαμηλού κινδύνου με το

FRS. Έδειξε επίσης την ευεργετική επίδραση της Rosuvastatin στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης των καρωτίδων.[14]

Υπάρχει στατιστική σχέση μεταξύ CIMT και ΚΑ συμβαμάτων. Μια μετανάλυση έδειξε ότι για κάθε αύξηση του πάχους του έσω- μέσου χιτώνα κατά 0.1mm αυξάνει ο σχετικός κίνδυνος οξέος εμφράγματος κατά 10% ανεξάρτητα από του παραδοσιακούς RF.[17]

Επίσης το πάχος των καρωτίδων μεταβάλλεται, με την τροποποίηση των RF και μειώνεται ο κίνδυνος των ΚΑ συμβαμάτων, ιδιαίτερα με την χρήση των στατινών, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν και βαθμό υποστροφής των πλακών.[14] Με την προσθήκη του CIMT στο παραδοσιακό μοντέλο, σε μια μελέτη, και την αντικατάσταση της χρονολογικής ηλικίας από την αγγειακή ηλικία που προέκυψε, βελτιώθηκε η προβλεπτική ικανότητα του τελευταίου και από τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου ένα ποσοστό 36% επαναταξινομήθηκαν στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου και έλαβαν επιθετική θεραπεία.[2]

Η μέτρηση του πάχους των καρωτίδων κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις (τεχνογνωσία και πείρα) θα μπορούσε να εφαρμόζεται στο ιδιωτικό ιατρείο για εκτίμηση αμφίβολων περιπτώσεων.[2]

Οι επίσημες καρδιολογικές εταιρείες (ACC/AHA) έχουν δώσει στη μέθοδο την ένδειξη IIα.[13]

Παρά την υπεροχή της βαθμολόγησης του Ca των στεφανιαίων έναντι της υπερηχητικής εκτίμησης του πάχους των καρωτίδων σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα [1,2,] είναι προτιμότερο να αρχίζει κανείς με τις καρωτίδες και εφόσον διαπιστωθεί παθολογική πάχυνση η παρουσία πλακών να μην προχωρεί στην μέτρηση του Ca. Εάν όμως το υπερηχογράφημα των καρωτίδων είναι αρνητικό, είναι λογικό σε αμφίβολες περιπτώσεις, ενδιάμεσου συνήθως κινδύνου, να εξετάζεται το Ca των στεφανιαίων γιατί κάποιοι ασθενείς με φυσιολογικές καρωτίδες μπορεί να πάσχουν από στεφανιαία νόσο.[25]

Σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-Brachial Index: ABI)

Η σχέση της συστολική πίεσης του σφυρού προς τη συστολική πίεση του βραχίονα, ο αποκαλούμενος σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος, απλή και οικονομική. Έχει χρησιμοποιηθεί από χρόνια για τη διάγνωση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας αποτελεί όμως και δείκτη γενικευμένης αθηροσκλήρυνσης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη με 822 άτομα ελεύθερα ΚΑ νόσου, μέσης ηλικίας 64,3 ετών βρέθηκε επιπολασμός παθολογικού ABI σε ποσοστό 6%-23%. (παθ ABI:<0.90, η >1.4).

Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (FRS) από 463 ασθενείς το 12.3% είχαν παθολογικό ABI.

Στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, που περιελάμβανε 147 ασθενείς, ποσοστό 12,2% είχαν παθολογικό ABI.

Και τέλος στην ομάδα υψηλού κινδύνου με 212 ασθενείς 23.1% είχαν παθολογικό ABI.

Ένας χαμηλός δείκτης <0.9 αύξησε τη 10ετή ΚΑ θνησιμότητα στο διπλάσιο. Αυτός ο σημαντικός επιπολασμός παθολογικού ABI στις ομάδες χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου υπογραμμίζει τη δυνατότητα να συμβάλλει συμπληρωματικά προς το FRS στην εκτίμηση του κινδύνου.[15] Από μια άλλη όμως πιο πρόσφατη έρευνα επί 11.594 ασθενείς 45-64 ετών δεν επιβεβαιώθηκε η προηγούμενη δυνατότητα, αφού με την προσθήκη του ABI στο FRS δεν βελτιώθηκε ουσιαστικά η προβλεπτική ικανότητα του τελευταίου.[35]

Από τη διαφορά ηλικίας στις δύο μελέτες μπορεί να εικάσει κανείς ότι ο ABI σε νεότερες ηλικίες δεν προσφέρεται ως μέθοδος προσυμπτωματικής διάγνωσης της ΚΑ νόσου.

Δοκιμασία κόπωσης

Μια παθολογική δοκιμασία κόπωσης σχετίζεται με ηυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.[4] Για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου προκύπτουν πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα (αξίωμα Bayes)[2] και ως εκ τούτου δεν προσφέρεται ως μέθοδος προσυμπτωματικής διάγνωσης της ΣΝ στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Ένα θέμα προς συζήτηση είναι κατά πόσον τα ασυμπτωματικά άτομα με κάποιο φορτίο κινδύνου (μη υψηλού κινδύνου) που είναι υποψήφια για stress test (απλή δοκιμασία κόπωσης ή σε συνδυασμό με κάποια απεικονιστική μέθοδο π.χ. σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό θάλιο) θα μπορούσαν να αποφύγουν αυτές τις δοκιμασίες εάν προηγείτο μια μέτρηση Ca των στεφανιαίων με μηδενικό σκορ Ca.[20]

Οπωσδήποτε σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου 45-65 ετών μια απλή δοκιμασία κόπωσης θα μπορούσε να βοηθήσει στην επαναταξινόμηση των ασθενών αυτών.[26]

Νεότεροι βιοδείκτες

Πρόκειται για νεότερες βιολογικές μεταβλητές, που

σχετίζονται με την ανάπτυξη της αθηροθρόμβωσης και για τις οποίες έχει γίνει ήδη μνεία. [16,27]

