



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
«ΤΖΑΝΕΙΟ»



ΤΟΜΟΣ 19 - ΤΕΥΧΟΣ 2 - 2014

www.tzaneio.gr / epistimonika.xronika.htm

· print- ISSN 1791-1362

- e- ISSN 2241-1666

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αθανάσιος Μαρίνης, Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Κ. Φακιολάς, Διευθυντής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Δ. Ράλλης, Επιμελητής Νευρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Ο. Ζαρκωτού, Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Β. Μάμαλη, Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Γ. Αγιομαρίτης, Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Ε. Χελιώτη, Επιμελήτρια Νεφρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Κ. Σταματίου, Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Κ. Τζιρογιάννης, Παθολόγος, Εξειδικευόμενος, Διαβητολογικό Ιατρείο, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Α. Μελιδώνης, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Σ. Φούσας, Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Α. Πρεκατές, Διευθυντής Παθολογικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Σ. Ρίζος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Α. Θέμελη - Διγαλάκη, Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Δ. Βώρος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
- Δ. Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Γ. Μπαλτόπουλος, Καθηγητής Νοσηλευτικής ΜΕΘ, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Κ. Φρατζίδης, Καθηγητής Χειρουργικής, Σικάγο, ΗΠΑ
- Γ. Κωστοπαναγιώτου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- Φ. Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Γ. Δημητριάδης, Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- Β. Σμυρνιώτης, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- Γ. Γκιόκας, Αναπλ. Καθηγητής Χειρουργικής ΜΕΘ ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
- Κ. Μαλαγάρη, Αναπλ. Καθηγήτρια Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- Α. Ψυρογιάννης, Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Π. Χαλβατσιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- Θ. Παπαβραμίδης, Λέκτορας Χειρουργικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
- Α. Στεφανίδης, Επιμελητής Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ

- Σ. Μαγιάτης, Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ
- Σ. Αντωνόπουλος, Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
- Θ. Γρίβας, Ορθοπαιδικός, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ
- Π. Τσελιώτη, Επιμελήτρια Εντατικολόγος, ΜΕΘ, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Ι. Μοσχούρης, Επιμελητής Επεμβατικός Ακτινολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Ρ. Αβακιάν, Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Α. Φωτεινός, Επιμελητής Ακτινολόγος Αξονικού, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Ν. Πατσουράκος, Επιμελητής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
- Κ. Μπλούχος, Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΝ Δράμας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Στη μνήμη του Χειρουργού Γεωργίου Αυλάμη

Διονύσης Κ. Βώρος

Καθηγητής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.....97

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Εισαγωγή στις βασικές αρχές και τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχογραφίας με ενισχυτές ηχογένειας

Ι. Μοσχούρης, Α. Παλαδάτου, Γ. Νίκας

Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....100

2. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και οστεοπόρωση

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....112

3. Biomedical and sociobehavioral factors associated with anorexia nervosa in adolescents

Ioannis Delimaris

Department of Dietetics and Nutrition, School of Health Sciences and Education,

Harokopio University, Athens.....118

4. Η θεραπευτική επαφή με τα ζώα σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν ψυχιατρικά προβλήματα: συστηματική ανασκόπηση

Ευάγγελος Φραδέλος

Νοσηλεύτης ,ΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δαφνί».....132

5. Η κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας

Μ. Λαβδανίτη¹, Κ. Ανδριωτάκη², Κ. Μουστάκα²

¹ Επίκουρος καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, ² Νοσηλεύτριες ΤΕ, Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα, Θεσσαλονίκη.....144

6. Υπέρταση και Ατμοσφαιρική Ρύπανση

Μελαχρινή Σκλάβου¹, Χρήστος Κλεισιάρης², Ιωάννα Παπαθανασίου³

¹ Νοσηλεύτρια ΤΕ, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ² Νοσηλεύτης ΤΕ, Καθηγητής Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Κρήτης, ³ Νοσηλεύτρια ΠΕ, Καθηγήτρια Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Θεσσαλίας.....152

III. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη στον προδιαβήτη

Α. Αγγελίδη^{1,2}, Α. Καζιάνη², Θ. Σεργεντάνης³, Σ. Ματσάγγος⁴, Ι. Πρωτοψάλτης¹, Ν. Κανέλλιας², Χ. Σαγιά², Γ. Χριστοφιλίδης², Γ. Κρανιδιώτης², Α. Μελιδώνης^{1,2}

¹ Διαβητολογικό κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο» ² Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ³ Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα, ⁴ Ν. Υ. Αιμοδοσίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....160

IV. ΤΕΧΝΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Περιγραφή Των Κυκλικών Πλαισίων Τύπου Pizaron

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....171

V. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. Διαδερμική κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα (stent) για την αντιμετώπιση διάτρησης του ουρητήρα. Περιγραφή περίπτωσης

Κ. Σταματίου¹, Ι. Μοσχούρης², Α. Παπαδάτου², Ι. Κορνέζος²

¹ Ουρολογικό Τμήμα, ² Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....180

2. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως σε ασθενή με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό

Χ. Δολαφάκης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη

Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο-Κέντρο Υγείας Ιεράπετρας.....185

3. Angioleiomyoma of the finger: A case report

T.Rosen Marinou¹, E.Moustou², T.B. Grivas¹, A. Zizi-Serbetzoglou²

¹ Department of Orthopaedics and Traumatology and ² Pathology Department, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece.....190

VI. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης και της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης ISH/ASH

Σ. Αντωνόπουλος, Π. Μιστολής

Β' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....196

VI. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης

Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο».....207

ΣΤΗ ΜΝΗΜΗ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΑΥΛΑΜΗ

Ο Μεγάλος και Χαρισματικός Γεώργιος Αυλάμης έφυγε από τη ζωή την 1η Απριλίου αυτού του χρόνου. Υπήρξε ένας από τους μεγαλύτερους Γιατρούς και κορυφαίους Χειρουργός της χώρας μας για τον αιώνα που πέρασε. Και ταυτόχρονα μία προσωπικότητα πολύ ξεχωριστή: χαρισματικός, αξιοπρεπής, περήφανος, αληθινά ευγενής και κοινωνικά ευαίσθητος με πράξεις. Ένας πραγματικός λεβέντης που αγαπήθηκε πολύ γιατί αγάπησε τους ανθρώπους. Η Κεφαλονιά και ο Πειραιάς που γεννήθηκε και μεγάλωσε ήταν και οι ιδιαίτερες αγάπες του. Ο χαρακτηρισμός του Μεγάλου δεν προέκυψε από τίτλους και θέσεις, που μάλιστα οι κοινωνικές συγκυρίες του περιόρισαν. Προέκυψε από τη βαθειά αναγνώριση για το έργο του και τη στάση του στη ζωή από τους συναδέλφους του διαχρονικά, τους μαθητές του, τους ασθενείς και την κοινωνία όλη. Η κοινωνική του ευαισθησία, εκτός από τη στάση του στους

αρρώστους που ήταν στάση ζωής, εκφράστηκε με πολλούς τρόπους με αποκορύφωμα την αυθόρμητη συμμετοχή του στη μεγάλη Εθνική Αντίσταση του λαού μας απέναντι στη Γερμανική κατοχή.

Ως Φοιτητής έκανε ουσιαστική πρακτική άσκηση στην Πολυκλινική Αθηνών με την καθοδήγηση του διαπρεπούς Παθολόγου Ανδρέα Αλιβιζάτου τον οποίο ανέφερε πάντα σαν σοφό δάσκαλο. Από το 1942 και για 5 χρόνια έκανε την ειδικότητα της Χειρουργικής στο Δημοτικό Νοσοκομείο Αθηνών με τους Καθηγητές Χάρη Τουλ και Σπύρο Λαμπίρη, θεωρώντας μάλιστα τον δεύτερο υπόδειγμα για την τέχνη της εγχειρητικής όπου επρόκειτο να διαπρέψει. Τα χρόνια του Δημοτικού νοσοκομείου μαζί με άλλους φίλους του γιατρούς εφρόντιζε τους κρατούμενους από τα Ες-Ες στο νοσοκομείο ασθενείς και τιμήθηκε αργότερα γι' αυτό από την Ιστορική αναφορά του Παναγιώτη Κανελλόπουλου.

Η περίοδος που ανέδειξε την υπεροχή και το μεγαλείο του Αυλάμη και τις πληθωρικές προσφορές, αλλά και το δράμα της κοινωνίας μας, ήταν η φάση της θητείας του στο Πανεπιστήμιο

(1947 - 1964), στο Ιπποκράτειο νοσοκομείο της Αθήνας. Ο Καθηγητής της Χειρουργικής Κων/νος Αλιβιζάτος είχε την κοινωνική δυνατότητα και τη δύναμη της θέσης του αλλά κύρια την ευγενή πρόθεση που την έδειξε και προς άλλους, ώστε να διορίσει τον Αυλάμη ως Επιμελητή στο Πανεπιστήμιο, παρά το βαρύ κλίμα που συνόδευε το όνομά του από τη συμμετοχή του στην Εθνική Αντίσταση. Έμεινε εκεί για 17 χρόνια φθάνοντας στο βαθμό του Υφηγητή. Συμπλήρωσε την εκπαίδευσή του με τρεις φάσες μετεκπαίδευσης στη Φλωρεντία, στο Γκράτς και κύρια στο Λίβερπουλ. Κι έφερε στο Ιπποκράτειο νέα δεδομένα με ίδρυση μονάδων για τους τραυματίες, τη Χειρουργική των Παιδών, τη Χειρουργική του Οισοφάγου και το ξεκίνημα της Χειρουργικής της Καρδιάς μετά από το Λίβερπουλ. Αναδείχθηκε σε κορυφαίο Χειρουργό της χώρας κατά την περίοδο εκείνη, χωρίς αμφισβήτηση. Έκανε και σοβαρές μελέτες τύπου Ερευνητικού που αναγνωρίστηκαν. Η πιο γνωστή ήταν η διατριβή του για Υψηγεία το 1964 που αφορούσε την αιμάτωση του ανεστραμμένου γαστρικού σωλήνα κατά Gavrilίου για την αντικατάσταση του οισοφάγου, επέμβαση με την οποία είχε πρωτοποριακά ασχοληθεί. Ήταν στην ομάδα που έβγαλε το περιοδικό «Ιατρική» που τόσα προσέφερε. Κι ακόμα κάτι πρωτοποριακό: Ήταν απ' αυτούς που συγκρότησαν τη λεγόμενη «Κίνηση των Υφηγητών». Μία κίνηση που εισηγήθηκε τον εκσυγχρονισμό των Πανεπιστημίων μας με ιδιαίτερη αναφορά στην Ιατρική Σχολή. Η κίνηση ήταν πολλά υποσχόμενη, προοδευτική και γενναία, αλλά σταμάτησε από τη δικτατορία του 1967. Ήταν όμως το πρώτο μεγάλο βήμα για τη μεγάλη αλλαγή που άρχισε το 1982 με το γνωστό Νόμο πλαίσιο των πανεπιστημίων το ν. 1268/82.

Και καθώς ο Αυλάμης εδέσποζε κυριολεκτικά στο χώρο της Χειρουργικής και του Πανεπιστημίου στο Ιπποκράτειο, έγινε φανερό πως η Ιατρική Σχολή, κομμάτι του όλου κοινωνικού συστήματος, δεν θα του επέτρεπε να συνεχίσει την πορεία του στο χώρο του Πανεπιστημίου. Ένας λόγος ήταν το βαρύ μετεμφυλιακό κοινωνικό κλίμα που ήταν αντίθετο με την κοινωνική δράση του στην κατοχή. Αλλά και κάτι επίσης πραγματικό: Η κοινωνία μας τότε, και δυστυχώς και τα χρόνια που ακολούθησαν, δεν «δέχθηκε» πολλούς Μεγάλους ανθρώπους σε πολλούς χώρους και δυστυχώς και στο Πανεπιστήμιο. Ο Αυλάμης ως ευφυής άνθρωπος το διέγνωσε πολύ νωρίς. Κι έφυγε για το Τζάνειο νοσοκομείο του Πειραιά, μικρό τότε και υποβαθμισμένο, αλλά ο ίδιος το θεώρησε πρόκληση, το αναβάθμισε, το έκανε γνωστό, το ετίμησε και γι' αυτό λατρεύτηκε και στο αγαπημένο του Πειραιά, στη δεύτερη πατρίδα του, μέχρι το 1983 που έληξε η θητεία του.

Το Τζάνειο κι ο Πειραιάς δεχόταν για πρώτη φορά αρρώστους και από την Αθήνα. Η απομάκρυνση του Αυλάμη από το Πανεπιστήμιο δεν μπορούσε να μειώσει τον ίδιο. Αυτός συνέχισε το μεγάλο ανηφορικό δρόμο του με επιτυχίες, προσφορά, αξιοπρέπεια, περηφάνεια και λεβεντιά. Έχασε όμως η κοινωνία! Γιατί αν του είχαν δοθεί, όπως του άξιζε, πιο ψηλότερα, ευρύτερα και μεγαλύτερα πεδία, είναι βέβαιο πως θα 'χε προσφέρει πολύ περισσότερα και θα 'ταν πολύ μεγαλύτερος ο αριθμός των γιατρών που θα 'χαν μάθει κοντά του όχι μόνο την Ιατρική σαν επιστήμη, αλλά το μεγαλείο του τρόπου με τον οποίο την υπηρετούσε.



Μετά το Τζάνειο και για 15 περίπου χρόνια λειτούργησε ως Διευθυντής Χειρουργός στο Νοσοκομείο «Υγεία» όπου και πάλι υπήρξε υπόδειγμα και άφησε τη σφραγίδα που είχε

ήδη δημιουργήσει. Τα πολλά χρόνια που άντεξε ν' ασκήσει τη Χειρουργική ήταν μία ακόμη απόδειξη του πόσο αγαπούσε αυτό που έκανε.

Είχα την τύχει να τον γνωρίσω από πολύ κοντά για περίπου 4 δεκαετίες. Και έχοντας ακολουθήσει στην Ιατρική παρόμοιο δρόμο, να κατανοήσω πολλές πτυχές του αναστήματος και της προσωπικότητάς του. Πιστεύω πως, παρ' ότι η φύση τον είχε προικίσει και το οικογενειακό του περιβάλλον τον ευνόησε, τα μεγάλα βήματα που έκανε και η ομορφιά με την οποία τα επένδυσε, είχαν σαν αφετηρία την αγάπη που είχε γι' αυτό που έκανε. Αγάπησε την Ιατρική και τους αρρώστους, αγάπησε τους ανθρώπους, αγάπησε τη ζωή σωστά. Και έδωσε όλες του τις δυνάμεις γι' αυτά που επέλεξε να κάνει και αγάπησε: Την Ιατρική και τους ανθρώπους. Τέλος ήταν αξιοθαύμαστη η ευρύτερη μόρφωση και καλλιέργειά του καθώς και το ψηλό επίπεδο αισθητικής που τον διέκρινε.

Η κατάθεση τούτη δεν έχει μόνο την έννοια ν' αποτίσει κανείς φόρο τιμής στη μνήμη του. Ο Αυλάμης τιμήθηκε από όλους και σε όλη του τη ζωή όπως του άξιζε. Κι αγαπήθηκε μέχρι λατρείας επειδή κι αυτός αγαπούσε τον κόσμο όλο.

Προσπάθησα όσο μου ήταν δυνατό να δείξω το μεγάλο έργο και την προσφορά και την ομορφιά της προσωπικότητας ενός ανθρώπου που η κοινωνία χρειάζεται σαν φωτεινό παράδειγμα για τις γενιές που ακολουθούν. Γιατί τα παραδείγματα αυτά δείχνουν πώς πρέπει να 'ναι οι άνθρωποι για την πρόοδο της κοινωνίας και το καλό των ανθρώπων όλων.

Η αγάπη μας θα συνοδεύει τη μνήμη του και το παράδειγμά του θα περνάει στη μνήμη τα όρια που βάζει ο χρόνος.

Διονύσης Κ. Βώρος

Καθηγητής Χειρουργικής

Απρίλιος 2014

Εισαγωγή στις βασικές αρχές και τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχογραφίας με ενισχυτές ηχογένειας

I. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Γ. Νίκας

Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ) βασίζεται στην χρήση ενισχυτών ηχογένειας, οι οποίοι συνήθως χορηγούνται ενδοφλεβίως. Οι σύγχρονοι ενισχυτές ηχογένειας είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων ενός αδρανούς αερίου, με ένα ελαστικό και βιοσυμβατό περίβλημα. Όταν προσπέσει σε αυτές ένα ηχητικό κύμα χαμηλής ισχύος, οι μικροφουσαλίδες πραγματοποιούν μη-γραμμική ταλάντωση και ανακλούν ηχητικά κύματα σε αρμονικές συχνότητες (δηλαδή σε συχνότητες πολλαπλάσιες της συχνότητας της προσπίπτουσας δέσμης). Με τη χρήση ειδικών ψηφιακών τεχνικών, οι αρμονικές συχνότητες που εκπέμπονται από τις μικροφουσαλίδες ανιχνεύονται με μεγάλη ευαισθησία, ενώ οι ηχοανακλάσεις των υπόλοιπων ιστών καταστέλλονται. Έτσι, η παρουσία των μικροφουσαλίδων απεικονίζεται με μεγάλη ακρίβεια και σε πραγματικό χρόνο. Με λίγες εξαιρέσεις, η μικρο- και μακρο-κυκλοφορία των φυσιολογικών οργάνων και των παθολογικών ιστών μπορεί να μελετηθεί με την ΥΣΜ καλύτερα από ότι με τις άλλες υπερηχογραφικές τεχνικές που είναι σήμερα διαθέσιμες. Το κυριότερο πεδίο εφαρμογής της ΥΣΜ είναι η απεικόνιση του ήπατος. Η μέθοδος παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (κυρίως σε υπόβαθρο κίρρωσης), στον χαρακτηρισμό ηπατικών βλαβών που ανακαλύπτονται συμπτωματικά, στην παρακολούθηση ογκολογικών ασθενών και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ακτινολογικών επεμβατικών τεχνικών για κατάλυση νεοπλασμάτων. Η ΥΣΜ είναι επίσης υποσχόμενη μέθοδος για την διάγνωση ποικίλων παθήσεων του παγκρέατος, σπληνός, του γαστρεντερικού σωλήνα, του ουροποιογεννητικού και αγγειακού συστήματος.