Ευρύτερα μελετημένη είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) που σχετίζεται με την φλεγμονή και όταν αυξάνει >2mg/L έχει βρεθεί ότι προοιωνίζει αυξημένα ΚΑ επεισόδια, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς RF. Παράγεται από το ήπαρ και τα λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλουν την πλάκα. Η αύξηση της hsCRP σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερο αριθμό αθηρωματικών πλακών με λεπτό ινώδες περίβλημα, ένα κομβικό σημείο της ευάλωτης πλάκας. Η σχέση αυτή μπορεί να αποκαλύψει ευάλωτους ασθενείς με ηυξημένη πιθανότητα εγγύς οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με την βοήθεια της αξονικής στεφανιογραφίας. Η τελευταία μπορεί να διακρίνει υποτύπους πλακών (ασβεστοποιημένες, μη ασβεστοποιημένες και μεικτές πλάκες) δεν δικαιολογείται όμως η διενέργειά της γι' αυτό τον σκοπό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.[28]

Η μελέτη Jupiter έδειξε ότι η ενσωμάτωση της hsCRP στο παραδοσιακό μοντέλο (FRS) και η θεραπεία των ασθενών με hsCRP>2mg/L παρά το φυσιολογικό λιπιδαιμικο προφίλ αυτών (LDL<130mg/dL) εμείωσε την επίπτωση της ΚΑ νόσου κατά 44% και την θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά 20%.[7]

Υπάρχει ακόμα διαμάχη αν πρόκειται για δείκτη φλεγμονής ή παράγοντα κινδύνου με το μεγαλύτερο βάρος των ενδείξεων προς την πρώτη εκδοχή.[9]

Πιθανώς πρόκειται για δείκτη φλεγμονής η οποία διέπει ως γνωστόν την αθηροθρόμβωση ενώ η τελευταία ως φλεγμονή επιτεινει ετι περαιτερω την αθηροθρομβωτικη διαδικασια αυξανοντας συγχρονως την hsCRP και ετσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος.

Κατά τις επίσημες καρδιολογικές εταιρείες ACC/AHA η χρήση της είναι αποδεκτή σε άνδρες <50 ετών και γυναίκες <60 ετών ενδιάμεσου κινδύνου με LDL<130mg/dL, οπότε η αύξησή της θα συνέβαλλε στην απόφαση για χορήγηση στατίνης. Πιστεύουν επίσης ότι προσφέρει μικρή προγνωστική πληροφόρηση πέραν των παραδοσιακών RF.[13]

10ετής έναντι μακροπρόθεσμου κινδύνου

Πέραν της χρήσης των νεότερων βιοδεικτών και των αναίμακτων απεικονιστικών μεθόδων μια άλλη προσέγγιση για καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου είναι η επέκταση του χρονικού ορίζοντα από τη 10ετία στην 30ετία και ακόμη καλύτερα καθόλη τη διάρκεια της ζωής.

Κατά την αρχική ποσοτική εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου με τη μέθοδο του Framingham η ηλικία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα με αποτέλεσμα, όπως ήδη αναφέρθηκε να υποεκτιμάται ο κίνδυνος στους μη καπνιστές άνδρες <45 ετών και σχεδόν σε όλες τις γυναίκες <60 ετών και να ταξινομούνται στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου (<10%).

Όμως έχει βρεθεί ότι υγιείς ενήλικες 50 ετών, ελεύθεροι ΚΑ νόσου θα αναπτύξουν την νόσο κατά το υπόλοιπο του βίου τους οι μεν άνδρες σε ποσοστό 52% οι δε γυναίκες σε ποσοστό 39%, κατά μέσον όρο και με μία ευρεία διακύμανση ανάλογα με το φορτίο των RF.[12]

Όταν στα 50 το προφίλ των RF είναι βέλτιστο ο δια βίου κίνδυνος στους άνδρες θα φθάσει το 5.2% και στις γυναίκες 8.2% παρά τη δραματική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.[12,29,30]

Ενώ αντίθετα όταν στην ηλικία των 50 ετών υπάρχουν ≥2 μείζονες RF, ο δια βίου κίνδυνος θα ανέλθει στο 68.9% για τους άνδρες και 50.2% για τις γυναίκες. [29]

Με RF≥1 στα 50 ο παρατηρηθείς δια βίου κινδύνου εκυμάνθη μεταξύ 39% -70% παρά τον προβλεφθέντα κίνδυνο 10% με το FRS.[30]

Η έκθεση στους παράγοντες κινδύνου σε νεότερες ηλικίες (<40 ετών) κυρίως μέσω της παχυσαρκίας που δίνει γένεση σε πολλούς RF αλλά και του καπνίσματος κ.α., προκαλεί μεγαλύτερη συσσώρευση αθηροσκληρυντικού φορτίου στη μέση ηλικία (40-50) ενώ η πλειονότητα των συμβαμάτων εκδηλώνεται συνήθως μετά τα 65 έτη.[10,30] Την διάσταση μεταξύ 10ετούς και δια βίου κινδύνου επιβεβαίωσε μεγάλη μετανάλυση που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο New England Journal of Medicine.[38]

Για τους λόγους αυτούς ο M. Pencina και συν, εκ των ερευνητών της καρδιολογικής μελέτης του Framingham, εδημοσιευσαν ένα καινούργιο αλγόριθμο ήδη από το 2009 (τεύχος Ιουνίου του Circulation) που στηρίχθηκε στην επί 32 έτη παρακολούθηση 4.506 ατόμων από τη δεύτερη γενιά των αρχικά εισαχθέντων στην καρδιολογική μελέτη του Framingham.[7]

Το πλέον εντυπωσιακό εύρημα προέκυψε από την σύγκριση του βραχυπρόθεσμου και μακροπρόθεσμου κινδύνου σε νεότερα άτομα. Ο απόλυτος κίνδυνος στην 10ετία σε άτομα 25 ετών ήταν αμελητέος (<5%) ενώ ο δια βίου κίνδυνος στα άτομα αυτά δεκαπλασιάσθηκε. Και όσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά του φορτίου των παραγόντων κινδύνου τόσο μεγαλύτερη διαφορά βρέθηκε μεταξύ 10ετούς και 30ετούς κινδύνου. Αυτό υποδηλώνει τη μεγιστοποίηση του κινδύνου με την αύξηση

της ηλικίας εάν οι RF δεν καταπολεμηθούν.[7]

Το μοντέλο του 30ετούς κινδύνου, που χρησιμοποίησε το ίδιο φάσμα RF με το κλασσικό FRS πάσχει από τις ίδιες αδυναμίες με εκείνο του 10ετούς κινδύνου. Πρέπει επιπλέον να ληφθεί υπόψη ότι κατά την καταγραφή των διαφόρων μεταβλητών το 1970 (χρόνος εισαγωγής της 2ης γενιάς του Framingham) δεν είχαν εκτιμηθεί οι διάφοροι βιοδείκτες, όπως η hsCRP, που η σημασία της αξιολογήθηκε από τη μελέτη–ορόσημο Jupiter.