Λέξεις ευρετηρίου: υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ), αρμονικές συχνότητες, διάγνωση

Παραπομπή

I. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Γ. Νίκας. Εισαγωγή στις βασικές αρχές και τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχογραφίας με ενισχυτές ηχογένειας. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 100-111.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα τελευταία 15 χρόνια εφαρμόζεται με αυξανόμενη συχνότητα στην ακτινολογική απεικόνιση η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ, Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS) ή αλλιώς υπερηχογραφία με ενισχυτές ηχογένειας. Οι ενισχυτές ηχογένειας (ΕΗ), είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων που εγχέονται ενδοφλεβίως, και σπανιότερα μέσα

σε φυσικές κοιλότητες του οργανισμού ή ενδαρτηριακώς. Χάρη στις ιδιαίτερες φυσικές ιδιότητές τους, οι ΕΗ αυξάνουν σημαντικά τις ηχοανακλάσεις στο μέσο εντός του οποίου εισάγονται (συνήθως αίμα) και κατά συνέπεια βελτιώνουν την υπερηχογραφική απεικόνιση της μικρο- και μακροκυκλοφορίας [1].

Η ανακάλυψή τους οφείλεται στην τυχαία παρατήρηση του καρδιολόγου Claude Joyner

το 1968, ότι κατά την διάρκεια της αγγειοκαρδιογραφίας, η έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού στο αορτικό τόξο, προκαλούσε σημαντική, παροδική αύξηση της ηχογένειας εντός του αγγείου κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση με M-mode [2]. Στην συνέχεια διαπιστώθηκε ότι αυτή η αύξηση της ηχογένειας, οφειλόταν σε ηχοανακλάσεις από μικροφουσαλίδες αέρα εντός του εγχεόμενου διαλύματος και δεν αφορούσε μόνο το ιωδιούχο σκιαγραφικό, αλλά και οποιοδήποτε υγρό χορηγούνταν ενδοαγγειακά και περιείχε μικροφουσαλίδες αέρα. Έτσι, οι πρώτες προσπάθειες για δημιουργία ΕΗ βασιζόταν στην μεταφορά in vitro φυσιολογικού ορού υπό πίεση, από μια σύριγγα σε μια άλλη, μέσω ενός συνδετικού three-way, με σκοπό να αναμιχθούν τα ίχνη του ατμοσφαιρικού αέρα της κάθε σύριγγας με τον ορό. Μερικοί προσέθεταν και μικρή ποσότητα από το αίμα του ασθενούς για να προκύψει ένα σταθερότερο μείγμα, το οποίο στη συνέχεια χορηγούνταν συνήθως δια του καθετήρα της αγγειοκαρδιογραφίας. Φυσικά, με την τεχνική αυτή δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί ακριβώς το μέγεθος και η συγκέντρωση των μικροφουσαλίδων αέρα εντός του μείγματος, ενώ δεν έλειψαν και οι επιπλοκές. Επίσης, αυτές οι μικροφουσαλίδες γρήγορα υφίσταντο ρήξη, παραμένοντας για λίγα μόνο δευτερόλεπτα στην κυκλοφορία, ενώ επίσης, λόγω μεγέθους δεν ήταν δυνατό να περάσουν από τα πνευμονικά τριχοειδή [1]. Ακολούθησαν πολλές έρευνες και εργαστηριακές προσπάθειες, οι οποίες κατέληξαν στην ανάπτυξη των σύγχρονων ΕΗ.

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΕΝΙΣΧΥΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ

Για να μπορεί να δράσει ως ΕΗ(ενισχυτής ηχογένειας), μία ουσία πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις: Να είναι αδρανής

χημικά, να μπορεί να εγχυθεί ενδοφλέβια, είτε εφάπαξ (bolus) είτε σε συνεχή βραδεία έγχυση, να είναι σταθερή και να μη διασπάται κατά τη διάρκεια της διόδου της από την καρδιά και την πνευμονική κυκλοφορία, να παρουσιάζει όσο το δυνατόν ομοιογενή διάμετρο των φουσαλίδων και ομοιογενή ανταπόκριση αυτών στις προσπίπτουσες δέσμες υπερήχων και να παραμένει στην κυκλοφορία για αρκετό ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί υπερηχογραφικά. Παρακάτω περιγράφονται οι κυριότερες ιδιότητες των σύγχρονων ενισχυτών ηχογένειας:

Σύσταση: Οι ΕΗ 1^{ης} γενιάς είναι μικροφουσαλίδες αέρος, ενώ οι ΕΗ 2^{ης} γενιάς είναι μικροφουσαλίδες ενός αδρανούς αερίου (συνήθως υπερφθοράνθρακας-perfluorocarbon και εξαφθοριούχο θείο-sulphur hexafluoride) υψηλού μοριακού βάρους, ώστε να εξασφαλίζεται χαμηλή διάχυση μέσα από μεμβράνες, χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα και αντοχή στις μηχανικές καταπονήσεις, καθώς οι μικροφουσαλίδες κυκλοφορούν μέσα στα αγγεία [1,3]. Τόσο στους 1^{ης} όσο και στους 2^{ης} γενιάς ΕΗ, οι μικροφουσαλίδες περιβάλλονται από κέλυφος από εύκαμπτο βιοσυμβατό υλικό,(φωσφολιπίδιο, γαλακτόζη, πρωτεΐνη ή πολυμερή), πάχους 10 -200 nm. Το περίβλημα αυτό αυξάνει την σταθερότητα των μικροφουσαλίδων, εμποδίζει τη διάχυση του αερίου στο αίμα και προσδίδει ελαστικότητα, η οποία είναι σημαντική τόσο για την αντοχή, όσο και για την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων [3], όπως περιγράφεται παρακάτω.

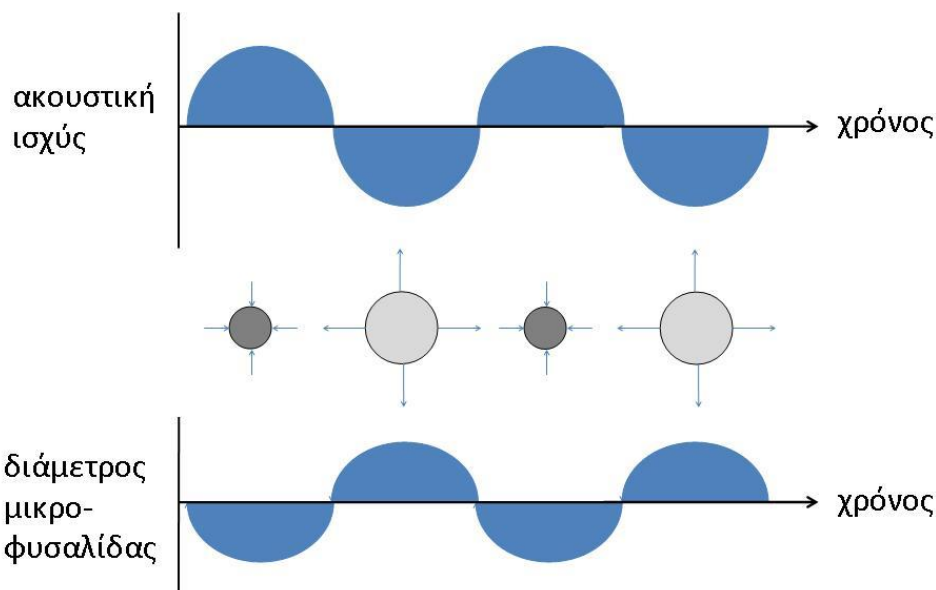
Μέγεθος: Η διάμετρος των φουσαλίδων είναι περίπου 3-5 μm, δηλαδή μικρότερη από αυτή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό το μέγεθος επιτρέπει στις μικροφουσαλίδες να περνούν ελεύθερα μέσα από τα τριχοειδή αγγεία, χωρίς να προκαλούν μικροεμβολικά φαινόμενα (τα

μικρότερα τριχοειδή του ανθρώπου είναι τα αυτά της πνευμονικής κυκλοφορίας, με διάμετρο 7μm). Αντιθέτως, το μέγεθος των μικροφουσαλίδων δεν τους επιτρέπει να διαπερνούν το ενδοθήλιο των αγγείων και να εισέρχονται στον διάμεσο-μεσοκυττάριο χώρο, όπως τα ιωδιούχα ή παραμαγνητικά σκιαγραφικά. Έτσι, οι ΕΗ έχουν αποκλειστικά ενδοαγγειακή κατανομή (blood-pool agents) και εξέρχονται των αγγείων μόνο σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας [1]. Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα ορισμένων ΕΗ είναι ότι φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, σαν να είναι ξένα σώματα [4].

Συχνότητα Συντονισμού Οι μικροφουσαλίδες διαθέτουν τη δική τους *ιδιοσυχνότητα*, ένα φάσμα συχνοτήτων, το οποίο όταν συμπίπτει με τη συχνότητα των προσπιπτόντων ηχητικών κυμάτων, θα προκαλέσει ταλάντωση (oscillation) των μικροφουσαλίδων. Η ιδιοσυχνότητα εξαρτάται από το μέγεθος και από την ελαστικότητα του κελύφους τους. Σε ηχητικά κύματα χαμηλής ακουστικής ισχύος οι μικροφουσαλίδες αποκρίνονται με γραμμικό τρόπο παράγοντας ανακλάσεις που έχουν την ίδια συχνότητα με το αρχικό κύμα. Είναι ευτυχής σύμπτωση ότι οι συχνότητες συντονισμού των μικροφουσαλίδων βρίσκονται κοντά στις συχνότητες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική υπερηχογραφία (περίπου 3 MHz). Οι μικροφουσαλίδες ενός τυπικού ενισχυτή ηχογένειας σκεδάζουν τον ήχο με ισχύ περίπου 10 φορές μεγαλύτερη (140 db) απ' ό,τι τα κύτταρα του αίματος. Στην πράξη, η συγκέντρωση των μικροφουσαλίδων στο αίμα είναι κατά πολύ μικρότερη από αυτή των κυττάρων και η πραγματική αύξηση της ισχύος της σκέδασης είναι πολύ μικρότερη από 140 db, περίπου 20 db [5].

Σκέδαση και Εξασθένηση. Καθώς ο ήχος διαπερνά τους ιστούς και προσπίπτει στις μικροφουσαλίδες, αφενός απορροφάται με αποτέλεσμα την εξασθένηση της ηχητικής δέσμης, αφετέρου σκεδάζεται προς όλες τις κατευθύνσεις και με διάφορες συχνότητες. Η εξασθένηση πρέπει να είναι όσο το δυνατό λιγότερη, ώστε να απεικονίζονται και οι εν τω βάθει δομές, ενώ η σκέδαση πρέπει να είναι υψηλή, ώστε να λαμβάνονται περισσότερα και ισχυρότερα σήματα. Αυτή η σχέση περιγράφεται από το πηλίκο *σκέδασης/εξασθένησης*, το οποίο αποτελεί και έναν δείκτη της αποτελεσματικότητας του ενισχυτή ηχογένειας. Επηρεάζεται από τεχνικούς παράγοντες όπως η ακουστική ισχύς και η συχνότητα της προσπιπτούσας ηχητικής δέσμης, αλλά και από τα φυσικά χαρακτηριστικά των μικροφουσαλίδων, όπως η ελαστικότητα του κελύφους τους, η διαφορά πυκνότητας μεταξύ αυτών και του περιβάλλοντος μέσου, η διάμετρός τους αλλά και η ομοιομορφία στο μέγεθός τους. Ένας αποτελεσματικός ενισχυτής ηχογένειας έχει υψηλό πηλίκο σκέδασης/εξασθένησης με αυξημένες σκεδαστικές ιδιότητες και χαμηλή εξασθένηση της ηχητικής δέσμης [5].

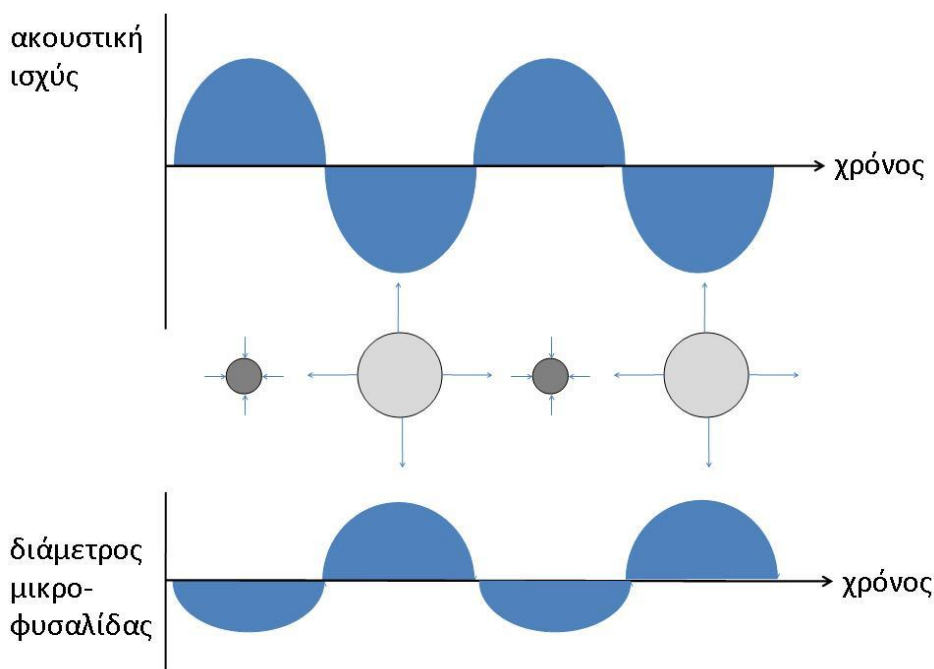
Αλληλεπίδραση με την Προσπιπτούσα Ηχητική Δέσμη. Οι μικροφουσαλίδες συμπεριφέρονται διαφορετικά ανάλογα με την ισχύ της προσπιπτούσας ηχητικής δέσμης, η οποία εκφράζεται, για πρακτικούς και επιστημονικούς λόγους, με τον Μηχανικό Δείκτη (Mechanical Index-MI). Αυτός ορίζεται ως η μέγιστη αρνητική πίεση (P^{-1}), που ασκείται στον ιστό επί του οποίου προσπίπτει η ηχητική δέσμη, δια της τετραγωνικής ρίζας της κεντρικής συχνότητας (F_c) της ηχητικής δέσμης. Δηλαδή, $MI = P^{-1}/\sqrt{F_c}$. Σε ηχητική δέσμη με πολύ χαμηλή ακουστική ισχύ (χαμηλό $MI < 0.05$ [6]), οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται στον ίδιο βαθμό με τον οποίο



Εικόνα 1. Γραμμική απόκριση των μικροφουσαλίδων, όταν η προσπίπτουσα ηχητική δέσμη έχει πολύ χαμηλή ακουστική ισχύ. Οι αυξήσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην αρνητική ακουστική πίεση είναι ίσες με τις μειώσεις της διαμέτρου των μικροφουσαλίδων στην θετική ακουστική πίεση. Δηλαδή, οι μικροφουσαλίδες διαστέλλονται στον ίδιο βαθμό με τον οποίο συστέλλονται.

συστέλλονται και παράγουν ήχους που έχουν την ίδια συχνότητα με την αρχική προσπίπτουσα δέσμη (Εικόνα 1). Αυτή ονομάζεται γραμμική ανταπόκριση. Με τον ίδιο τρόπο αντανακλούν τον ήχο και οι διάφοροι ιστοί, τα σήματα ωστόσο που προκύπτουν από τις μικροφουσαλίδες είναι ισχυρότερα, (έως και 27dB στο έγχρωμο και φασματικό Doppler), λόγω της υψηλότερης ακουστικής αντίστασής τους από τους γύρω ιστούς. Με αύξηση της ακουστικής ισχύος ($MI=0.05-0.3$ [6,7]) οι μικροφουσαλίδες αρχίζουν να ταλαντώνονται και να ανακλούν μη γραμμικά τον ήχο (non-linear oscillation): Καθώς τα ηχητικά κύματα προσπίπτουν σ' αυτές, οι μικροφουσαλίδες συστέλλονται και διαστέλλονται. Ωστόσο, οι μικροφουσαλίδες χάρη στο αέριο περιεχόμενό τους, διαστέλλονται ευκολότερα απ'ότι συστέλλονται, γιατί η συστολή απαιτεί περισσότερη ενέργεια. Έτσι, η μεταβολή μεγέθους των μικροφουσαλίδων είναι

ασύμμετρη, με μεγαλύτερες αυξήσεις παρά μειώσεις της διαμέτρου, με αποτέλεσμα η παραγόμενη από την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων ηχητική δέσμη να διαφέρει από την αρχική (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, παράγονται ήχοι με συχνότητα ίση με την αρχική, αλλά και με συχνότητες πολλαπλάσιες της αρχικής, οι οποίες ονομάζονται αρμονικές συχνότητες. Στην πράξη, αξιοποιείται η 2^η αρμονική συχνότητα (δηλαδή η διπλάσια της προσπίπτουσας συχνότητας). Οι υπόλοιπες εκπεμπόμενες αρμονικές δεν μπορούν να ανιχνευθούν με την τρέχουσα τεχνολογία των υπερηχοτομογράφων. Τα σύγχρονα μηχανήματα υπερήχων εκμεταλλεύονται την παραγωγή των αρμονικών συχνοτήτων για την απεικόνιση με ΕΗ, όπως περιγράφεται παρακάτω. Τέλος, σε ακόμη υψηλότερη ισχύ της ακουστικής δέσμης, παρατηρείται ρήξη των μικροφουσαλίδων και έντονη, αλλά παροδική αύξηση του ακουστικού σήματος



Εικόνα 2. Μη γραμμική απόκριση των μικροφυσάλιδων, όταν η προσπίπτουσα ηχητική δέσμη έχει χαμηλή ακουστική ισχύ, υψηλότερη όμως από αυτήν που προκαλεί γραμμική ανταπόκριση. Οι αυξήσεις της διαμέτρου των μικροφυσάλιδων στην αρνητική ακουστική πίεση είναι μεγαλύτερες από τις μειώσεις της διαμέτρου των μικροφυσάλιδων στην θετική ακουστική πίεση. Δηλαδή, οι μικροφυσάλιδες διαστέλλονται σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι συστέλλονται.

που εκπέμπεται από αυτές [1]. Στην κλινική πράξη γίνεται συνήθως συνεχής απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, με χαμηλό MI (0.05-0.15), ώστε να ελαχιστοποιείται η ρήξη των μικροφυσάλιδων, να παρατείνεται η παραμονή τους στην κυκλοφορία και να είναι εφικτή η ανίχνευσή τους έως και 5 λεπτά μετά την ενδοφλέβια έγχυσή τους.

Σταθερότητα και Παραμονή Ενισχυτών στην Κυκλοφορία. Διάφορα χαρακτηριστικά του κελύφους και του περιεχόμενου αερίου των μικροφυσάλιδων επηρεάζουν το χρόνο παραμονής τους στην αιματική κυκλοφορία και άρα το διαθέσιμο χρόνο για να πραγματοποιηθεί η υπερηχογραφική εξέταση. Η διαλυτότητα του κελύφους στο νερό και το αίμα πρέπει να είναι χαμηλή, ώστε να διατηρείται ακέραιο για περισσότερο χρόνο. Επίσης ως συστατικό του χρησιμοποιούνται

επιφανειοδραστικοί παράγοντες, ώστε να μειωθεί η επιφανειακή τάση, ένα φαινόμενο που επιτείνει την καταστροφή των φυσαλίδων. Το περιεχόμενο αέριο από την άλλη παρουσιάζει χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα, ένα χαρακτηριστικό που συμβάλει στο να δημιουργούνται οσμωτικές πιέσεις που περιορίζουν τη διάχυση του αερίου από τη μικροφυσάλιδα. Ο ρυθμός μείωσης της διαμέτρου των φυσαλίδων που συνδέεται και με το ρυθμό εξαφάνισής τους περιγράφεται από το συντελεστή διάχυσης και το συντελεστή Ostwald. Όσο μικρότεροι είναι αυτοί οι συντελεστές, τόσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος παραμονής των μικροφυσάλιδων στην κυκλοφορία [5, 8].

Οι κυριότεροι ΕΗ οι οποίοι έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση στον άνθρωπο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1 Οι κυριότεροι ενισχυτές ηχογένειας με κλινική χρήση.

Όνομα (Εταιρία)	Περιεχόμενο αέριο	Κέλυφος	Εφαρμογές
Levovist (Schering)	αέρας	γαλακτόζη παλμιτικό οξύ	και καρδιά, κοιλία, διακρανιακό Doppler
Luminity (Bristol-Myers)	εξαφθοριούχο θείο	λιπιδικό	Καρδιά
SonoVue (Bracco)	εξαφθοριούχο θείο	φωσφολιπιδικό	καρδιά, αγγεία, κοιλία
Optison (GE Healthcare)	οκταφθοροπροπάνιο	αλβουμίνη	Καρδιά
Sonazoid (GE Healthcare)	υπερφθοροβουτάνιο	λιπιδικό	καρδιά, ήπαρ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΩΝ ΕΝΙΣΧΥΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ

Οι μικροφουσαλίδες αναμειγνύονται με τα συστατικά του αίματος, δημιουργώντας έτσι εντός του αγγείου πολλαπλές διαχωριστικές ισούς και τη συνολική του απεικόνιση. Το φαινόμενο αυτό γίνεται αντιληπτό κατά τη συνήθη (B-mode) απεικόνιση των μεγάλων αγγείων, αλλά δεν μπορεί να εξασφαλίσει ικανοποιητική σκιαγράφιση μικρότερων αγγείων ή του παρεγχύματος οργάνων [1].

Οι μικροφουσαλίδες των ΕΗ χρησιμοποιούνται επίσης σε συνδυασμό με την έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία για την ενίσχυση των σημάτων Doppler και τη βελτίωση του λόγου σήμα-προς-θόρυβος (signal-to-noise ratio). Η τεχνική είναι γνωστή ως “doppler rescue” και αποδεικνύεται χρήσιμη όταν τα αρχικά σήματα Doppler είναι εξαιρετικά ασθενή, (π.χ

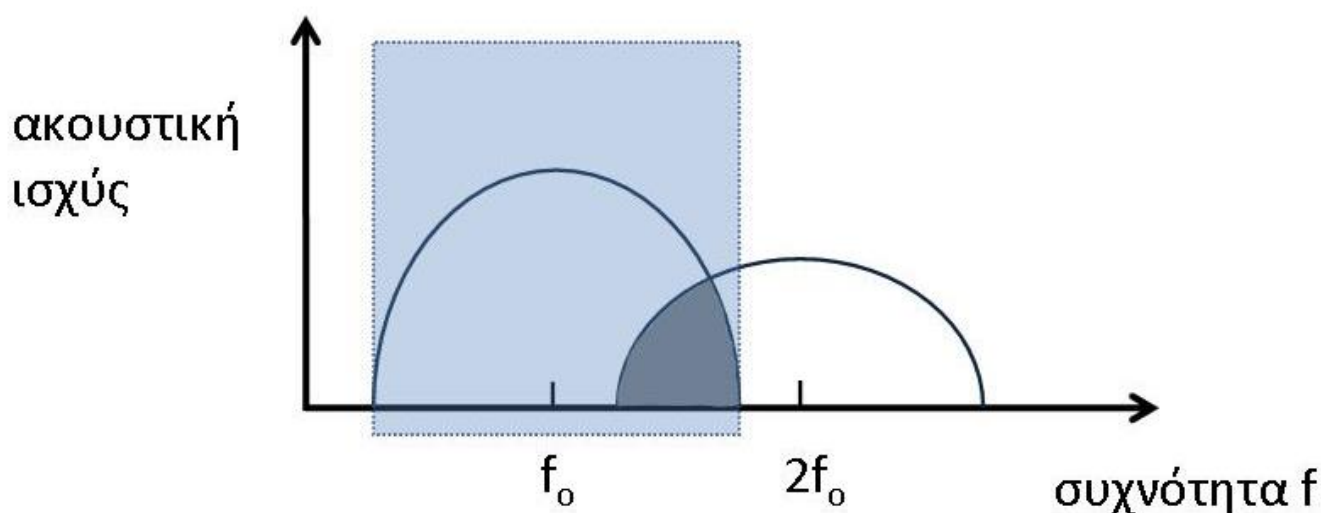
επιφάνειες με διαφορετική μεταξύ τους ακουστική αντίσταση (acoustic impedance), γεγονός που αυξάνει την ένταση των ηχητικών ανακλάσεων από το αγγείο, βελτιώνοντας την αντίθεση του με τους γύρω

λόγω εν τω βάθει εντόπισης των αγγείων, ακατάλληλου ακουστικού παραθύρου κλπ). Η τεχνική “doppler rescue” χρησιμοποιείται για την υποβοήθηση του διακρανιακού Doppler, της διερεύνησης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας, του TIPS κ.λπ. [1].

Όμως οι κυριότερες σύγχρονες εφαρμογές των ΕΗ, βασίζονται σε ειδικές ψηφιακές τεχνικές, με τις οποίες ανιχνεύονται οι αρμονικές συχνότητες που προκύπτουν από τη μη γραμμική ταλάντωση των μικροφουσαλίδων, ενώ καταστέλλονται οι ηχοανακλάσεις από τους υπόλοιπους ιστούς. Οι βασικές τεχνικές με τις οποίες επιτυγχάνεται αυτό είναι:

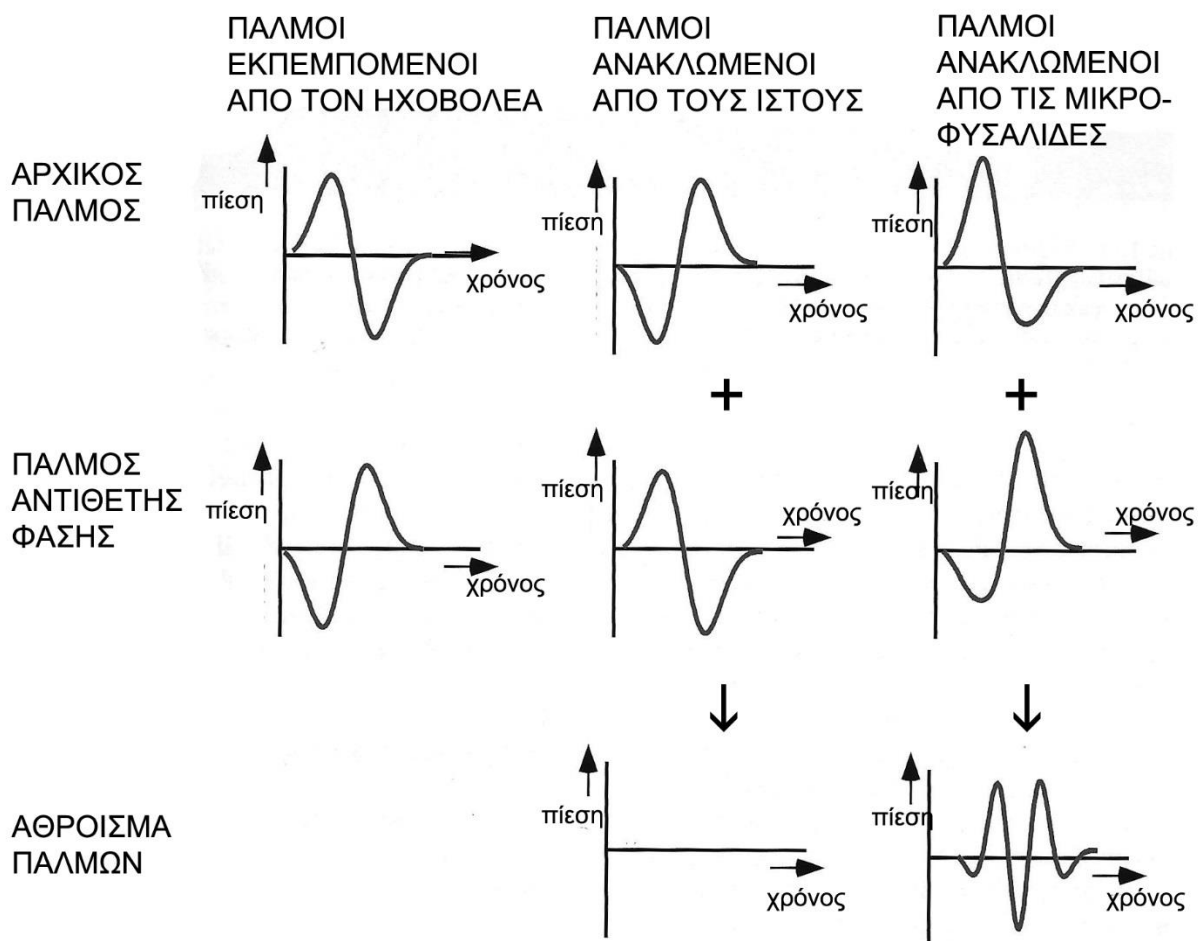
- **Αρμονική απεικόνιση B-mode με φίλτρο υψηλής ροής.**

Με την χρήση κατάλληλου ψηφιακού φίλτρου, καταστέλλονται οι βασικές συχνότητες από τους περιβάλλοντες ιστούς και ανιχνεύονται μόνο οι αρμονικές συχνότητες από τις μικροφουσαλίδες (Εικόνα 3). Συνήθως χρησιμοποιείται βασική συχνότητα κοντά στα 2MHz, οπότε η 2^η αρμονική της είναι της τάξης των 4MHz. Η τεχνική δεν στερείται περιορισμών: Για να διακριθούν αποτελεσματικά οι αρμονικές συχνότητες από τις αρχικές, η δέσμη του ηχοβολέα θα πρέπει να έχει περιορισμένο εύρος συχνοτήτων (εικ. 3) πράγμα που είναι εις βάρος της χωρικής διακριτικής ικανότητας. Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα είναι ότι αρμονικές συχνότητες προέρχονται όχι μόνο από τις μικροφουσαλίδες, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό, και από τους στατικούς ιστούς, λόγω της διαφορετικής ταχύτητας διάδοσης του ήχου ανάλογα με την πυκνότητα του μέσου στο οποίο διαδίδεται [1, 3]. Στην φάση της θετικής πίεσης του ηχητικού κύματος, οι στατικοί ιστοί υφίστανται μια έστω και ελάχιστη αύξηση της πυκνότητάς τους που συνοδεύεται από ταχύτερη διάδοση των ηχητικών κυμάτων. Στην φάση της αρνητικής πίεσης του ηχητικού κύματος, οι στατικοί ιστοί υφίστανται μια έστω και ελάχιστη μείωση της πυκνότητάς τους που προκαλεί ελαφρώς βραδύτερη διάδοση των ηχητικών κυμάτων. Έτσι στην βασική συχνότητα που επιστρέφει από τους ιστούς, προστίθενται και αρμονικές, οι οποίες «επιμολύνουν» τις αρμονικές συχνότητες που εκπέμπουν οι μικροφουσαλίδες και μειώνουν το λόγο σήμα/θόρυβο. Το φαινόμενο είναι εντονότερο στην απεικόνιση με υψηλό μηχανικό δείκτη. Η ένταση της αρχικής ηχητικής δέσμης επιλέγεται να είναι υψηλή τόσο ώστε να μπορεί να παράγει σήματα 2^{ης} αρμονικής από τις μικροφουσαλίδες, όχι όμως τόσο ώστε να τις καταστρέφει, ή να παράγει ισχυρά αρμονικά σήματα από τους περιβάλλοντες ιστούς [5]. Σημειώνεται ότι, αν και οι αρμονικές συχνότητες που εκπέμπονται από τους ιστούς είναι ανεπιθύμητες για την ανίχνευση των μικροφουσαλίδων, είναι χρήσιμες στην χωρίς σκιαγραφικά υπερηχογραφία για βελτίωση της απεικόνισης και μείωση των artifacts πλαγίων λοβών (sidelobe artifacts) και των πολλαπλών ηχοανακλάσεων (reverberations).



Εικόνα 3. Ανάδειξη των αρμονικών συχνοτήτων με τη χρήση φίλτρου. Οι βασικές συχνότητες (f_0) που ανακλώνται από τους ιστούς καταστέλλονται με τη χρήση κατάλληλου φίλτρου (μπλε παραλληλόγραμμο), και παραμένουν οι αρμονικές συχνότητες ($2f_0$) που εκπέμπονται από τις μικροφουσαλίδες. Αναπόφευκτα όμως υπάρχει μια μερική επικάλυψη των βασικών και αρμονικών συχνοτήτων που συμβολίζεται από την γκριζα περιοχή. Η επικάλυψη είναι μικρότερη, όσο μικρότερο είναι το εύρος των εκπεμπομένων συχνοτήτων από τον ηχοβολέα, αλλά αυτό είναι εις βάρος της χωρικής διακριτικής ικανότητας.