Δεν είχαν επίσης ενσωματωθεί οι νεότερες μη επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις που έχουν πετύχει μια επωφελή επαναταξινόμηση σε αρκετούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου.[7]

Η αντίληψη να εντοπίζονται άτομα χαμηλού βραχυπρόθεσμου αλλά υψηλού συγχρόνως μακροπρόθεσμου κινδύνου, ενισχύθηκε από τη μελέτη ανάπτυξης στεφανιαίου κινδύνου σε νεαρούς ενήλικες (Coronary Risk Development in young adults) , όπου 90% των συμμετεχόντων ηλικίας 32-47 ετών είχαν πρόβλεψη 10ετούς κινδύνου <10% ενώ οι μισοί από αυτούς είχαν πρόβλεψη μακροπρόθεσμου κινδύνου ≥39%.

Η 2η ομάδα είχε επίσης μεγαλύτερο φορτίο Ca στις στεφανιαίες και μεγαλύτερη πάχυνση των καρωτίδων.

Συναφώς με τα προηγούμενα, δεδομένα από την Εθνική Επιθεώρηση Υγείας και Διατροφής των ΗΠΑ, αποκαλύπτουν ότι κατά την περίοδο 2003-2006 η πλειοψηφία των ενηλίκων (87.000.000) είχαν χαμηλό 10ετή και υψηλό δια βίου κίνδυνο.[10]

Μια λογική προσέγγιση του ασθενούς θα απαιτούσε καταρχάς την καταγραφή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου της ΚΑ νόσου και τον υπολογισμό βάσει των σχετικών πινάκων αλλά και των αλγόριθμων που προσφέρονται σε απευθείας σύνδεση με το διαδίκτυο του 10ετούς αλλά και του δια βίου κινδύνου.

Πέραν αυτού είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη και άλλα δεδομένα που προσφέρει η σχολαστική κλινική εκτίμηση του ασθενούς π.χ. το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (<60 ετών), η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος), η κατάσταση των αρτηριών των άκρων που είναι προσιτές στην ψηλάφηση, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης, η ύπαρξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής που και αυτό τις περισσότερες φορές είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί με την ψηλάφηση. Η ψηλάφηση επίσης και η ακρόαση των καρωτίδων μπορεί ενίοτε να δώσει χρήσιμες πληροφορίες. Ένα άλλο ύποπτο σημείο είναι η στυτική δυσλειτουργία που μπορεί να είναι προάγγελος στεφανιαίας νόσου [24] και οπωσδήποτε η αναζήτηση ψυχολογικού stress.

Ακόμα και η ασυνήθης αύξηση της HDL που θα δώσει το εργαστήριο μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι ύποπτη[9] γιατί σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον (π.χ. αντίδρασης οξείας φάσης) τα πρωτεϊνικα συστατικά της HDL (κυρίως η Apo A-1) μπορεί να τροποποιηθούν και από αντιφλεγμονώδη να μετατραπούν σε προφλεγμονώδη αθηρογόνα και έτσι να αποτελέσει έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς.[31]

Η διεύρυνση του παραδοσιακού μοντέλου με την επέκταση του φάσματος των κλασσικών μεταβλητών είναι αναγκαία γιατί το 40% -50% των ασθενών που παρουσιάζουν καρδιοαγγειακά συμβάματα δεν θεωρούνται βάσει του FRS ως υψηλού κινδύνου και ως εκ τούτου δεν είναι υποψήφια για προληπτική θεραπεία. [34]

Για τις αμφίβολες περιπτώσεις ιδιαίτερα από την ενδιάμεση ζώνη κινδύνου, ο γιατρός πρέπει να στρέφεται προς την διενέργεια πιο εξειδικευμένων εξετάσεων όπως π.χ. η hsCPR η μικρολευκωματινουρία κ.λπ. και ενδεχομένως στην επιλεκτική παραπομπή για αναίμακτες απεικονιστικές εξετάσεις όπως η μέτρηση του Ca των στεφανιαίων και του πάχους των καρωτίδων.[14]

Συνεκτιμώντας όλα τα δεδομένα μπορεί να προχωρήσει κανείς σε προληπτική αγωγή (στατίνες, ασπιρίνη κ.λπ.). Η απόφαση αυτή που αφορά κυρίως τη χορήγηση των στατινών σήμερα δικαιολογείται να λαμβάνεται πιο εύκολα γιατί μειώθηκε το κόστος λόγω της κυκλοφορίας των γενοσήμων και υπάρχει ήδη μακρά πείρα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους,[18,26] αν και τελευταία βλέπουν το φως της ιατρικής δημοσιότητας εργασίες που μιλούν για αύξηση της συχνότητας του διαβήτη ΙΙ από τη χρήση στατινών. Το θέμα είναι συζητήσιμο και σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί λόγο επιφύλαξης ως προς την χορήγησή τους, όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.[40]

Και μια διαφορετική προσέγγιση

Με την καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου και τη δυνατότητα τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου χάρις στις σύγχρονες θεραπείες, τις τελευταίες 10ετίες σημειώθηκε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από την ΚΑ νόσου.