• **Απεικόνιση με αναστροφή παλμού/ αντίθετης φάσης (Pulse inversion/Phase inversion imaging).** Εκπέμπονται από τον ηχοβολέα δύο ηχητικοί παλμοί, ο ένας αμέσως μετά τον άλλο, εκ των οποίων ο δεύτερος έχει διαφορά φάσης 180° σε σχέση με τον πρώτο. Ο ηχοβολέας ανιχνεύει και αθροίζει τις ηχοανακλάσεις που προκαλούνται από τους δύο αυτούς παλμούς (Εικόνα 4). Οι ηχοανακλάσεις από τους στατικούς ιστούς, που υφίστανται γραμμική ταλάντωση, βρίσκονται επίσης σε διαφορά φάσης 180° και έτσι το άθροισμα τους είναι μηδέν. Αντιθέτως, οι ηχοανακλάσεις που προέρχονται από τις μικροφουσαλίδες, δεν αλληλοαναιρούνται, επειδή προέρχονται από τη μη-γραμμική ταλάντωση των μικροφουσαλίδων και επομένως δεν βρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° μεταξύ των [9]. Με τη μέθοδο αυτή παράγεται ηχητικό σήμα από τις μικροφουσαλίδες, αλλά όχι από τους ιστούς. Επίσης δεν υπάρχει λόγος για περιορισμένο εύρος συχνοτήτων της ηχητικής δέσμης, όπως στην αρμονική απεικόνιση με φίλτρο. Αντιθέτως, όλο το εύρος συχνοτήτων του ηχοβολέα μπορεί να αξιοποιηθεί και έτσι εξασφαλίζεται υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα [10]. Ακόμη, χάρη στην υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση των μικροφουσαλίδων, αυτή συνδυάζεται αποτελεσματικά με μεθόδους απεικόνισης με χαμηλό μηχανικό δείκτη.



Εικόνα 4. Θεωρητική βάση της απεικόνισης αντίθετης φάσης. Από τον ηχοβολέα εκπέμπεται ο αρχικός παλμός και αμέσως μετά ένας παλμός με 180° διαφορά φάσης σε σχέση με τον αρχικό. Η απάντηση των ιστών στους δύο αυτούς παλμούς είναι δύο παλμοί, οι οποίοι επίσης ευρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° και αλληλοαναιρούνται. Αντίθετα, οι παλμοί που ανακλώνται από τις μικροφουσαλίδες, λόγω της μη-γραμμικής ταλάντωσής τους, δεν βρίσκονται σε διαφορά φάσης 180° και έτσι το άθροισμα αυτών είναι όχι 0, αλλά ανιχνεύσιμο σήμα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Το φάσμα των εφαρμογών της ΥΣΜ στην ακτινολογική απεικόνιση είναι ευρύ και συνεχώς αυξανόμενο. Στα περισσότερα κέντρα η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως για τη μελέτη εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων, και στο πλαίσιο αυτό, η συμβολή της ΥΣΜ θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική για την διάγνωση του ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς, τον χαρακτηρισμό εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων που αποτελούν τυχαία ευρήματα του απλού υπερηχογραφικού ελέγχου, τον έλεγχο για μεταστάσεις σε ογκολογικούς ασθενείς και την καθοδήγηση και εκτίμηση του αποτελέσματος επεμβατικών ακτινολογικών μεθόδων [12]. Για τις εξωηπατικές εφαρμογές της μεθόδου [7], αναφέρονται επιγραμματικά τα εξής:

Πάγκρεας: Διάκριση των συμπαγών (αγγειούμενων) από τα υδαρή και νεκρωτικά (μη αγγειούμενα) στοιχεία μιας βλάβης. Διαφοροδιάγνωση ψευδοκύστεων από κυστικούς παγκρεατικούς όγκους. Βελτίωση της ανάδειξης των ορίων μιας βλάβης και της σχέσης της με τα παρακείμενα αγγεία.

Γαστρεντερικός σωλήνας: Εκτίμηση της δραστηριότητας της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Σπλην: Χαρακτηρισμός εστιακών αλλοιώσεων ή ανομοιογένειας του σπληνικού παρεγχύματος, όταν αυτό δεν μπορεί να γίνει με την απλή υπερηχογραφική εξέταση. Επιβεβαίωση σπληνικού εμφράκτου. Διάγνωση επικουρικού σπληνός ή σπληνωσης. Ανίχνευση σπληνικών βλαβών σε ογκολογικούς ασθενείς, όταν οι άλλες μέθοδοι αντενδείκνυνται ή δεν καταλήγουν σε σίγουρη διάγνωση.

Νεφρός: Διάγνωση αγγειακής αιτιολογίας βλαβών, όπως νεφρικό έμφρακτο και

φλοιώδης νέκρωση. Διαφοροδιάγνωση συμπαγών από κυστικές βλάβες, όταν αυτή δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα στον απλό υπέρηχο. Διάγνωση νεφρικών ψευδοόγκων. Χαρακτηρισμός και παρακολούθηση άτυπων νεφρικών κύστεων. Εκτίμηση του αποτελέσματος της διαδερμικής θεραπείας νεφρικών όγκων.

Κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση:

Διάγνωση αυτής και προληπτικός έλεγχος σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Παρακολούθηση μετά από θεραπεία.

Όσχεο: Μελέτη της αγγείωσης εστιακών βλαβών του όρχεως. Ανάδειξη περιοχών που στερούνται αγγείωσης μετά από τραύμα όρχεως. Διάγνωση τμηματικού εμφράκτου όρχεως.

Κλειστό κοιλιακό τραύμα: Εναλλακτικά της υπολογιστικής τομογραφίας, σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, με μέσης βαρύτητας τραύμα, περιορισμένο στην κοιλιακή χώρα. Παρακολούθηση τραυματιών που αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Αγγεία: Διαφοροδιάγνωση πλήρους απόφραξης από υψηλού βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας. Βελτίωση της απεικόνισης των καρωτίδων σε τεχνικά δύσκολες εξετάσεις. Μελέτη της νεοαγγείωσης των καρωτιδικών πλακών. Διάγνωση και παρακολούθηση ενδοδιαφυγών, μετά από ενδοαγγειακή αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής.

Ενδοκράνια αγγεία: Βελτίωση της απεικόνισης, όταν το απλό διακρανιακό Doppler είναι ανεπαρκές.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ΕΗ έχουν αποδειχθεί ασφαλείς και καλώς ανεκτοί στη χρήση τους, με σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες εξ αυτών είναι ήπιες και παροδικές τοπικές αντιδράσεις, όπως αίσθημα θερμότητας, άλγος και ερεθισμό κατά την ενδοφλέβια έγχυση. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, έμετοι, αίσθημα ζάλης και λιποθυμίας, επεισόδια υπότασης ή υπέρτασης, πόνος στο στήθος και αίσθημα κνησμού. Πρόκειται για αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, οι οποίες, σε μελέτες για

κοιλιακές εφαρμογές των ΕΗ, σπάνια (<0.01%) είναι σοβαρές [13]. Δεν έχει παρατηρηθεί με τους ΕΗ νεφροτοξικότητα καρδιοτοξικότητα ή εγκεφαλοτοξικότητα, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση τους σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα αλλά και με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπου η χρήση των ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι περιορισμένη. Χωρίς να αποτελεί αντένδειξη, συνιστάται ωστόσο να γίνεται με επιφύλαξη η χορήγησή τους σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και διάχυτη διάμεση πνευμονική ίνωση [8,11].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cosgrove D, Eckersley R. Contrast-Enhanced Ultrasound: Basic Physics and Technology Overview. In: Lencion R (ed) *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*. Springer-Verlag Italia, 2006:3-12
2. Gramiak R, Shah PM (1968) Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3:356-366
3. Quaiia E. Contrast-specific ultrasound techniques. *Radiol Med*. 2007;112:473-90.
4. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiology*. 1999;210:409-16.
5. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11:1316-1328
6. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:331-342.
7. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*. 2012;33:33-59.
8. Wilson SR., Burns PN. Microbubble-enhanced US in Body Imaging: what role? *Radiology* 2010;257: 24-39.
9. Solbiati L, Martegani A, Leen E, Correas JM, Burns PN, Becker D. *Contrast-enhanced Ultrasound of Liver Diseases*. Springer-Verlag New York, 2003:1-25

10. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol.* 2000 ;35:58-71.
11. Jakobsen J.Å., R. Oyen, H.S. Thomsen, and S.K. Morcos. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur. Radiol.* 2005;15: 941-945.
12. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013;34:11-29.
13. Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006 ;32:1369-1375.

Introduction to the basic principles and clinical applications of contrast-enhanced ultrasonography

H. Moschouris, A. Papadatou, G. Nikas

Department of Radiology, "Tzaneion" General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) is based on the application of echoenhancers, which are usually administered intravenously. Modern echo enhancers are suspensions of microbubbles of an inert gas with an elastic biocompatible cover. When insonated at low acoustic power, the microbubbles undergo non-linear oscillation and return pulses of harmonic frequencies (namely, multiples of the fundamental frequency). With dedicated, contrast-specific digital techniques the harmonic signals emitted from the microbubbles are detected with high sensitivity, while linear signals from the background tissues are cancelled. Thus, the presence of microbubbles can be accurately depicted in real time. With few exceptions, both normal and pathologic macro- and in micro-circulation can be studied with CEUS more efficiently than with any other currently available ultrasonographic technique. The majority of clinical applications of CEUS are related to the liver. CEUS plays a vital role in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, (particularly in the context of cirrhosis), in the characterization of incidentally discovered liver lesions, in the screening of oncologic patients for liver metastases and as a monitoring tool of percutaneous interventions for tumor ablation. There is also an emerging role of CEUS in the diagnosis of various pancreatic, splenic, gastrointestinal, urogenital and vascular disorders.

Keywords: Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), harmonic frequencies, diagnosis

Citation

H. Moschouris, A. Papadatou, G. Nikas. *Introduction to the basic principles and clinical applications of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS)*. *Scientific Chronicles* 2014;19(2): 100-111.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και οστεοπόρωση

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) χρησιμοποιούνται ευρέως και αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των αγχωδών διαταραχών και της κατάθλιψης. Οι SSRIs γενικά προτιμώνται, καθώς θεωρούνται ασφαλέστεροι και καλύτερα ανεκτοί από τους ασθενείς. Όμως μπορεί να έχουν και πολλές παρενέργειες. Μεταξύ αυτών φαίνεται να είναι και η πρόκληση οστεοπόρωσης. Πρόσφατες έρευνες αποκάλυψαν έναν σημαντικό ρόλο του συστήματος της σεροτονίνης στον οστικό μεταβολισμό. Ειδικότερα οι SSRIs αναστέλλουν τον μεταφορέα της σεροτονίνης, ενώ από την άλλη στους οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα εκφράζονται λειτουργικοί μεταφορείς της σεροτονίνης. Έτσι η μειωμένη δράση της σεροτονίνης μπορεί να επηρεάσει άμεσα τον μεταβολισμό του οστού και να προκαλέσουν σημαντική οστική απώλεια. Εάν αυτό τελικά επιβεβαιωθεί τότε οι χρήστες των SSRIs θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για οστεοπόρωση και θεραπεία, όπου αυτή απαιτείται.

Λέξεις ευρητηρίου: Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, οστεοπόρωση

Παραπομπή

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και οστεοπόρωση. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 112-117.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) είναι πολύ αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση των αγχωδών διαταραχών και της κατάθλιψης. Έχουν μελετηθεί εντατικά και γενικά θεωρούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το άγχος και τις σχετιζόμενες με την αλλαγή διάθεσης διαταραχές. Η χρήση τους είναι παγκοσμίως διαδεδομένη και έχει αυξηθεί κατακόρυφα τις 2 τελευταίες δεκαετίες. Μάλιστα φαίνεται ότι πλέον έχουν αποκτήσει προβάδισμα έναντι των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCA), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν θόλωση της όρασης, αυξημένη καταστολή, υπερδιέγερση της καρδιάς, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια, τάση για πτώσεις και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Αντίθετα οι SSRIs έχουν λιγότερες

αντιχολινεργικές παρενέργειες, μικρότερη καρδιοτοξικότητα και θεωρούνται ασφαλέστεροι και καλύτερα ανεκτοί από τους ασθενείς [1].

Σχετικά με τον μηχανισμό δράσης τους αυτοί δρουν αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης ή 5-υδροξυτριπταμίνης (5-HT) από τον μεταφορέα της 5-HT (5-HTT), ο οποίος εντοπίζεται στον προσυναπτικό νευρώνα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της 5-HT στην συναπτική σχισμή και την διαφοροποίηση της νευροχημικής σηματοδότησης. Επίσης οι SSRIs δρουν στους υποδοχείς της 5-HT επηρεάζοντας άμεσα την απελευθέρωση της 5-HT [2].

Η ευρεία χρήση αυτών των φαρμάκων έχει οδηγήσει πολλές επιστημονικές ομάδες να προχωρήσουν σε μελέτες των αρνητικών

επιδράσεων αυτών στον ανθρώπινο πληθυσμό. Μία ενδιαφέρουσα και σημαντική αρνητική επίπτωση φαίνεται να είναι η οστεοπόρωση, που προκαλείται στους χρήστες αυτών.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ SSRIs ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Ο Cauley και συνεργάτες (συν.) το 2005 δημοσίευσαν μία μελέτη, που παρουσίασε την συσχέτιση πολυάριθμων παραγόντων με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του εγγύς μηριαίου σε ηλικιωμένους άντρες [3]. Μεταξύ αυτών για πρώτη φορά ενοχοποιήθηκε η χρήση των SSRIs, και μάλιστα η μείωση της οστικής πυκνότητας που προκαλούσαν ήταν της τάξης του 5%.

Ο Ginzburg και συν. το 2009 δημοσίευσαν μία ανασκόπηση 13 εργασιών των τελευταίων 30 ετών με θέμα τον κίνδυνο καταγμάτων, που προκαλεί η χρήση των SSRIs και TCA [1]. Κοινό συμπέρασμα όλων ανεξαιρέτως αυτών των μελετών είναι ο αυξημένος κίνδυνος για κατάγματα στους χρήστες των SSRIs. Μάλιστα ο κίνδυνος για κατάγματα αυξάνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 15 ημερών θεραπείας και παραμένει υψηλός καθ' όλη την διάρκεια αυτής [4], ενώ φτάνει να 3πλασιάζεται για χρήστες πέραν του 6μήνου [5]. Από τις 13 μελέτες μόνο στις 3, στις οποίες θα αναφερθούμε αναλυτικότερα παρακάτω, αναφέρεται σαφής μείωση της οστικής πυκνότητας μετά χρήση των SSRIs. Από τις υπόλοιπες δεν είναι ξεκάθαρη η συσχέτιση χρήσης των SSRIs με οστεοπόρωση, καθώς ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων μπορεί να αποδοθεί και σε άλλες αιτίες. Συγκεκριμένα οι SSRIs μπορούν να προκαλέσουν, έστω και σε μικρότερο ποσοστό από τα υπόλοιπα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, βραδυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια και κατ' επέκταση πτώσεις και κατάγματα [4]. Επίσης η ίδια η ασθένεια της κατάθλιψης φαίνεται ότι προκαλεί περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, απώλεια βάρους, πτώσεις και χαμηλή οστική πυκνότητα, τα οποία συντελούν σε αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα

[5]. Ο Halbreich και συν. το 1995 παρατήρησαν ότι οι ψυχιατρικοί ασθενείς παρουσιάζουν υπερκορτιζολαιμία, υπογοναδισμό και μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ειδικά οι άντρες, γνωστοί δηλαδή παράγοντες της οστεοπόρωσης [6].

Ο Richards και συν. το 2007 δημοσίευσαν μία μελέτη, σύμφωνα με την οποία οι καθημερινοί χρήστες των SSRIs έχουν 2πλάσιο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα σε σχέση με τους μη χρήστες, και 2πλάσιο κίνδυνο για πτώσεις [7]. Η οστική πυκνότητα μειώνεται για τους χρήστες κατά 4% στην περιοχή του ισχίου και κατά 2,4% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τους μη χρήστες.

Ο Diem και συν. το 2007 παρουσίασαν μία έρευνα, η οποία αφορούσε την μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου σε ένα δείγμα 2722 ηλικιωμένων γυναικών με μέσο όρο ηλικίας τα 78,5 έτη [8]. Από αυτές οι 198 έκαναν χρήση των SSRIs και οι 118 των TCA. Οι γυναίκες που δεν έκαναν χρήση αντικαταθλιπτικών παρουσίασαν απώλεια οστού κατά 0,49% ανά έτος, ενώ οι χρήστες των TCA 0,47%. Αντίθετα εντύπωση προκαλεί ο υψηλός ρυθμός απώλειας οστού στις χρήστες των SSRIs, ο οποίος ανέρχεται στο 0,77% ανά έτος.

Η Haney και συν. το 2007 δημοσίευσαν μία μελέτη, που συσχέτιζε την μειωμένη οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένους άντρες με την χρήση των SSRIs [9]. Το δείγμα της μελέτης ήταν 5995 άντρες με μέσο όρο ηλικίας τα 73,7 έτη. Από αυτούς οι 160 έκαναν χρήση των SSRIs και οι 99 των TCA. Οι τιμές οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν μειωμένες κατά 3,9% και 5,6% αντίστοιχα στους χρήστες των SSRIs σε σχέση με τους μη χρήστες, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τους χρήστες των TCA δεν παρουσίασαν διαφορές σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό.

Πάντως αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και λίγες μελέτες ίσως όχι τόσο καλά τεκμηριωμένες, που δείχνουν την θετική συμβολή των SSRIs στην οστική πυκνότητα και στις μηχανικές ιδιότητες των οστών [10-12]. Η πλειοψηφία όμως των

μελετών αποδεικνύει ότι τα SSRIs έχουν αρνητικό ρόλο στην οστική πυκνότητα και στις μηχανικές ιδιότητες των οστών.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Στην προσπάθειά μας να αιτιολογήσουμε αυτήν την συσχέτιση των SSRIs με την οστεοπόρωση, πρέπει να αναλύσουμε τον ρόλο της σεροτονίνης στα οστά. Ως γνωστό η σεροτονίνη είναι νευρορμόνη, που εντοπίζεται και έχει σημαντικό και συγκεκριμένο ρόλο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο γαστρεντερικό και στο καρδιαγγειακό. Ο Warden και συν. το 2005 επεσήμαναν ότι η σεροτονίνη στα οστά μπορεί να προέρχεται εκτός από τις παραπάνω πηγές και από τα ίδια τα οστικά κύτταρα και να δρα με αυτοκρινή ή παρακρινή μηχανισμό [13]. Μελέτες έδειξαν την ύπαρξη λειτουργικών υποδοχέων της σεροτονίνης και μεταφορέων αυτής στους οστεοβλάστες, στα οστεοκύτταρα και στις οστεοκλάστες [14]. Η σεροτονίνη συντελεί στην διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, καθώς και στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Είναι προφανές λοιπόν ότι στα οστικά κύτταρα υπάρχουν λειτουργικά σεροτονεργικά μονοπάτια, τα οποία αντιδρούν θετικά και ρυθμίζουν την πρόσληψη της σεροτονίνης και είναι σημαντικά για την ανάπτυξη των οστών.

Ο ρόλος της σεροτονίνης αποδεικνύεται και αντίστροφα από μελέτες που γίνονται με την χρήση των SSRIs. Σε αυτές αποδεικνύεται ότι η χρήση των SSRIs προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας σε πειράματα *in vivo* με ποντίκια [15-17]. Σε όλες τις περιπτώσεις φαίνεται ότι ευθύνεται ο μειωμένος οστικός σχηματισμός από τους οστεοβλάστες, ο ελαττωμένος πολλαπλασιασμός και διαφοροποίησή αυτών, που οδηγεί στην οστεοπενία του φλοιώδους και του δοκιδώδους οστού. Αντίθετα η αύξηση και ο πολλαπλασιασμός των οστεοκλαστών δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και μελέτες οι οποίες αποκαλύπτουν ότι μεγαλύτερες

ποσότητες SSRIs προκαλούν και μεγαλύτερη μείωση της οστικής πυκνότητας σε πειραματόζωα [15,16].

Επιπλέον μελέτες *in vitro* σε οστεοβλάστες δείχνουν ότι η σεροτονίνη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό αυτών, ενώ η χρήση των SSRIs μειώνει τον πολλαπλασιασμό τους [18]. Μελέτες *in vitro* σε οστεοκλάστες δείχνουν ότι η σεροτονίνη σε χαμηλές δόσεις προκαλεί αύξηση των οστεοκλαστών, ενώ σε υψηλές δόσεις προκαλούν μείωση αυτών [18].

Ενδιαφέρον προκαλεί ότι η σεροτονίνη έχει σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη πολλών ιστών και κυρίως στην διαφοροποίηση του νευρικού ιστού και στην μορφογένεση του προσωπικού κρανίου των ποντικών [19]. Ο 5-HTT εντοπίζεται στο μεσέγγυμα του προσωπικού κρανίου των ποντικών [20], που μεσολαβεί στην μεταφορά της σεροτονίνης προς το την αντίστοιχη πλευρά του επιθηλίου και για αυτό σε ποντίκια που εκτίθενται σε SSRIs παρουσιάζουν παραμορφώσεις του προσωπικού κρανίου [21].

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο Warden και συν. το 2005 σε μελέτη ανέδειξαν τον ρόλο της σεροτονίνης στα οστά με πειράματα που έκαναν σε ποντίκια [15]. Συγκεκριμένα μελέτησαν τον σκελετό σε 2 ομάδες ποντικών. Η 1^η ομάδα είχε μηδενική μετάλλαξη για το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης και η 2^η ομάδα λάμβανε θεραπεία με SSRIs. Και οι 2 ομάδες των πειραματόζωων παρουσίασαν μειωμένη οστική μάζα, διαφοροποιημένη αρχιτεκτονική των οστών και υποδεέστερες μηχανικές ιδιότητες αυτών σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτός ο φαινότυπος είναι αποτέλεσμα μειωμένου σχηματισμού του οστού, χωρίς να αυξάνεται η απορρόφησή του. Τα ευρήματα αυτά αποκάλυψαν τον σημαντικό ρόλο του 5-HTT στην οστική ποιότητα του αναπτυσσόμενου σκελετού. Έτσι η ολική οστική πυκνότητα στα ποντίκια 5-HTT^{-/-} και ειδικά στο κρανίο, στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τα

ποντίκια 5-HTT^{+/+}. Η μείωση φαίνεται μάλιστα ότι είναι σημαντικότερη στο δοκιδώδες παρά στο φλοιώδες οστό και για αυτό η μείωση ήταν σημαντικότερη στο περιφερικό τμήμα του μηριαίου οστού παρά στην διάφυση αυτού. Επίσης ενώ το μήκος των οστών δεν διαφέρει μεταξύ 5-HTT^{-/-} και 5-HTT^{+/+}, το πάχος του φλοιώδους οστού της διάφυσης του μηριαίου στα πρώτα ποντίκια είναι μειωμένο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τελικά τα οστά των ποντικών 5-HTT^{-/-} να έχουν υποδεέστερες μηχανικές ιδιότητες, να είναι λιγότερα άκαμπτα και περισσότερο εύθραυστα. Στην ομάδα των ποντικών που πήρε θεραπεία με SSRIs οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας έδειξαν χαμηλότερες τιμές στο φορτιζόμενο οστό του μηριαίου και μάλιστα ανάλογη με την δόση του φαρμάκου σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αντίθετα οι τιμές οστικής πυκνότητας στο κρανίο δεν διέφεραν. Η μείωση τελικά αυτών των τιμών οφείλεται στον μειωμένο σχηματισμό τόσο του φλοιώδους όσο και του δοκιδώδους οστού.

Υπάρχουν και άλλες μελέτες *in vivo* που προσπαθούν να συσχετίσουν την χρήση των SSRIs με την αρχιτεκτονική των οστών. Συγκεκριμένα ο

Bonnet και συν. θεραπεύοντας ποντίκια με φλουοξετίνη διαπίστωσε μειωμένη οστική πυκνότητα και πάχος του δοκιδώδους οστού ως αποτέλεσμα μειωμένου οστικού σχηματισμού [22].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας καταλήγουμε στο ότι η σεροτονίνη φαίνεται να έχει πλέον συγκεκριμένο και σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών. Από την άλλη η ευρεία χρήση των SSRIs, με τον ιδιαίτερο μηχανισμό δράσης τους, είναι επόμενο να επηρεάζουν τα οστά και υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι προκαλούν οστεοπόρωση. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα SSRIs πρέπει να συμπεριληφθούν πλέον στα φάρμακα που προκαλούν οστεοπόρωση και είναι επικίνδυνα για οστεοπορωτικά κατάγματα [23-26]. Για αυτόν τον λόγο είναι αναγκαίο να περιορίζεται η χρήση αυτών των φαρμάκων μόνο σε αυτούς, που πραγματικά τα χρειάζονται και μόνο για το αναγκαίο χρονικό διάστημα, που απαιτείται για την ολοκλήρωση της θεραπείας τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2009 Jan;43(1):98-103.
2. Nutt DJ. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(Suppl. 3):S81-6.
3. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL, et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1525-37. Epub 2005 May 11.
4. Hubbard R, Farrington P, Smith C, et al. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 2003 Jul 1;158(1):77-84.
5. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Aug;28(4):411-7.
6. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med*. 1995 Sep-Oct;57(5):485-91.

7. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):188-94.
8. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25;167(12):1240-5.
9. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, et al. for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25;167(12):1246-51.
10. Battaglini R, Vokes M, Schulze-Spate U, et al. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice. *J Cell Biochem.* 2007;100(6):1387-94.
11. Gustafsson BI, Westbroek I, Waarsing JH, et al. Long-term serotonin administration leads to higher bone mineral density, affects bone architecture, and leads to higher femoral bone stiffness in rats. *J Cell Biochem.* 2006;97(6):1283-91.
12. Westbroek I, Waarsing JH, van Leeuwen JP, et al. Long-term fluoxetine administration does not result in major changes in bone architecture and strength in growing rats. *J Cell Biochem.* 2007 May 15;101(2):360-8.
13. Warden SJ, Bliziotis MM, Wiren KM, et al. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Oct 20;242(1-2):1-9.
14. Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, et al. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone.* 2001 Nov;29(5):477-86.
15. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, et al. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005 Feb;146(2):685-93. Epub 2004 Nov 11.
16. Warden SJ, Nelson IR, Fuchs RK, et al. Serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition causes bone loss in adult mice independently of estrogen deficiency. *Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1176-83.
17. Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, et al. The serotonin 5-HT_{2B} receptor controls bone mass via osteoblasts recruitment and proliferation. *FASEB J.* 2008 Feb;22(2):418-27.
18. Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem.* 2006 May 1;98(1):139-51.
19. Moiseiwitsch JR. The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):230-239.
20. Hansson SR, Mezey E, Hoffman BJ. Serotonin transporter messenger RNA expression in neural crest-derived structures and sensory pathways of the developing rat embryo. *Neuroscience.* 1999 Mar;89(1):243-65.
21. Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology.* 1992 Oct;46(4):367-78.
22. Bonnet JM. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;221(1):11-8.

23. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone*. 2012 Sep;51(3):606-13.
24. Chen F, Hahn TJ, Weintraub NT. Do SSRIs play a role in decreasing bone mineral density? *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jun;13(5):413-7.
25. Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(9):4124-4132.
26. Haney EM, Warden SJ, Bliziotis MM. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone*. 2010 Jan;46(1):13-17.

REVIEW

Selective serotonin reuptake inhibitors and Osteoporosis

V. Kechagias, T. B. Grivas

Trauma and Orthopaedic Department "Tzaneion" General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely used and considered first-line therapy for the treatment of depressive symptoms. SSRIs are generally preferred, because they are considered safer and better tolerated. However, SSRIs may have many side effects; among them it seems to be osteoporosis. Recent researches revealed a potentially important role for the serotonergic system in bone physiology. SSRIs block the serotonin transporter, while osteoblasts and osteocytes express functional serotonin transporters. Therefore, increased serotonergic activity may directly affect the bone, causing excess bone loss. If confirmed patients using SSRIs might be targeted for osteoporosis screening and treatment whenever it needs.

Keywords: Selective serotonin reuptake inhibitors, osteoporosis

Citation

V. Kechagias, T. B. Grivas. *Selective serotonin reuptake inhibitors and Osteoporosis. Scientific Chronicles* 2014;19(2): 112-117.

Συγγραφέας επικοινωνίας

Βασιλειος Κεχαγιάς, E-mail: vkehag@yahoo.gr

Biomedical and sociobehavioral factors associated with anorexia nervosa in adolescents

Ioannis Delimaris

Department of Dietetics and Nutrition, School of Health Sciences and Education, Harokopio University, Athens

ABSTRACT

Background: Anorexia nervosa (AN) is a serious eating disorder with potentially fatal results. So far, however, the research data with regard to the factors for (AN) in youth are rather controversial, and there is no general agreement about their possible role in disease.

Objective: To determine the main biomedical and sociobehavioral factors associated with (AN) by providing an up-to-date synthesis of recent evidence. Research design. Brief review. Subjects. Adolescents.

Material and method: The material of the present study was exclusively Internet-based. As method we used the systematic search of the electronic literature via the PubMed and Google Scholar databases (in order to select relevant studies) using the search terms: "anorexia nervosa", OR "anorexia"; AND b) "risk factors"; AND c) "adolescents". Further articles were identified by citations in retrieved papers.

Results and discussion: Gender seems to be the main sociobehavioral risk factor associated with (AN). (AN) could affect individuals of all races and socioeconomic levels. Biomedical risk factors related to (AN) are shown to include psychiatric disorders, overtraining, early menarche or puberty, and insulin-dependent diabetes.

Conclusions: Better understanding of the biomedical and sociobehavioral factors for (AN) in adolescents could help in effective screening, prevention and early intervention strategies. Moreover, further etiologic research on (AN) focused on the interaction between biological and environmental influences and the underlying neurological mechanisms of (AN) is needed.

Keywords: Anorexia nervosa, risk factors, adolescents.

Citation

I. Delimaris. Biomedical and sociobehavioral factors associated with anorexia nervosa in adolescents. *Scientific Chronicles* 2014;19(2): 118-131.

INTRODUCTION

According to the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders anorexia nervosa (AN) is "...a disorder characterized by deliberate weight loss, induced and sustained by the patient (...) associated with a

specific psychopathology whereby a dread of fatness and flabbiness of body contour persists as an intrusive overvalued idea, and the patients impose a low weight threshold on themselves. There is usually undernutrition of varying severity with secondary endocrine and metabolic changes and disturbances of

bodily function..” (Figure 1) [1]. The estimated average prevalence of (AN) is 0.3–1% in women and 0.1% in men in developed countries [2]. AN mainly bears upon adolescent females (girls between 15 and 19 years are about 40% of all cases), while almost 75% of individuals with (AN) are females [3]. The crude mortality rate for (AN) (CMR: the number of deaths over a specified period) has been estimated to 5.1 % per decade or 0.51 % per year [4]. Some researchers classify patients with (AN) into restricting (AN-R) and binge-eating/purging (AN-BP) subtypes. In any case, this approach has had limited utility in informing treatment development and given that most of the patients with (AN-R) eventually develop binge/purge behaviors, it could be considered that (AN-R) and (AN-BP) represent alternate phases in the course of illness rather than distinct subtypes [5]. However, despite the fact that (AN) is a very dangerous disorder, the research data regarding the potential factors that are associated with (AN) in adolescents are rather controversial, and there is no general agreement about their potential role in disease. These factors are of great significance

because without understanding their relationship to disease, effective screening, prevention and early intervention strategies would not be effective.

Factors that are associated with a pathological state can be generally classified into two major groups: biomedical and sociobehavioral. The term “sociobehavioral” factors (“social and behavioral”) should be understood as a shorthand term for the set of determinants involving human subjects not otherwise subsumed under the biomedical approach. It includes factors studied by the behavioral and social sciences; that is, anthropological, demographical, non-clinical-psychological, sociological, educational, economical etc. factors. Besides the fact that extensive research has been carried out on (AN), no single review study exists which adequately covers the factors for (AN) with regard to adolescents. The aim of the present study is to determine the biomedical and sociobehavioral factors associated with (AN) in adolescents and to add to existing knowledge by providing an up-to-date synthesis of recent evidence.



Figure 1. Some common characteristics of individuals with anorexia nervosa (according to ICD-10 Classification).

MATERIAL AND METHODS

The material of the present study was exclusively Internet-based. As method we used the systematic search of the electronic literature via the official Web pages of PubMed and Google Scholar databases (Figure 2). The literature search was conducted from 10 January 2014 to 20 February 2014, including the terms: a)

“anorexia nervosa”, OR “anorexia”; AND b) “risk factors”; AND c) “adolescents”. Only articles in English were included. Articles that did not address the issues of interest for the brief review (not focused on biomedical and sociobehavioral risk factors or adolescents) were excluded. Data from the selected papers were synthesised thematically. In particular, search articles were analysed in terms of their content and their theoretical frameworks.