Η μείωση των θανάτων κατά 47%-65% εκτός από την συμβολή των επεμβάσεων επαναιμάτωσης, οφείλεται κυρίως στα φάρμακα και ιδιαίτερα στις στατίνες.[5,32]

Υπάρχουν όμως σοβαρές ενδείξεις ότι η ωφέλεια αυτή κινδυνεύει να ... «τιναχθεί στον αέρα» από τη λαίλαπα της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Το χειρότερο δε είναι, ότι η μάστιγα αυτή έχει επεκταθεί και στα παιδιά (32 % υπέρβαρα και παχύσαρκα). Στους ενήλικες το 35% είναι παχύσαρκοι και σχεδόν το 40% πληρούν τους όρους του μεταβολικού συνδρόμου.

Εξ άλλου 8%-13% είναι διαβητικοί και 34% υπερτασικοί. Ένα δε ποσοστό 15% με υπέρταση διαβήτη, ή υπερλιπιδαιμία είναι αδιάγνωστοι. Μέχρι 65% δεν ελέγχουν επαρκώς τους συμβατικούς βιοδείκτες .

Από τους ασθενείς με πολλαπλούς RF λιγότεροι από 10%, επιτυγχάνουν πλήρη έλεγχο αυτών.[32]

Αυτά (από τις ΗΠΑ) και πολλά άλλα δεδομένου καταδεικνύουν, ότι ένα μέρος μόνο του κινδύνου έχει εξαλειφθεί και παραμένει σημαντικό υπολειπόμενο φορτίο κινδύνου εκτός ελέγχου παρά τις μεγάλες προόδους στη διάγνωση και τη θεραπεία.

Θα χρειασθεί μια άλλη φιλοσοφία και στρατηγική γιατί, το ισχύον μοντέλο πρόληψης αφήνει ένα μεγάλο ποσοστό κινδύνου αδιάγνωστο και συνεπώς μη αντιμετωπίσιμο εκτός από τις περιπτώσεις, πλημμελούς θεραπείας και ελλιπούς συμμόρφωσης.[32]

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι βρισκόμαστε σε ένα σταυροδρόμι και πρέπει να αποφασίσουμε αν θα συνεχίσουμε τις προσπάθειες για τελειοποίηση του μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου με πιο εξατομικευμένα και σύνθετα σχήματα, ή θα κινηθούμε σε εντελώς διαφορετική κατεύθυνση προς μια μαζική παρέμβαση στο σύνολο του πληθυσμού μετά από κάποια ηλικία και ανεξάρτητα από τους RF. Αυτό θα μπορούσε να υλοποιηθεί με τη χορήγηση ενός πολυσκευάσματος, που θα περιέχει τα κυριότερα φάρμακα κατά της αθηροσκλήρυνσης π.χ. στατίνες, amea, ασπιρίνη κ.λπ. Και αυτό γιατί έχει αποδειχθεί ότι το 90% των καρδιοαγγειακών επεισοδίων επισυμβαίνουν σε άτομα με ≥ 1RF και τα άτομα αυτά αποτελούν τον μισό σχεδόν πληθυσμό. Η μείωση έτσι των επεισοδίων με την καταπολέμηση των RF σε ολόκληρο των πληθυσμό θα αποτελούσε την πιο παραγωγική παρέμβαση.[32,10]

– Το θέμα βρίσκεται υπό συζήτηση

– Μια πολύ πρόσφατη δημοσίευση στο Circulation υποστηρίζει ότι η θεραπεία όλων των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου είναι αποδοτική σε σχέση με το κόστος.[26]

Τέλος μήπως η αποτροπή της εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου με αλλαγή του τρόπου ζωής από την παιδική ηλικία και με κύρια στόχευση την παχυσαρκία και τον διαβήτη θα αποτελούσε την πιο ριζοσπαστική εκδοχή της πρόληψης;

Είναι βέβαιο ότι ο υγιεινός τρόπος ζωής μειώνει τους RF και προφυλάσσει από την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης και των επακόλουθων ΚΑ επεισοδίων. Προφυλάσσει επίσης και από άλλες παθήσεις (καρκίνος).

Η μελέτη Interheart από 52 χώρες έδειξε ότι η βελτιστοποίηση εννέα εύκολα μετρήσιμων και δυνητικά τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου- με πυρήνα τους κλασσικούς RF- θα μπορούσε να μειώσει κατά 90% το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου.[4,32]

Αλλά και το αντίθετο έχει παρατηρηθεί δηλαδή η αύξηση του κινδύνου, όταν οι RF αλλάξουν επί τά χείρω. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Ελλάδας και της Κίνας , όπου παλαιότερα ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου ήταν πολύ χαμηλός χάρις στο φυσικό τρόπο ζωής και ιδιαίτερα στην υγιεινή διατροφή, που εγκαταλείφθηκε υπέρ ενός δυτικότροπου διαιτολογίου με αποτέλεσμα να εκτοξευθεί σε υψηλά επίπεδα ο επιπολασμός της νόσου.

Πρόσφατα έχει ανανεωθεί το ενδιαφέρον για λήψη μέτρων σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες έναντι των εσπευσμένων και συχνά ατελέσφορων μέτρων που απευθύνονται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι αποτελούν άλλωστε μια μειοψηφία (<10%) του πληθυσμού ενώ από τη μεγάλη δεξαμενή του μη υψηλού κινδύνου προέρχονται τα περισσότερα ΚΑ επεισόδια.[32]

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρια εντελώς πρόσφατα για τη σύνθεση των στόχων της προκειμένου να μειωθούν οι καρδιοπάθειες το 2020 εστίασε το ενδιαφέρον της στην ισχυρή ιδέα της ριζικής (primordial) πρόληψης υπογραμμίζοντας την αξία μιας ιδανικής υγιεινής συμπεριφοράς χωρίς κάπνισμα, υπέρταση, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία και χωρίς φάρμακα.

Θα πρέπει ευρέα στρώματα του πληθυσμού να αφυπνισθούν και να αναλάβουν τις ευθύνες τους – μη μεταθέτοντας όλες τις ευθύνες στην επιστήμη.