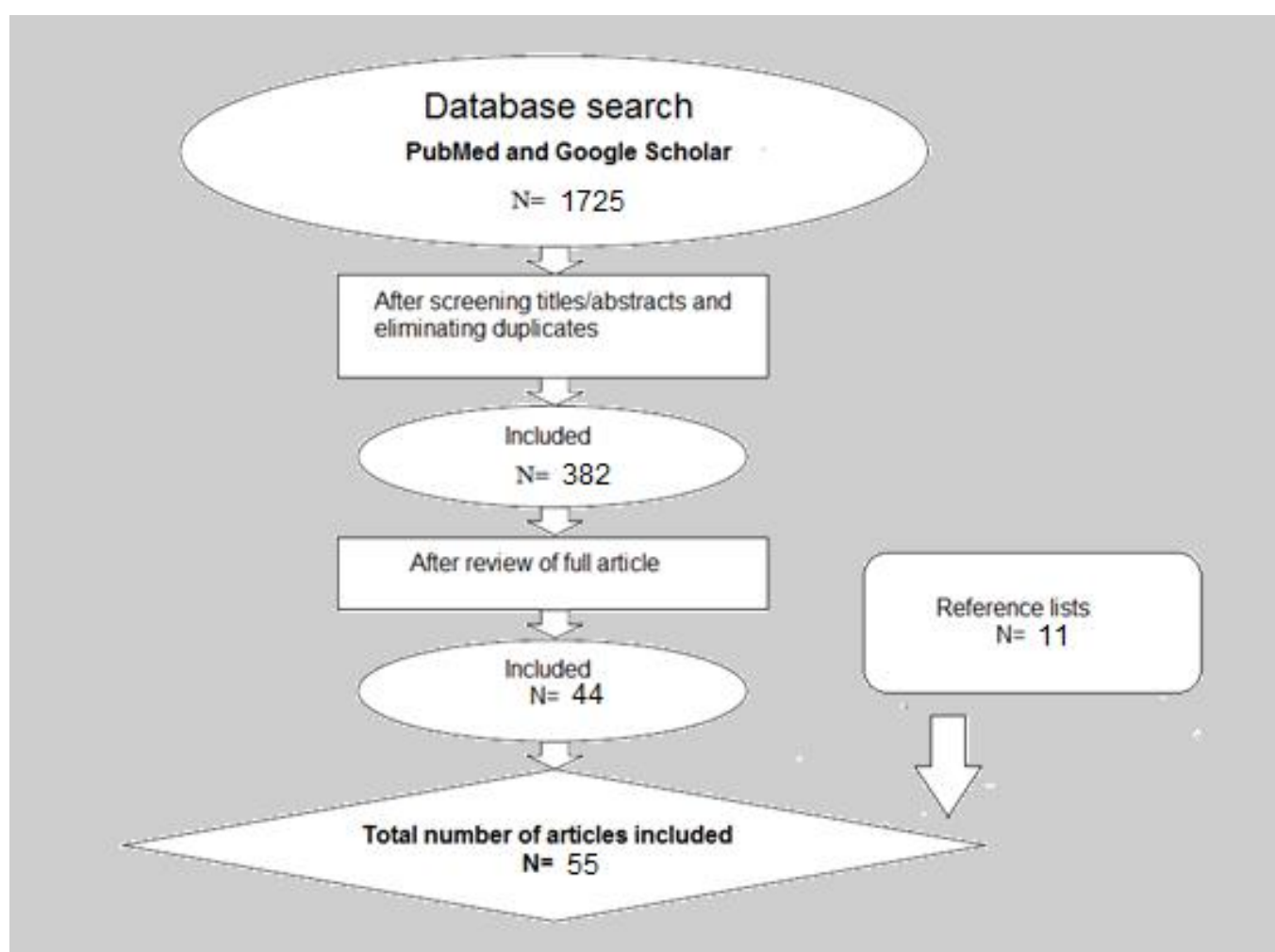


Figure 2. Flow of literature through searching and screening process

RESULTS AND DISCUSSION

The major biomedical and sociobehavioral risk factors associated with (AN) in adolescents (according to the literature synthesis) are shown in Figure 3.

Gender

The condition largely affects young adolescent females, with adolescents between 15 and 19 years old making up 40% of all cases. The average prevalence of (AN) has been

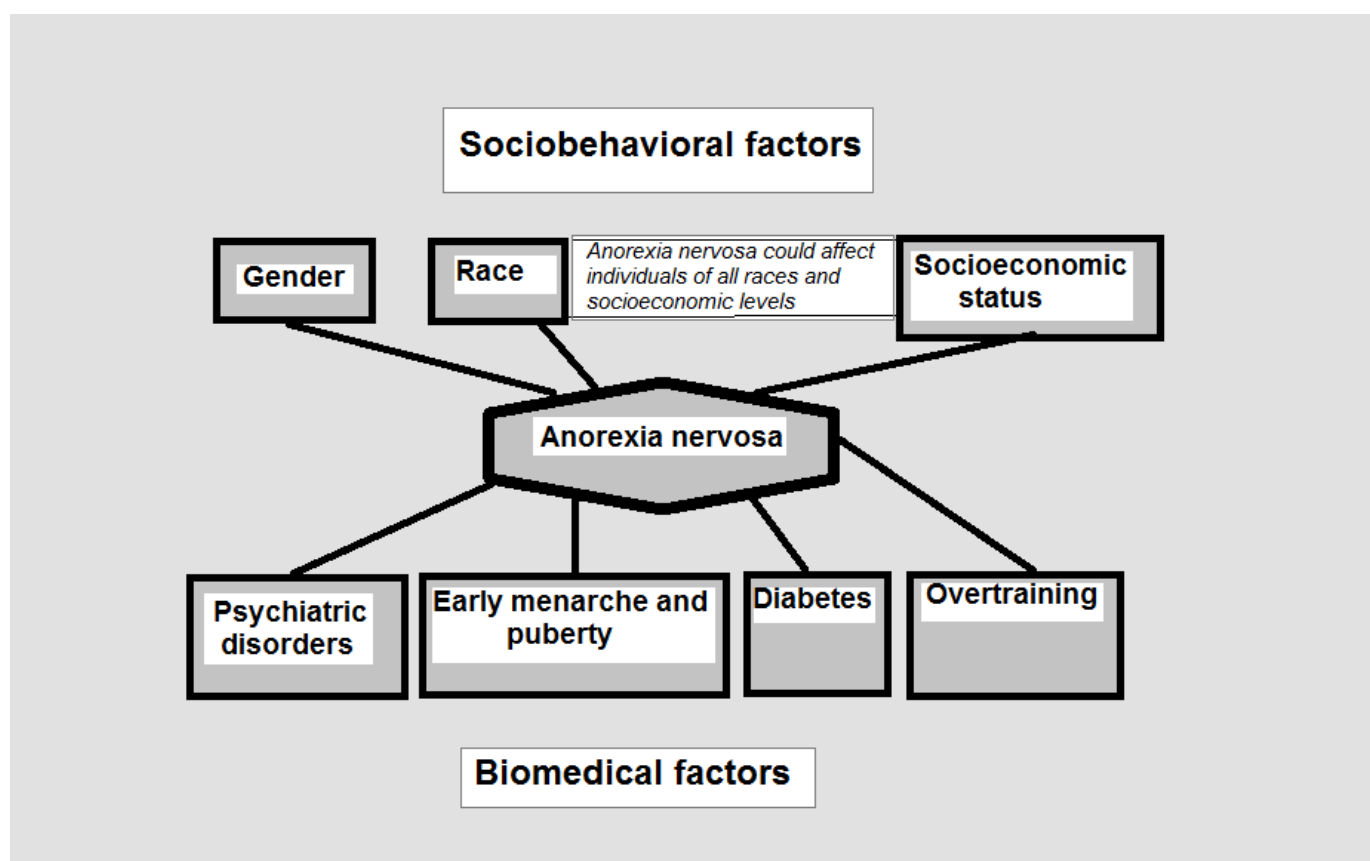


Figure 3. Factors associated with anorexia nervosa in adolescents

investigated mainly in samples of young females in Europe and North America, where the average point prevalence has been 0.3% [7]. Females are much more likely than males to develop (AN) (approximately 75% of people with anorexia are females) [8]. The lifetime prevalence among adult women has been reported as 0.5%–0.6% in 2 large population-based surveys in the United States [9] and Canada [10]; the latter study found a prevalence of (AN) among adult men of 0.1% [11]. However, another large population study in United States showed a higher proportion of men with (AN) in comparison with previous studies (lifetime prevalence estimates of (AN) were 0.9% among women, and 0.3% among men) [11]. It has to be noted that estimates from population-based studies for male (AN) are rather unstable because they involve small numbers of men [11]. Possible mechanisms underlying greater persistence of

morbidity in females could include sexual dimorphisms in brain neurotransmission, gender differences in attitudes regarding ideal body weight, and anxiety-related personality phenotypes associated with (AN) [12]. Moreover, it has been noted that thinness is a culturally, socially, and economically enforced requirement for female beauty. This imperative could make women vulnerable to cycles of dieting, weight loss and subsequent weight gain, which may lead to anorexia [13].

Race and socio-economic status

The view that eating disorders “affect mainly white women” [7,8] could be historically biased because the majority of research studies of subjects with (AN) have focused on Caucasian middle-class females. Nonetheless, (AN) could affect individuals of all races and socioeconomic levels. In an interesting study,

eighteen females of varying socio-economic status and race were interviewed and it was found that eating disorders [including (AN)] were frequently a response to environmental stress (i.e. abuse, poverty) in all ethnic groups [13,14]. Moreover, based on data obtained from the Minnesota Adolescent Health Survey among those young women who met psychiatric criteria for an eating disorder (in public schools), socio-economic status did not appear to be a significant factor [15].

Psychiatric disorders

Although psychiatric disorders usually cannot be considered as risk factors for the development of (AN) [since -in many cases- the diagnosis of a psychiatric disorder follows the diagnosis of (AN)] it has been shown that specific mental, behavioral and neurodevelopmental disorders (not all of them) commonly co-occur with (AN). A synopsis of the main psychiatric disorders that commonly co-occur with (AN) in adolescents is shown in Figure 4.

Avoidant personality disorder

Research shows that avoidant personality disorder is relatively common in (AN) [17]. With regard to the personality subtypes, identity disturbances, and affective features of adolescents with anorexic disorders it has been shown that three personality subtypes are common: high-functioning/perfectionist, emotionally dysregulated, and overcontrolled, constricted [18]. Although its rates in the general population range between 0.5-1%, avoidant personality disorder is present in approximately 16-17% of people with (AN) [19]. Furthermore, a study which investigated the personality dimensions in adolescent patients with (AN) and contrasted them with the results of control females showed that adolescent patients scored

higher in persistence, harm avoidance and cooperativeness, and lower in novelty seeking and self-transcendence than control women. The deviations in temperamental profile of anorexic adolescents were similar to those reported in adult patients [20]. Furthermore, it has been shown that borderline personality disorder could be a risk factor for (AN) [21]. It is characterized by impulsivity, self-harm behavior (e.g., suicidal gestures, self-mutilating behavior), affective instability, chronic feelings of emptiness, and inappropriate anger [21]. In contrast to rates in the general population of 6%, borderline personality disorder is present in approximately 25 % of individuals with (AN) [21].

Obsessive-compulsive disorder

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric disorder in which patients present persistent, intrusive, senseless thoughts and impulses (obsessions) and repetitive, intentional behaviors (compulsions) [22]. At the clinical level it includes a range of characteristics with two major components: a) the intrusion of thoughts, ideas, or compulsions; and b) the resulting triggering of abnormal behaviors or rituals [23]. Several lines of evidence, including psychoneurobiological, pharmacological and epidemiological data, support the relationship between (AN) and (OCD) [24]. Results show a common genetic background in (AN) and (OCD); however, it is not clear whether (OCD) could cause (AN) directly or increase the susceptibility/vulnerability of a person to (AN) [24]. The prevalence of OCD has been estimated to be much higher in women with (AN) than in nonclinical groups in the community. About two-thirds of the individuals with eating disorders had one or more lifetime anxiety disorders; commonly

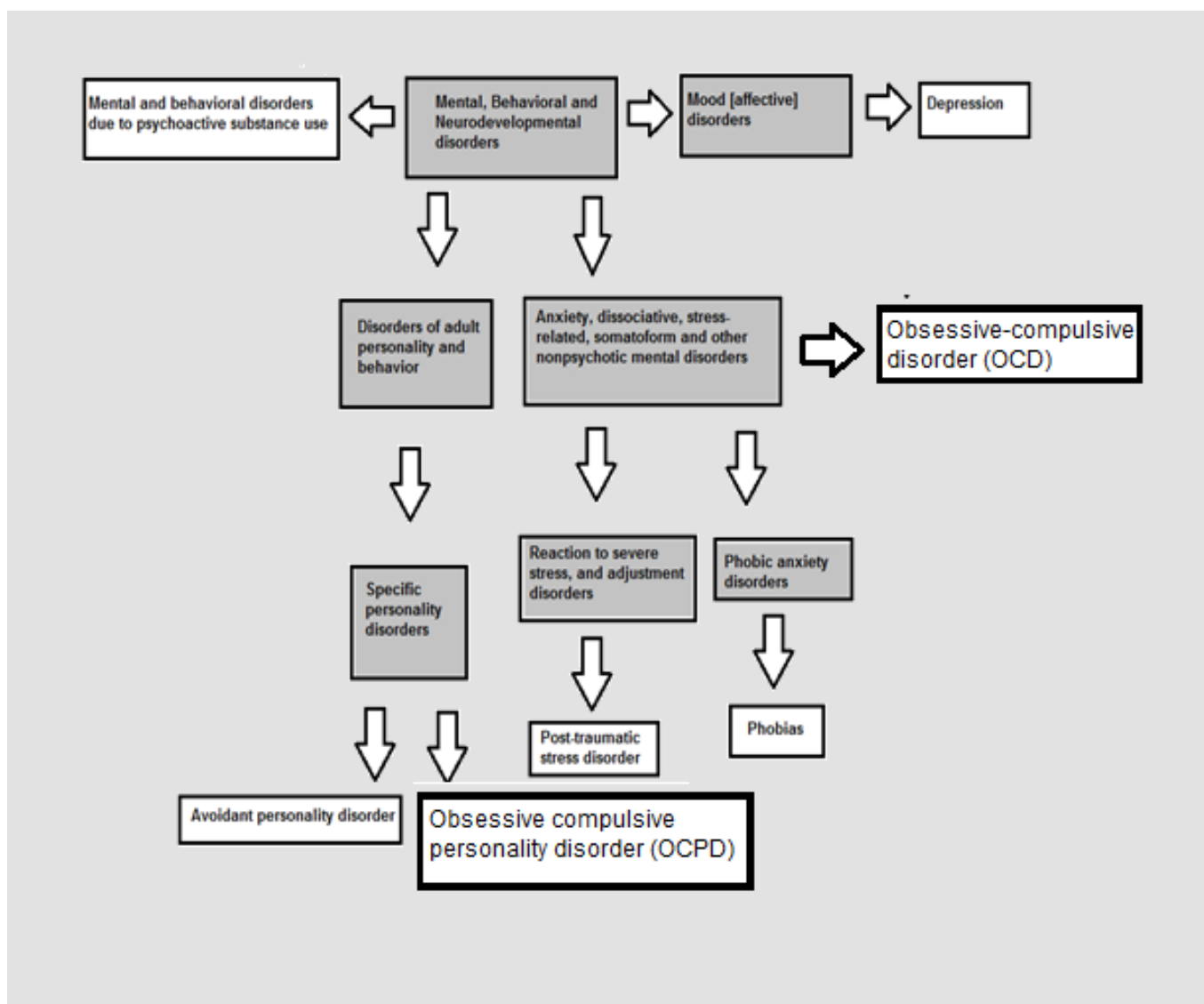


Figure 4. Classification [according to International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM, 2014)] of psychiatric disorders that might co-occur with anorexia nervosa in adolescents [16].

(OCD) [25]. Moreover, a hypothesis that (AN) is a phenomenological variant of (OCD) has been proposed. This approach considers (AN) as part of the (OCD) based on the fact that the risk for (OCD) is higher in families of patients with (AN) [26].

Obsessive-compulsive personality disorder

Obsessive-compulsive personality disorder (OCPD) is a personality disorder characterized by a pervasive preoccupation with orderliness, perfectionism, and interpersonal control, beginning by early

adulthood at latest. (OCPD) is different and distinct from (OCD), which is a type of anxiety disorder [27]. The most significant difference between (OCD) and (OCPD) is the presence of true obsessions and compulsions in (OCD). Obsessions and compulsions are not present in (OCPD) [27]. In contrast to reported rates in the general population of 8%, (OCPD) is estimated to be present in approximately 22% of individuals with (AN) [21].

Post-traumatic stress disorder

Research data indicate that past traumatic events tend to occur prior to the onset of (AN)

[28]. In a clinical study for estimating the frequency of traumatic events and comorbid post-traumatic stress disorder (PTSD) in women with (AN) it was found that 63.3% of the anorexic patients had experienced at least one trauma in their life, while 10% of the anorexic patients fulfilled the diagnostic criteria for (PTSD) [29]. However, in another study the prevalence of (PTSD) in clinical samples of individuals with (AN) had been estimated at 47% [30]. The significant difference between the results of these studies could be due to methodological issues; in any case the prevalence of (PTSD) in individuals with (AN) seems to be higher than in the general population (reported rates in the general population of 7.8%) [31].

Phobias

Phobias (a subgroup of anxiety disorders, i.e. psychological and biological symptoms of anxiety are the core symptoms) have been considered as factors associated with (AN). A phobia is an irrational fear of specific objection, situations, activities or locations. Social phobia means that persons fear situations in which other persons might observe them [32]. Specific phobia, is an anxiety disorder characterized by increased and persistent excessive or irrational fear in the presence or anticipation of an object or phobic situation causing, almost invariably, an immediate anxiety response [33]. Social phobia, and specific phobia are common anxiety disorders in individuals with (AN). They usually have their onset in childhood - before the onset of (AN) - supporting the possibility they are a vulnerability factor for developing (AN) [25]. Shame has been identified as the key emotional symptom in social phobia, and it has to be regarded as important influencing factor in (AN) [34].

Depression

Depression affects 11.2 % of 13 to 18 year olds in the United States at some point during their live [35], while the gender ratio for depression is approximately a 2:1 female-to-male ratio in adolescents [36]. It has been shown that (AN) and depression may co-exist, but the available published data (especially for adolescents) are limited [37]. In a clinical study of 84 patients with (AN), 56% were diagnosed with major depression [38]. Moreover, co-morbid depression was found in a clinical sample of 83 female patients with (AN) where 43% met criteria for major depression [39]. With regard to adolescents in an interesting case-control study 51 teenage cases with (AN) were compared with 51 age-, sex-, and school-matched cases with respect to premorbid developmental, physical, and psychiatric problems and comorbidity at the time of examination. Depressive symptoms were almost universal in the AN group, but it did not appear that such symptoms had preceded the (AN) [40].

Substance use

It is estimated that 9 % of adolescent girls and up to 20 % of adolescent boys meet adult diagnostic criteria for an alcohol use disorder. Furthermore, the proportion of daily smokers among American high school seniors remains disturbingly high at about 20 % [41]. It has been hypothesized that the risk of incident cases of substance use in individuals with (AN) might be greater if one takes into account that the prevalence of drug and alcohol abuse is approximately 50% in individuals with an eating disorder, compare with a prevalence of approximately 9% in the general population [42]. However, there is a lack of clinical studies regarding the commorbidity of substance use in (AN) focusing on adolescents. In a study

which was performed so as to investigate the incidence of substance use in a clinical sample of adolescent girls diagnosed with either (AN) or bulimia nervosa it was found that the incidence of substance use for the group of anorexic girls was lower compared with the group of bulimic girls (18% vs 67%, respectively) [43].

Overtraining

Overtraining (excessive exercise) is a well-known phenomenon in (AN) [44]. The prevalence of hyperactivity in (AN) lies between 31 and 80%, depending on the study and its criteria for hyperactivity [45]. Since excessive exercise has been associated with greater obsessiveness, it has been hypothesised that (AN) patients with excessive physical activity (hyperactive behavioural profile) constitute a subtype of the disorder with strong links to OCD [46]. Adolescents' compulsivity towards exercise is positively associated with different emotion regulation strategies [47]. The prevalence of (AN) is higher in female athletes than in male athletes, and more common among those competing in leanness-dependent and weight-dependent sports than in other sports [48]. With regard to the female athletes the term "female athlete triad" describes a serious clinical picture that affects adolescent female athletes and refers to the interrelationships among energy availability, menstrual function, and bone mineral density, which may have three main clinical manifestations: a) eating disorders, including (AN), b) functional hypothalamic amenorrhea, and c) osteoporosis [49]. Of the few studies that include male athletes, some indicate an elevated risk for (AN) in male athletes competing in wrestling and rowing, and others show a lower risk for (AN) in male figure skaters and swimmers [48].

Early menarche and puberty

Young women who had been early maturers have higher rates of lifetime history for psychosocial symptoms in comparison with women who were on-time maturers [50]. Although the etiology of phenomenon is not fully understood, there is evidence to suggest that the psychological response to normal pubertal increases in fatness and weight in the form of negative body image could have a role in promoting (AN) [51]. Moreover, males experiencing early puberty have a greater incidence of (AN) [52].

Insulin-dependent diabetes mellitus

Increased prevalence of (AN) has been described in female adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) as being almost twice as high as that found in their nondiabetic peers [53]. This condition is of particular concern because its association with impaired metabolic control and an earlier than expected onset of diabetes related complications [54]. Weight gain caused by insulin therapy, dietary restraint, and food preoccupation may predispose diabetic girls to develop a clinical or subclinical eating disorder [53]. Disordered eating habits (associated with impaired glycemic control) and weight management behavior are common; however, insulin misuse for the purpose of shape and weight control is not restricted to subjects with (AN) [55].

The present brief review study assessed and synthesized the research evidence so as to determine the potential factors that might be associated with (AN) in adolescents. However, it is important to note the methodological limitations of the studies involved in this review. There might be papers which have not been identified because they were not available electronically. Moreover,

there is a possibility that unpublished reports, doctoral theses, and studies that are not written in English may provide relevant research evidence, but they were not included.

The data from this study reveals several recommendations worthy of future study. First, large scale observational and intervention studies should be undertaken to clarify the probability of (AN) occurring given exposure to a particular factor in adolescents. Such studies will be the only way in which questions about the risk factors and comorbidities of (AN) will be answered. The identification of risk factors and comorbidities of (AN) could be an important part of : a) the clinical management of (AN) in adolescent patients, b) prevention (health education) programs that are implemented with adolescents and their parents before adolescents begin to experience the normative stressors that typically trigger the onset of

(AN). Additionally, further etiologic research on (AN) focused on the interaction between biological and environmental influences and the underlying neurochemical mechanisms of the disease is warranted.

CONCLUSIONS

The findings of the present study indicate that biomedical and sociobehavioral factors associated with (AN) in adolescents include gender, specific (not all) psychiatric disorders, overtraining, early menarche or puberty, and diabetes, whereas (AN) could affect individuals of all races and socioeconomic levels. The identification of factors that increase the probability of (AN) occurring could help in designing preventive interventions that would reduce the risk and burden of (AN).

REFERENCES

1. ICD-10, International Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, World Health Organization, 1992 .
2. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet*.2010; 375 (9714): 583–93.
3. Gowers S, Bryant-Waugh R. Management of child and adolescent eating disorders: the current evidence base and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2004; 45 (1): 63–8.
4. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):724-31.
5. Wildes JE, Marcus MD, Crosby RD, Ringham RM, Dapelo MM, Gaskill JA, Forbush KT. The clinical utility of personality subtypes in patients with anorexia nervosa. *J Consult Clin Psychol*. 2011;79(5):665-74.
6. Beck JD. Risk revisited. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26:220-5.
7. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2003;34:383–396

8. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 ;19(4):389-94.
9. Walters EE, Kendler KS. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *Am J Psychiatry*. 1995;152:64-71.
10. Garfinkel PE, Lin E, Goering C, Spegg D, Goldbloom D, Kennedy S. Should amenorrhoea be necessary for the diagnosis of anorexia nervosa? Evidence from a Canadian community sample. *Br J Psychiatry*. 1996;168:500-506.
11. Hudson JL, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007 ;61(3):348-58.
12. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Teplinsky C, DeAntonio M. Are there gender differences in core symptoms, temperament, and short-term prospective outcome in anorexia nervosa? *Int J Eat Disord*. 2006 ; 39(7):570-5.
13. Thompson BW, A way outa no way: eating problems among African-American, Latina, and White women. *Gender & Society*.1992 ; 6(4) : 546-561.
14. Becker AE, Franko DL, Speck A and Herzog DB, Ethnicity and differential access to care for eating disorder symptoms. *Int. J. Eat. Disord*. 2002 ; 33: 205-212.
15. Rogers L, Resnick MD, Mitchell JE, Blum RW. The relationship between socio-economic status and eating-disordered behaviours in a community sample of adolescents girls. *International Journal of Eating Disorders* 1997;22:15-2.
16. ICD-10-CM, International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification, 2014. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) and the National Center for Health Statistics (NCHS), US.
17. Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Sáiz J. A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *J Pers Disord*. 2000; 14(4):352-9.
18. Gazzillo F, Lingiardi V, Peloso A, Giordani S, Vesco S, Zanna V, Filippucci L, Vicari S. Personality subtypes in adolescents with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry*. 2013 ;54(6):702-12.
19. Marañon I, Echeburúa E, Grijalvo J. Prevalence of personality disorders in patients with eating disorders: A pilot study using the IPDE. *European Eating Disorders Review*. 2004; 12(4) : 217-222.
20. Rybakowski F, Slopian A , Zakrzewska M, Hornowska E and Rajewski A, Temperament and Character Inventory (TCI) in adolescents with anorexia nervosa. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16: 169-174.
21. Sansone RA, Sansone LA. Personality pathology and its influence on eating disorders. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(3):14-8.
22. Nestadt G, Grados M, Samuels JF. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin N Am*. 2010;33:141-158.

23. Kaplan PW. Epilepsy and obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2010;12(2), 241.
24. Mas S, Plana MT, Castro-Fornieles J, Gassó P, Lafuente A, Moreno E, & Lazaro L. Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: Preliminary results from an association study. *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47(6), 747-754.
25. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2215-21.
26. Bellodi L, Cavallini MC, Bertelli S, Chiapparino D, Riboldi C, Smeraldi E. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):563-9.
27. Mancebo, M.C., Eisen, J.L., Grant, J.E., & Rasmussen, S.A. "Obsessive compulsive personality disorder and obsessive compulsive disorder: Clinical characteristics, diagnostic difficulties and treatment" *Annals of Clinical Psychology* 2005 17: 197-2004.
28. Reyes-Rodríguez ML, Von Holle A, Ulman TF, Thornton LM, Klump KL, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Huber T, Johnson C, Jones I, Kaplan AS, Mitchell JE, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Berrettini WH, Kaye WH, Bulik CM. Posttraumatic stress disorder in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 2011 ;73(6):491-7.
29. Tagay S, Schlegl S, Senf W. Traumatic events, posttraumatic stress symptomatology and somatoform symptoms in eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2010;18(2):124-32.
30. Gleaves DH, Eberenz KP, May MC. Scope and significance of posttraumatic symptomatology among women hospitalized for an eating disorder. *Int J Eat Disord*. 1998; 24:147-56.
31. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(12):1048-1060
32. Wancata J, Fridl M, Friedrich F. Social phobia: epidemiology and health care. *Psychiatr Danub*. 2009 ;21(4):520-4.
33. DSM-IV-R – APA: American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Text revision)* Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
34. Grabhorn, R., Stenner, H., Stangier, U. and Kaufhold, J. Social anxiety in anorexia and bulimia nervosa: the mediating role of shame. *Clin. Psychol. Psychother*. 2006 ;13: 12-19.
35. Merikangas KR, He J, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct;49(10):980-989.

36. Wolraich M, Felice ME, Drotar D. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care: diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC) child and adolescent version. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics, 1996.
37. Salbach-Andrae H, Lenz K, Simmendinger N, Klinkowski N, Lehmkuhl U, Pfeiffer E. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008 Sep; 39 (3):261-72.
38. Hendren RL. Depression in anorexia nervosa. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1983 Jan;22(1):59-62., Boyd JH, Weissman MM. Epidemiology of affective disorders. A reexamination and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1039-1046.
39. Kennedy SH, Kaplan AS, Garfinkel PE, Rockert W, Toner B, Abbey SE. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J Psychosom Res.* 1994 Oct;38(7):773-82.
40. Råstam M. Anorexia nervosa in 51 Swedish adolescents: premorbid problems and comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992 Sep;31(5):819-29.
41. Center for Substance Abuse Treatment. Treatment of Adolescents with Substance Use Disorders. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 1999. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 32.) Chapter 1--Substance Use Among Adolescents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64353/>
42. Root TL, Pinheiro AP, Thornton L, Strober M, Fernandez-Aranda F, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Klump KL, La Via M, Mitchell J, Woodside DB, Rotondo A, Berrettini WH, Kaye WH, Bulik CM. Substance use disorders in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2010 Jan;43(1):14-21.
43. Wiederman MW, Pryor T. Substance use and impulsive behaviors among adolescents with eating disorders. *Addict Behav.* 1996 Mar-Apr;21(2):269-72.
44. Peñas-Lledó E, Vaz Leal FJ and Waller G. Excessive exercise in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Relation to eating characteristics and general psychopathology. *Int. J. Eat. Disord.* 2002; 31: 370-375.
45. Zipfel S, Mack I, Baur LA, Hebebrand J, Touyz S, Herzog W, & Russell J. Impact of exercise on energy metabolism in anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders.* 2013; 1(1), 37.
46. Davis C, Kaptein S. Anorexia nervosa with excessive exercise: a phenotype with close links to obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2006; 142(2-3):209-17.
47. Goodwin H, Haycraft E, Meyer C, The relationship between compulsive exercise and emotion regulation in adolescents, *British Journal of Health Psychology.* 2012 ;17, 4.
48. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med.* 2004; 14(1):25-32.

49. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 ; 39(10), 1867-1882.
50. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):718-26.
51. Koff E, Rierdan J. Advanced pubertal development and eating disturbance in early adolescent girls. *J Adolesc Health*. 1993; 14(6):433-9.
52. Zehr JL, Culbert KM, Sisk CL, Klump KL. An association of early puberty with disordered eating and anxiety in a population of undergraduate women and men. *Horm Behav*. 2007 ;52(4):427-35.
53. Franzese A, Valerio G, Buono P, Mozzillo E, Gritti A, Lucariello MA. Comorbidity of type 1 diabetes and anorexia nervosa in a 6-year-old girl. *Diabetes Care*. 2002 ; 25(4):800-1.
54. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G: Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000 ; 320:1563–1566,
55. Peveler RC, Faiburn CG, Boller I, Dunger D: Eating disorders in adolescents with IDDM: a controlled study. *Diabetes Care* .1992 ;15:1356–1360.

Ιατροβιολογικοί και κοινωνικοσυμπεριφορικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη νευρική ανορεξία σε εφήβους

Ιωάννης Δελημάρης

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η νευρική ανορεξία (ΝΑ) είναι μια σοβαρή διατροφική διαταραχή με δυνητικώς θανατηφόρα αποτελέσματα. Προς το παρόν, ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για τη (ΝΑ) στους εφήβους είναι μάλλον αμφιλεγόμενα και δεν υπάρχει γενική συμφωνία σχετικά με τον πιθανό τους ρόλο.

Σκοπός. Ο προσδιορισμός των ιατροβιολογικών και κοινωνικοσυμπεριφορικών παραγόντων που σχετίζονται με τη νευρική ανορεξία σε εφήβους μέσω της σύνθεσης πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων. Σχεδιασμός έρευνας. Βραχεία ανασκόπηση.

Υλικό και μέθοδος. Το υλικό της παρούσας μελέτης αντλήθηκε αποκλειστικά από το διαδίκτυο. Ως μέθοδος χρησιμοποιήθηκε η συστηματική αναζήτηση της ηλεκτρονικής βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar χρησιμοποιώντας τους όρους αναζήτησης : α) "νευρική ανορεξία", ή "ανορεξία", β) "παράγοντες κινδύνου" και γ) "έφηβοι". Επιπλέον άρθρα εντοπίστηκαν από τις βιβλιογραφικές αναφορές των αρχικώς επιλεχθέντων εργασιών.

Αποτελέσματα και συζήτηση. Το φύλο εμφανίζεται ως ο σημαντικότερος κοινωνικοσυμπεριφορικός παράγοντας που σχετίζεται με τη (ΝΑ), η οποία μπορεί να επηρεάσει άτομα από κάθε φυλή και κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Οι ιατροβιολογικοί παράγοντες φαίνεται να περιλαμβάνουν ορισμένες (όχι όλες) ψυχιατρικές διαταραχές, την υπερβολική άσκηση, την πρόιμη εμμηναρχή/εφηβεία και τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

Συμπεράσματα. Η καλύτερη κατανόηση των ιατροβιολογικών και κοινωνικοσυμπεριφορικών παραγόντων που σχετίζονται με την (ΝΑ) σε εφήβους μαθητές θα μπορούσε να βοηθήσει στον αποτελεσματικότερο έλεγχο, στην πρόληψη και στις πιο έγκαιρες στρατηγικές παρέμβασης. Μελλοντικά, περαιτέρω αιτιολογική έρευνα για τη (ΝΑ) εστιασμένη στην αλληλεπίδραση μεταξύ των βιολογικών-περιβαλλοντικών επιδράσεων και των υποκείμενων νευροβιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη (ΝΑ) είναι απαραίτητη.

Λέξεις ευρετηρίου: νευρική ανορεξία, παράγοντες κινδύνου, έφηβοι.

Παραπομπή

Ι. Δελημάρης. Ιατροβιολογικοί και κοινωνικοσυμπεριφορικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη νευρική ανορεξία σε εφήβους. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2): 118-131.

Συγγραφέας επικοινωνίας – Corresponding author

Ιωάννης Δελημάρης, E-mail: dr.i.delimaris@gmail.com

Η θεραπευτική επαφή με τα ζώα σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν ψυχιατρικά προβλήματα: συστηματική ανασκόπηση

Ευάγγελος Φραδέλος

Νοσηλεύτης,ΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δαφνί»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις θεραπευτικές τεχνικές για τις ψυχικές παθήσεις μια επικουρική θεραπευτική μέθοδος “animal assisted therapy” ή “pet therapy” ή κοινός θεραπεία μέσω των ζώων κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια. Τα σκυλιά, γάτες, άλογα ή ακόμα και ζώα φάρμας ή παραγωγής μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικό μέσο. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η καταγραφή και η ανάδειξη της επαφής με τα ζώα ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο σε ψυχιατρικούς ασθενείς και τα οφέλη που μπορεί να αποκομίσουν οι ασθενείς από αυτή την επαφή. Υλικό – Μέθοδος: Η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μελέτη. Συμπεράσματα: Τα οφέλη από αυτή τη συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση είναι ποικίλα και καλύπτουν τον σωματικό, κοινωνικό και ψυχολογικό τομέα των ασθενών. Μειώνει τα επίπεδα φόβου λύπης και ψυχολογικής δυσφορίας και να προάγει την ψυχολογική ευεξία, βελτιώνει την αυτοεκτίμηση και βοήθα στην αντιμετώπιση διαφόρων στρεσογόνων καταστάσεων .

Λέξεις ευρετηρίου: “animal assisted therapy”, “Psychiatric disorders”, “psychiatric patients” .