Μεγάλες αλλαγές επιβάλλεται να επέλθουν στις βιομηχανίες τροφίμων με την παρέμβαση της Πολιτείας αλλά και άλλες αναγκαίες πρωτοβουλίες, πρέπει να αναληφθούν προκειμένου να αναχαιτισθεί η σύγχρονη επιδημία της παχυσαρκίας και του διαβήτη. [32,9,4]

Οι καλές συνήθειες και ο υγιεινός τρόπος ζωής πρέπει να αρχίζουν «εξ απαλών ονύχων» και να συνεχίζονται εφόρου ζωής. Σε αυτό θα συμβάλουν η οικογένεια, το σχολείο, η πολιτεία και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης

ενώ οι πολίτες θα διδαχθούν να αναλαμβάνουν το δικό τους μερίδιο ευθύνης σε αυτή την προσπάθεια. Η διαπίστωση των RF και η καταπολέμησή τους μερικώς μόνο περιορίζει την ανάπτυξη της ΚΑ νόσου είτε γιατί η αποκάλυψή τους δεν είναι πλήρης είτε γιατί η αντιμετώπισή τους είναι πλημμελής.[32] Εξ άλλου η διάγνωση της ασυμπτωματικής αθηροκλήρυνσης με τις αναίμακτες απεικονιστικές εξετάσεις, όσο νωρίς και αν πραγματοποιηθεί μας αποκαλύπτει την ήδη εγκατεστημένη νόσο ενώ η βαθύτερη έννοια της πρόληψης δεν είναι η πρόληψη των εκδηλώσεων της νόσου, αλλά της ίδιας της γένεσής της.

Με την στροφή προς την αποτροπή της εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου με την αλλαγή του τρόπου ζωής, επιχειρείται η επαναφορά ενός μέρους τουλάχιστον της χαμένης φυσικότητας στη σύγχρονη ζωή. Τα λόγια του επιφανούς κλινικού W. Osler τον προπερασμένο αιώνα (1896) ότι «η αθηροσκλήρυνση είναι η Νέμεση μέσω της οποίας η Φύση τιμωρεί τους παραβάτες των νόμων της»*, είναι σήμερα περισσότερο επίκαιρη από ποτέ.[33]

REFERENCES

1. Shah P. The SHAPE paradigm: a commentary. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010: 3:106-109
2. Kaul P, Douglas P. Circ Cardiovasc imag 2009; 2: 150-160
3. Rozanski A, Berman D. New ACCF/ACC guidlines for coronary artery calcium scanning in asymptomatic adults; a comentary cardiology today, March 2011
4. Berger J, Jordan C, Lloyd –Jones D, and Blumenthal R. Screening for cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. J Am Coll.Cardiol 2010; 55:1169-1177
5. Douglas P, Redberg R, Blumenthal R, Ambrose M. Imaging for coronary Risk. Assessment: Ready for Prime Time ? J Am Coll Cardiol Img 2008; 1: 263-265
6. Davis M, Andrate J, Taylor C, and Ignaszewski A. Cardiovascular Risk Factors and models of risk prediction: Recognizing the leadership Dr Roy Dawber. BCMJ 2010; 52 : 342-348
7. Ketlogetswe K, and Blumenthal R. Thirty –Year Multivariate Risk Assessment is a stronger Predictor of cardiovascular Diesease than the 10-years Model. Clinical Chemistry 2009; 55: 2085-2087
8. Vasan R, Kannel W. Strategies for Cardiovascular Risk Assessment and prevention over the Life course. Circulation 2009; 120: 360-363
9. Blom DJ. Cardiovascular risk assessment. S Afr Fam Pract 2011; 53 :121-128
10. Lloyd-Jones D. Risk Prediction in Cardiovascular Medicine. Circulation 2010; 121:1768-1777
11. Pencina M, D'Agostino R, Larson M, Massaro J, Vasan R. Predicting The 30-year Risk of Cardiovascular Disease. Circulation 2009; 119: 3078-3084
12. Stults B. Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Why, How, and What limitations? Advances in Internal Medicine. February 27-March 4, 2011
13. Miller R. Dueling advice: New ACC/AHA risk assessment guidelines, SHAPE II released on same day http://www.theheartorg/article/1148755.do Nov. 15 2010
14. Lauer M. Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease JAMA 2007; 297 :1376-1378
15. Dhangana R, Murphy T, Coll J, Ahn S, Zafar A, Qadeer F, and Hiatt W. Prevalence of Abnormal Ankle Brachial Index Among Individuals with Low or Intermediate Framingham Risk cores. J vasc. Interv Radiol 2011; 22:1077 -1082
16. Garg A. What is The role of alternative biomarkers for coronary heart disease ? Clinical Endocrinology 2011; 75:289-293
17. Masson W, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. Clinical Applicability of the Framingham 30-year Risk Score. Usefulness in Cardiovascular Risk Stratification and the Diagnosis of Carotid Atherosclerotic plaque. Rev. Esp Cardiol 2011; 64:305-311
18. Polonsky T, McClelland R, Jorgensen N, Bild D, Burke Gr, Guerci A. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction, JAMA 2010; 303: 1610-1616
19. Ellis Ch, Legget M, Edwards C, Van Pelt N, Ormiston J, et al. High Calcium Scores in patients with a low Framingham risk of cardiovascular (CVS) disease: implications for more accurate CVS risk assessment in New

* angiosclerosis is the Nemesis through which Nature exacts retributive justice for the violation of her laws: σε ελευθερη μεταφραση

Zealand. N Z Med J 2011; 124 No 1335

20. Hecht H. Coronary Artery Calcium: the cup is 96% full. J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2009; 2:1184-1186

21. Shaw L, Min J, Budoff M, Gransar H, Rozanski A, Hayes S et al. Induced cardiovascular Procedural Costs and Resource Consumption Patterns after Coronary Artery Calcium Screening:Results from EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study. Journal of The American College of Cardiology 2009; 54 : 1258-1267

22. Gerber T, Gibbons R. Weighing the risks and benefits of cardiac imaging with ionizing radiation . Jacc 2010; 3: 528-35

23. Stern Sh. Are We Getting Nearer to Screening for Atherosclerosis ? Circulation 2008; 117:122-126

24. Eleid M, Lester S, Wiedenbeck T, Patel S, Appleton Ch, Nelson M et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults With low Framingham Risk Scores. Journal of The American Society of Echocardiography 2010; 23: 802-808

25. Shah P. Does an abnormal carotid ultrasound test predict coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects ? J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: A74.E 692

26. Galper B, Moran A, Coxson P, Pletcher M, Heidenreich P, Lazar L, et al. Health Services and Outcomes Research: Using stress testing to Guide Prevention of Coronary Heart Disease Among Intermediate – Risk Patients Circulation 2012; 125:260-270

27. Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, Schlager O, Exner M, Haumer M et al. Beta 2 Microglobulin and The Risk for Cardiovascular Events in Patients With Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Stroke 2011; 42: 1826-1833

28. Rubin J, Chang H –J , Nasir K, Blumenthal R, Blaha M, Choi E- K Chang S-A et al. Association Between High-Sensitivity C- Reactive Protein and Coronary Plaque Subtypes Assessed by 64-slice Coronary Computed Tomography Angiography in Asymptomatic Population. Circulation :Cardiovascular imaging 2011; 4:201-209

29. Lloyd-Jones D, Leip E, Larson M, D'Agostino R, Beiser A, Wilson P, Wolf Ph, and Levy D. Prediction of Lifetime Risk for Cardiovascular Disease by Risk Factor Burden at 50 years Age . Circulation 2006; 113:791-798

30. Berry J, Liu K, Folsom A, Lewis C, Carr J, Polak J, et al Epidemiology : Prevalence and Progression of sublinical Atherosclerosis in Younger Adults with Low Short – Term but high Lifetime Estimated Risk for Cardiovascular Disease . Circulation 2009; 119:382-389

31. Navab M, Reddy S, Van Lenten B, and Fogelman A. HDL and Cardiovascular Disease: Atherogemic and Atheroprotective mechanisms. Nature reviews Cardiology 2011; 8: 222-232

32. Kones R. Is Prevention a fantasy, or the future of Medicine? A panoramic view of recent data, status and direction in cardiovascular prevention. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis 2011; 5:61-81

33. Dock W. Atherosclerosis : Why Do we pretend the Pathogenesis Is Mysterious? Circulation 1974; 50: 647-649

34. Kannel W. Sixty Years of Preventive Cardiology : A Framingham Persspective. Clin Cardiol 2011; 34 :342-343

35. Murphy T, Dhangana R, Pencina M, D' Agostino R. Ankle- Brachial index and cardiovascular Risk Prediction : An analysis of 11594 individuals with 10 year follow-up. Atherosclerosis 2012; 220 : 160-167

36. Hoffmann U, Brady T, Muller j, Use of New Imaging Techiques to Screen for coronary Artery Disease. Circulation: Cardiology Patient page 2003; 108: e 50-e 53

37. Abunassar J, Yam Y, Chen L, D' Mello N, Chow B. Usefullness of the Agatston Score =0 to exclude ischemic cardiomyopathy in patients with heart failure. Am J Cardiol 2011; 107: 428-32

38. Berry j. Dyer A, Cai X, Garside D,Ning H,Thomas A Greenland P et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. NEJM 2012; 366: 321-329

39. Polak J, Pencina M, Pencina K, O 'Donnell C, Wolf P, D' Agostino R. Carotid-wall Intima-Media Thikness and cardiovascular Events. NEJM 2011; 365: 213-221

40. Goldfine A. Statins: Is it Really Time to Reassess Benefits and Risks ? NEJM 2012; 366: 1752-1755.

Πολιτισμός
Civilisation

Ο Τύπος στην υπηρεσία της Ελληνικής Επανάστασης.
Τα «Ελληνικά Χρονικά»

Ανδρονίκη Π. Χρυσάφη
Ιστορικός - Αρχαιολόγος, M.Sc.

Η δύναμη των Media δεν είναι φαινόμενο της σύγχρονης εποχής. Ο «Τύπος» των παλαιότερων εποχών, δηλαδή το σύνολο των γραπτών κειμένων που κυκλοφορούσαν σε διευρυμένα ανθρώπινα σύνολα και πληροφορούσαν για τα γεγονότα, τα πρόσωπα πίσω από τις πληροφορίες, οι επιμέρους λειτουργίες και η επίδραση που ασκούσε στον λαό, υπήρξαν μηχανισμοί που τέθηκαν σε λειτουργία στο σύγχρονο ελληνικό κράτος πριν ακόμα τη συγκρότησή του. Κατά τη διάρκεια της Ελληνικής Επανάστασης ή ακόμα και πριν από αυτή, μεταφέρθηκαν στις επαναστατημένες περιοχές φορητά ή σύγχρονα τυπογραφεία, εκδόθηκαν χειρόγραφες εφημερίδες με αντιγραφείς, οργανώθηκε ταχυδρομείο, ενώ σε πολιορκημένες πόλεις κυκλοφόρησαν συνδρομητικές εφημερίδες μεγάλης εμβέλειας. Τα έντυπα του Αγώνα δεν αποτελούσαν μόνο μέσο πληροφόρησης, αλλά και κατευθυντήρια όργανά του. Από νωρίς, όσοι ασχολήθηκαν με την προετοιμασία της Επανάστασης είχαν συνειδητοποιήσει τη σημασία του Τύπου. Ο Κοραής συμβούλευε για τη σύσταση εφημερίδας «εἰς διάδοσιν εἰδήσεων».

Οι πρώτες εφημερίδες ήταν χειρόγραφες. Αντιγραφείς αναπαρήγαγαν το αρχικό φύλλο, και στη συνέχεια, στους τόπους όπου έφθαναν τα φύλλα άλλοι αντιγραφείς αναλάμβαναν να τα ξαναγράψουν και να τα στείλουν ακόμα μακρύτερα. Οι δυσκολίες αυτού του εγχειρήματος είναι φανερές, καθώς δεν υπήρχε οργανωμένο ταχυδρομείο. Η πρώτη χειρόγραφη εφημερίδα ήταν η *Εφημερίδα του Γαλαξιδίου*, η οποία κυκλοφόρησε αμέσως μόλις ξέσπασε η Επανάσταση, τον Μάρτιο του 1821. Ακολούθησε η *Εφημερίς Αιτωλική*, ένα δισέλιδο ή τετρασέλιδο έντυπο με πλούσια ειδησεογραφία που εκδόθηκε τον Αύγουστο του 1821 στο Μεσολόγγι και *Ο Αχελώος*, που εκδόθηκε τον Φεβρουάριο του 1822 στο Βραχώρι (Αγρίνιο) με υπότιτλο «Εφημερίς Πολιτική της Δυτικής Χέρσου Ελλάδος», και αποτελούσε κατά κάποιον τρόπο επίσημο όργανο της Διοίκησης. Και οι τρεις αυτές χειρόγραφες εφημερίδες είχαν βραχύ βίο. Οι ανάγκες του Αγώνα όμως επέβαλαν έντυπες εφημερίδες που να κυκλοφορούν σε μεγαλύτερο αριθμό αντιτύπων και να φτάνουν στο εξωτερικό.

Οι Φαναριώτες που πρωταγωνίστησαν στον Αγώνα, ο Δημήτριος Υψηλάντης και ο Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος, είχαν κατανοήσει πλήρως τη σημασία του Τύπου και, φθάνοντας στις επαναστατημένες περιοχές, έφε-

Επικοινωνία:
andron@upatras.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ.

Τιμὴ ἐτησία τάλλ. δίστηλα Ισπανικὰ ἓξ, προπληρωτέα κατὰ τριμηνίαν. Ἐκδίδεται δὶς τῆς ἑβδομάδος.

Αρ. 29.

Τὰ πλείω ὀφέλη, τοῖς πλείοσι.

Φραγκλῖνος.

Μεσολόγγιον τῇ 9 Ἀπριλλίου 1824.

Μεσολόγγιον τῇ 7 (19) Ἀπριλλίου 1824.

Ἀπαρηγόρητα θρηνεῖ μεταξὺ τῶν χαρμοσύνων τοῦ Πάσχα ἡμερῶν ἡ Ἑλλάς, διότι αἰφνιδίως στερεῖται ἀπὸ τὰς αγκάλας της τὸν πολύτιμον αὐτῆς εὐεργέτην, τὸν Λαμπρὸν Λόρδον Νόελ Βύρωνα. Ο Ὑπέρτιμος οὗτος ἀνὴρ μετὰ δεκαήμερον ἀσθένειαν φλογιστικοῦ ῥευματικοῦ πυρετοῦ, ὅστις εἶχεν εἰσέλθει ἕως εἰς τὸν ἐγκέφαλον, ἐξέπνευσε σήμερον περὶ τὸ ἑσπέρας εἰς τὰς ὥρας 11 λ. 40 (5 λ. 40). (α)

Δὲν ἔπαυεν ἔτι ζῶν ὁ Λαμπρὸς Φιλέλλην νὰ παρασαίνῃ τοὺς εὐνοϊκοὺς ὑπὲρ τῆς Πατρίδος σκοπούς του. Ὁ ὑπὲρ τῆς ἀληθοῦς ἐλευθερίας τῆς Ἑλλάδος ζῆλός του μεγάλως μᾶς ἐνεθάρρυνε, καὶ μᾶς ἔδιδε τὰς πλέον χρησὰς ὑπὲρ τοῦ ἔθνους ἐλπίδας.

Πικρῶς θλίβεται καὶ κατακαρδα λυ[illegible] ὁ λαὸς τῆς Ἑλλάδος στερούμενος τοιοῦτον Πατέρα καὶ εὐεργέτην. Εἰς ὅλων τῶν πατριωτῶν τὰ πρόσωπα ἡ θλίψις καὶ κατήφεια φαίνονται ζωγραφισμέναι· ἀλλὰ περισσότερον κλαίει καὶ ἀναστενάζει ὁ λαὸς τοῦ Μεσολογγίου, διότι αὕτη ἡ πόλις εἶχε τὴν καλὴν τύχην νὰ συγκαταριθμῇ μεταξὺ τῶν πολιτῶν της ἄνδρα τῶν ἀρετῶν καὶ προτερημάτων τοῦ Λαμπροῦ Λόρδου. Αἱ πρὸς αὐτὸν τοῦ ἔθνους μας ἐλπίδες ἀπέτυχον, καὶ πλέον δὲν μᾶς μένει, παρὰ νὰ κλαίωμεν ἀπαρηγορήτως τὸν τόσον σκληρὸν δι' ἡμᾶς θάνατον.

(α) Ἀγνοοῦμεν διὰ ποίας αἰτίας δὲν ἠθέλησεν ὁ Λαμπρὸς Λόρδος νὰ συγκατανεύσῃ εἰς ὅσας παιαλλήσεις εἶχε καμεῖ πρὸς αὐτὸν ὁ ἰατρός του Φ. Βροῦνος, καὶ ὁ ἰατρὸς τῆς Ἑταιρείας Ι. Μίλιγκεν διὰ νὰ τὸν φλεβοτομήσωσιν.

Το φύλλο της εφημερίδας «Ελληνικά Χρονικά» που κυκλοφόρησε για το θάνατο του Λόρδου Βύρωνα (Μεσολόγγι, 9/19 Απριλίου 1824).

ραν μαζί τους τα πρώτα πιεστήρια. Το πιεστήριο του Υψηλάντη εγκαταστάθηκε σε ένα τζαμί στην Καλαμάτα και εκεί, την 1η Αυγούστου 1821, εκδόθηκε η πρώτη έντυπη εφημερίδα του Αγώνα, η *Σάλπιγξ Ελληνική*, με συντάκτη τον Θεόκλητο Φαρμακίδη, από τους λίγους Έλληνες που είχαν δημοσιογραφική πείρα. Κυκλοφόρησαν μόνο τρία τεύχη της εφημερίδας, καθώς παραιτήθηκε ο συντάκτης της και έκλεισε άδοξα η πρώτη προσπάθεια του Τύπου κατά την Επανάσταση. Το 1824, όμως, νέα τυπογραφεία έφτασαν στην Ελλάδα από τα φιλελληνικά Κομιτάτα του Λονδίνου και του Παρισιού και αναπτύχθηκε η εφημεριδογραφία. Τη χρονιά αυτή εκδόθηκαν τα *Ελληνικά Χρονικά* στο Μεσολόγγι, η *Εφημερίς των Αθηνών* στην Αθήνα με εκδότη τον Γ. Ψύλλα και *Ο Φίλος του Νόμου* στην Ύδρα με συντάκτη τον J. Chiappe, η πιο μακρόβια εφημερίδα του Αγώνα (1824–1827), που αποτέλεσε το επίσημο όργανο της Διοίκησης μέχρι να εκδοθεί *Η Γενική Εφημερίς της Ελλάδος*.

Αυτή κυκλοφόρησε από το 1825 έως το 1832, αρχικά με εκδότη τον Θ. Φαρμακίδη, ο οποίος ορίστηκε από τον Μαυροκορδάτο ως ο «ἐφημεριδογράφος τῆς διοικήσεως», και από το 1827 τον Γ. Χρηστίδη. Εκδιδόταν πότε στο Ναύπλιο και πότε στην Αθήνα και εθεωρείτο η εγκυρότερη και αρτιότερη εφημερίδα της εποχής της, με πολυάριθμο επιτελείο συνεργατών. Τα έτη 1828–9 κυκλοφόρησε στην Ύδρα από τον J. Chiappe και η γαλλόφωνη εφημερίδα *L' Abeille Grecque*, ενώ στο νησί, τέλος, εκδόθηκε το 1827–8 και η *Ανεξάρτητος Εφημερίς της Ελλάδος* από τον Υδραίο ναυτικό Π. Παντελή, φίλο του Κουντουριώτη. Πλούσια σε ειδησεογραφία, καυτηρίαζε τους φιλόκερδους κοτζαμπάσηδες, και, εξαιτίας των αντιδράσεων που προκάλεσε, σταμάτησε η έκδοσή της. Επανεκδόθηκε το 1842.

Ελληνικά Χρονικά

Το πιεστήριο που μετέφερε ο Αλ. Μαυροκορδάτος στο Μεσολόγγι τον Ιούλιο του 1821 δεν λειτούργησε αρχικά, λόγω έλλειψης τυπογράφου. Τον Δεκέμβριο του 1823, όμως, ο Λόρδος Βύρωνας, που κατέφθασε στην πόλη με τη συνοδεία του, μετέφερε στις αποσκευές του ένα νέο τυπογραφείο, σταλμένο από το φιλελληνικό κομιτάτο του Λονδίνου, μαζί με τον συνταγματάρχη Stanhope, για να οργανώσει ταχυδρομείο, υγειονομική υπηρεσία και να ιδρύσει «ελεύθερο Τύπο». Οι Άγγλοι έχουν κατανοήσει πλήρως τη δύναμη του Τύπου και την θέτουν την υπηρεσία της Επανάστασης! Το πιεστήριο που μετέφερε ο Λόρδος Βύρωνας, κατεσχέθη από τους Τούρκους και στάλθηκε στην Πάτρα, αλλά ο Stanhope, χρησιμοποιώντας το παλιό πιεστήριο του Μαυροκορδάτου, και με τη βοήθεια του φιλέλληνα Ελβετού Ιωάννη-Ιάκωβου Μάγερ κατόρθωσε, αμέσως μετά την άφιξή τους, να εκδώσει την εφημερίδα *Ελληνικά Χρονικά*.

Το πρώτο φύλλο της εφημερίδας κυκλοφόρησε την 1η Ιανουαρίου 1824, ενώ τον Απρίλιο οι Μεσολογγίτες παρέλαβαν το τυπογραφείο που είχαν κατασχέσει οι Τούρκοι, και η εφημερίδα εκδιδόταν πλέον στα νέα πιεστήρια. Συνέχισε ανελλιπώς την κυκλοφορία της για δύο χρόνια, έως τον Φεβρουάριο του 1826, οπότε το τυπογραφείο θα υποστεί ζημιές από τους βομβαρδισμούς των τουρκοαιγυπτιακών στρατευμάτων που πολιορκούσαν το Μεσολόγγι.

Τα *Ελληνικά Χρονικά* έμελλε να γίνει η πιο ιστορική εφημερίδα της εποχής της, καθώς συνέχισε να εκδίδεται καθ' όλη την πολιορκία του Μεσολογγίου, περιγράφοντας λεπτομερώς και εκ των έσω την κατάσταση στην εμπόλεμη πόλη, διαδίδοντας τα μηνύματα που επιθυμούσαν οι συντάκτες της και μεταφέροντας τις πληροφορίες της αντίστασής τους σε όλη την Ευρώπη. Έμεινε γνωστή ως η «Εφημερίδα της Πολιορκίας» και η αποτελεσματικότητά της ήταν τεράστια. Κυκλοφορούσε από την Κωνσταντινούπολη μέχρι το Κάιρο και αποτέλεσε πολύτιμη πηγή για τον φιλελληνισμό. Για να συντηρήσει την έκδοση της εφημερίδας, η Ελληνική Διοίκηση αγόραζε φύλλα και τα μοίραζε σε διάφορες επαρχίες. Εκτός από τα πολεμικά γεγονότα, την απασχόλησαν θέματα για την ελευθερία, τη δημοκρατία, τη δικαιοσύνη, τον φιλελληνισμό, τη λογοτεχνία. Στην έξοδο του Μεσολογγίου, τη νύκτα της 10ης προς 11η Απριλίου 1826, θα χαθούν όλα: ο φιλέλληνας εκδότης Μάγερ με την οικογένειά του, ο τυπογράφος Μεσθενέας και το πιεστήριο, ένα μικρό τμήμα του οποίου σώζεται σήμερα στο Εθνικό Ιστορικό Μουσείο. Οι Μεσολογγίτες, κατά τις δραματικές ώρες της προετοιμασίας της Εξόδου, φρόντισαν να θάψουν τα τυπογραφικά στοιχεία «που είχαν περιγράψει τον ιερό αγώνα» τους, για να μην πέσουν στα βέβηλα χέρια…