Παραπομπή

Ε. Φραδέλος. Η θεραπευτική επαφή με τα ζώα σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν ψυχιατρικά προβλήματα: συστηματική ανασκόπηση. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 132-143.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ψυχικές διαταραχές προσβάλλουν ανθρώπους σε όλες τις χώρες και κοινωνίες και παρουσιάζονται σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες ανεξαρτήτως κοινωνικο-οικονομικής τάξης. Ο επιπολασμός τους εκτιμάται ότι είναι 10% στους ενήλικες, και ένα ποσοστό 20-25% του πληθυσμού θα εμφανίσει κάποια στιγμή στη ζωή του ψυχικές διαταραχές [1]. Πέρα από της παραδοσιακές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ψυχικών παθήσεων που είναι η φαρμακοθεραπεία και η ψυχοθεραπεία, η οποία εφαρμόζεται από την αρχαία Ελλάδα [2] με το πέρασμα των χρόνων έχουν εφαρμοστεί πολλές συμπληρωματικές

μέθοδοι. Στη προσπάθεια αντιμετώπισης των ψυχικών διαταραχών και της προαγωγής της ψυχικής υγείας και ψυχοκοινωνικής αποκατάστασης [3], βλέπουμε δραστηριότητες όπως η σωματική άσκηση και άλλες να εντάσσονται στο θεραπευτικό πλάνο του ασθενή έπειτα από δικιά του επιθυμία ή σύσταση του θεράποντος ιατρού [4-6]. Σε αυτές λοιπόν τις συμπληρωματικές τεχνικές για τις ψυχικές παθήσεις μια επικουρική θεραπευτική μέθοδος “animal assisted therapy” ή “pet therapy” ή κοινός θεραπεία μέσω των ζώων κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια. Τα σκυλιά, γάτες, άλογα ή ακόμα και ζώα φάρμας ή παραγωγής μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως

θεραπευτικό μέσο. Αυτού του είδους θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά σε άτομα με νοητικά προβλήματα (αυτισμό, σύνδρομο DOWN), συναισθηματικά διαταραχές, άτομα που πάσχουν από Alzheimer ή άνοια, για ασθενείς που πάσχουν από AIDS ακόμα και ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα [7]. Τα οφέλη από αυτή την επαφή είναι σωματικά, ψυχικά και κοινωνικά [8].

Η επαφή του ανθρώπου μετά ζώα και ο δεσμός που αναπτύσσεται μεταξύ τους είναι κάτι το οποίο υπάρχει από τότε που ο άνθρωπος ξεκίνησε να τα εξημερώνει και να τα μετατρέπει σε οικόσιτα, ώστε να ωφεληθεί από αυτά, στο κυνήγι να κουβαλούν βάρη για αυτόν και άλλες δραστηριότητες [9]. Έχουν υπάρξει αρκετά αρχαιολογικά ευρήματα που μαρτυρούν την επαφή και τη σχέση που υπήρχε μεταξύ ανθρώπου - ζώου, όπως απολιθώματα αναπαραστάσεις και αναφορές σε αρχαιολογικά κείμενα. Υπάρχουν αναφορές πως οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν τα άλογα ως επικουρικό μέσο για τη θεραπεία τραυματιών πολέμου [10]. Όλα αυτά μαρτυρούν την ιδιαιτερότητα του δεσμού αυτού και τη διαχρονικότητα που τον διέπει [7]. Αν και οι πρώτες γραπτές αναφορές για τη χρήση των ζώων ως θεραπευτική προσέγγιση πάνε πίσω στο 1792 [11], η συστηματική χρήση των ζώων σαν θεραπευτικό μέσο έχει ξεκινήσει από το 19^ο αιώνα. Η Florence Nightingale είχε επισημάνει: "*Ένα μικρό κατοικίδιο ζώο είναι συχνά μια εξαιρετική συντροφιά για τους αρρώστους, ειδικά για τους χρόνιους ασθενείς. Ένα πουλί σε ένα κλουβί είναι μερικές φορές η μόνη πραγματική ευχαρίστηση γι' αυτούς που παραμένουν για χρόνια σε κάποιο δωμάτιο νοσηλείας*" [12]. Από το 1960 και μετά τα ζώα συντροφιάς ενσωματώνονται στο θεραπευτικό περιβάλλον από τον Boris M. Levinson ο οποίος ήταν ψυχοθεραπευτής παιδιών και

συγγραφέας του βιβλίου *Pet-Oriented Child Psychotherapy*. Στο βιβλίο αυτό περιγράφει τις διαδικασίες και τα οφέλη από της συνεδρίες που είχε με παιδιά και στις οποίες είχε και το σκύλο του. Επίσης αναδεικνύει τις διάφορες ευεργετικές επιδράσεις και προτρέπει για περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα αυτό [13].

Η οργάνωση *Pet partners*, η οποία στηρίζει και προωθεί το δεσμό του ανθρώπου με τα ζώα και τα οφέλη από αυτόν το δεσμό, χωρίζει αυτό το θεραπευτικό μέσο σε δύο κατηγορίες

1. *Animal Assisted Therapy (AAT)* πρόκειται για είναι ένα είδος θεραπείας με συγκεκριμένους στόχους, προγραμματισμό και πλάνο ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς. Κατά την οποία καταγράφονται οι επισκέψεις, η διάρκεια και η πρόοδος του προγράμματος.

2. *Animal Assisted Activities (AAA)*, δραστηριότητες δηλαδή με ζώα, πρόκειται για πιο αυθόρμητες διαδικασίες που δεν υπόκεινται σε κάποιο προγραμματισμό ή στοχοθεσία, δεν συμπεριλαμβάνονται σε συνεδρία ούτε επίσης καταγράφεται η πρόοδος.

Παρόλα αυτά πρόκειται για δύο προγράμματα τα οποία ενδείκνυνται για διάφορες παθήσεις και διάφορους πληθυσμούς [14].

Τις τελευταίες δεκαετίες βλέπουμε πως διάφορες συμπληρωματικές θεραπείες όπως αυτή συχνά ενσωματώνονται στο παραδοσιακό πλάνο της θεραπευτικής προσέγγισης σε διάφορες παθήσεις όπως καρδιαγγειακές [15], καρκίνο [16], άνοια [17] και διάφορες επίπονες καταστάσεις [18].

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η καταγραφή και η ανάδειξη της επαφής με τα ζώα ως

συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο σε ψυχιατρικούς ασθενείς και τα οφέλη που μπορεί να αποκομίσουν οι ασθενείς από αυτή την επαφή.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μελέτη. Για την οποία και πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Science Direct , heal-link), άρθρων που είχαν δημοσιευθεί κατά τη χρονική περίοδο 2003 -2013 στην Αγγλική κυρίως γλώσσα. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έλαβε χώρα τον Νοέμβριο του 2013. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών ήταν: “animal assisted therapy” “pet therapy” “Mental health” “Psychiatric disorders” “psychiatric patients”.

Το πεδίο αναζήτησης ήταν ο τίτλος και η περίληψη των μελετών. Αρχικά έγινε ανάγνωση των λεπτομερειών της μελέτης (τίτλος, περίληψη) και όσες αναγνωρίστηκαν ως μη σχετικές, απορρίφθηκαν. Αναζητήθηκαν σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε έγκριτα περιοδικά, όπως το Clinical Rehabilitation, Society and Animals, Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health, European Journal of Integrative, ή μελέτες οι οποίες είχαν διεξαχθεί από εκπαιδευτικά ιδρύματα διεθνούς κύρους. Από τα αρχικά αποτελέσματα έγινε επιλογή μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξη του ιστορικού υπόβαθρου της εν λόγω θεραπευτικής προσέγγισης καθώς επίσης των χρήσεων που μπορεί να έχει σε διάφορες παθήσεις, ακόμα και κατευθυντήριες οδηγίες για τη κλινική εφαρμογή της. Οι δημοσιεύσεις που χρησιμοποιήθηκαν γι' αυτό το σκοπό ήταν είκοσι. Έπειτα έγινε καταγραφή των

βασικών χαρακτηριστικών των μελετών σε μια προσχεδιασμένη φόρμα ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση τους.

Συγκεκριμένα, καταγράφονταν: το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης, τη χώρα διεξαγωγής της μελέτης, τον πληθυσμό της μελέτης, το είδος ζώου που χρησιμοποιήθηκε και τα κύρια αποτελέσματα.

Στη συνέχεια τέθηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των υπό αξιολόγηση μελετών.

Ως *κριτήρια ένταξης* χρησιμοποιήθηκαν τα εξής:

- Οι μελέτες να αφορούν ψυχιατρικούς ασθενείς ή πληθυσμούς με ψυχιατρική διαταραχή .
- Οι μελέτες να χρησιμοποιούν κάποιο είδος θεραπείας που συμπεριλαμβάνει την επαφή του ανθρώπου με τα ζώα.

Ως *κριτήρια αποκλεισμού* εισήχθησαν τα παρακάτω:

- Μελέτες των οποίων το δείγμα αφορούσε ψυχο-γηριατρικούς ασθενείς.
- Μελέτες που αφορούσαν ασθένειες όπως καρκίνος, αυτισμό, άνοια ,καρδιαγγειακές ή κα νευρολογικές παθήσεις.
- Μελέτες που αφορούσαν παιδιά.
- Μελέτες που ήταν βιβλιογραφικές.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 141 μελέτες που αφορούσαν ψυχιατρικούς ασθενείς και θεραπευτική χρήση των ζώων .Μετά από την αξιολόγηση των μελετών, μόνο 10 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση, ενώ από το σύνολο των μελετών αποκλείστηκαν 131 μελέτες με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Τελικά, εντάχθηκαν 10 μελέτες που

πληρούσαν τα κριτήρια για τη συμμετοχή τους στην συστηματική ανασκόπηση.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στην Αγγλόφωνη βιβλιογραφία όπως προαναφέρθηκε κι έγινε συστηματική ανασκόπηση των μελετών που εισήχθησαν σχετικά με την επίδραση που έχει η επαφή με τα ζώα σε ψυχιατρικούς ασθενείς. Από της μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μία (1) ήταν από Ουγγαρία , τρεις (3) από της Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής , δύο (2) από τη Νορβηγία , τρεις (3) από τη Γερμανία και τέλος μία (1) από την Ισπανία . Επίσης, δεν επιχειρήθηκε αποτίμηση της ποιότητας των μελετών βάσει συγκεκριμένων εργαλείων διότι ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι περιγραφικός.

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν παρατίθενται στο πίνακα 1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα οφέλη τα οποία αναφέρονται στις έρευνες είναι ποικίλα και καλύπτουν τον σωματικό ,κοινωνικό και ψυχολογικό τομέα των ασθενών που έλαβαν μέρος στις μελέτες αυτές. Σε ασθενείς οι οποίοι κάνανε χρήση στεγαστικής μορφής ψυχιατρικής υπηρεσίας υγείας φαίνεται να βελτίωσε τη γενική τους υγεία και της οικιακές δραστηριότητες [19]. Η θεραπευτική επαφή μετά ζώα δείχνει να μειώνει τα επίπεδα φόβου λήψης και ψυχολογικής δυσφορίας και να προάγει την ψυχολογική ευεξία [20]. Επίσης βελτιώνει την αυτοεκτίμηση και βοηθά στην αντιμετώπιση διαφόρων στρεσογόνων καταστάσεων [21, 28]. Μπορεί να συμβάλει στη μείωση της σωματοποίησης των ψυχολογικών προβλημάτων [22], να μειώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα [22, 26, 28] και το

άγχος [23, 25] και τα επεισόδια και την εμφάνιση βίας σε ψυχιατρικούς ασθενείς [27]. Παρόλα αυτά τα θετικά αποτελέσματα έχουν υπάρξει και μελέτες που δεν είχαν να επιδείξουν τα ίδια θετικά σημεία(24) και σε κάποιες από αυτές φαίνεται πως η εν λόγο θεραπευτική προσέγγιση να μη διαφοροποιεί τη ποιότητα ζωής η οποία και είναι μια σημαντική ερευνητική παράμετρος σε χρόνιες παθήσεις όπως οι ψυχιατρικές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πλειονότητα αυτών που συμμετέχουν σε προγράμματα υποβοηθούμενης θεραπείας με ζώα δείχνει να έχει βελτίωση σε διάφορους τομείς της ζωής του [19]. Έχει αναφερθεί και φαίνεται από μελέτες πως βοήθα τους ασθενείς να είναι προσανατολισμένοι στο παρόν και μειώνει την αίσθηση φόβου για το μέλλον [20]. Επίσης τα στοιχεία δείχνουν πως οι ασθενείς που συμμετέχουν σε αυτά τα προγράμματα να έχουν βελτίωση στο να ανταπεξέρχονται σε διάφορες καταστάσεις στη ζωή του σε σχέση με τη στάση που είχαν στο παρελθόν, και δείχνει αυτού του είδους συμπληρωματική θεραπεία να προάγει τη ψυχική ευεξία [21]. Επιπροσθέτως η Schent και οι συνεργάτες της που είχαν χρησιμοποιήσει τα δελφίνια επικουρικά σε ασθενείς που αντιμετώπιζαν διατροφικές διαταραχές έδειξαν μείωση στο ψυχολογικό στρες , στη σωματοποίηση των ψυχολογικών συμπτωμάτων και το επίπεδων κατάθλιψης έναντι αυτών που είχαν παραδοσιακή θεραπεία μόνο [22]. Πολλές από της μελέτες έχουν συσχέτιση τη μείωση επιπέδων άγχους σε διάφορες κατηγορίες ψυχικών παθήσεων με συνεδρίες θεραπείας που γίνεται χρήση κάποιου ζώου συνήθως σκύλου [20, 25].

Παρόλα αυτά υπήρξαν και έρευνες στις οποίες δεν καταγράφηκε κάποια σημαντική

στατιστικά συσχέτιση κι έτσι τίθενται ερωτήματα σχετικά με τη αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητα των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων και για ποιες κατηγορίες ασθενών μπορεί να ενδεικνύεται [24]. Όπως επίσης και η στάθμιση της ποιότητας ζωής δεν φαίνεται να έχει κάποια στατιστική διαβάθμιση σε κάποιες από τις μελέτες αυτές.

Όπως έχουν δείξει οι μελέτες σε άτομα που αντιμετωπίζουν ψυχικές παθήσεις αλλά και σε υγιείς πληθυσμούς, συνεδρίες των 15 λεπτών με κάποιο σκύλο φαίνεται να συμβάλει στη μείωση της κορτιζόλης, ντοπαμίνης και διαφόρων βιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με το στρες [25, 29]. Η Nerps και οι συνεργάτες της στο Γενικό νοσοκομείο του Lancaster οι υποβοηθούμενες από σκύλο θεραπείες δείχνει να συνδράμουν στη μείωση συμπτωμάτων πόνου, άγχους και βελτιώνουν τη διάθεση έναντι σε κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις [26]. Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Nurenberg και συνεργατών που συγκρίνανε και τη χρήση θεραπευτικής υπασίας με της αλληλεπιδράσεις ανθρώπου σκύλου και φαίνεται η υπασία να έχει πιο κερδίζει έδαφος σε ασθενείς με ψυχιατρικά προβλήματα [27].

Ενώ σε μελέτες στις οποίες έγινε στάθμιση της ποιότητας ζωής με κάποιο ψυχομετρικό εργαλείο δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαβάθμιση μεταξύ των γκρουπ μελέτης και ελέγχου [21, 24]. Σε γενικές γραμμές η ενσωμάτωση τέτοιου είδους θεραπευτικών προσεγγίσεων έχει αρκετούς οπαδούς και από την άλλη όμως αρκετοί είναι αυτοί που εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με τα προγράμματα αυτά και κινδύνους που μπορεί να προκύψουν όπως ζωογενείς μολύνσεις και τραυματισμούς [30].

Τέλος, όσο και ενθαρρυντικά να φαίνεται πως είναι τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να γενικευτούν. Θα πρέπει πριν την απόφαση της ένταξης στο θεραπευτικό πλάνο του κάθε ασθενή τέτοιων προσεγγίσεων να γίνετε έπειτα από πολύ σκέψη και η επιλογή να είναι έπειτα από εκτενή εξέταση όλων των παραμέτρων όπως πάθηση, χρονιότητα, και καταλληλόλητα ασθενή και ζώου.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υγεία του ανθρώπου, δηλαδή η κατάσταση πλήρους σωματικής, πνευματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας του ατόμου, συνδέεται άμεσα με το περιβάλλον. Σε μια εποχή που για τον άνθρωπο η επαφή με τη φύση έχει γίνει μια θεμελιώδης αναζήτηση και επιδίωξη. Στην εποχή της αστικοποίησης και της αυτοματοποίησης η απομόνωση και η αποξένωση των ανθρώπων είναι δεδομένη. Η αληθινή επαφή με τα ζώα και μέσα από αυτά με τη φύση έχει για τον άνθρωπο αποδεδειγμένα έχει πολλά σε όλες της διαστάσεις της ανθρώπινης υγείας. Πόσο μάλιστα φαίνεται πως σε ασθενείς με ψυχικές παθήσεις όντως να συνδράμει στη βελτίωση της διάθεσης τους και τη μείωση συνοδών με της παθήσεις συμπτωμάτων.

α/α	Ερευνητές	Χρονολογία	Χώρα Μελέτης	Πάθηση	Αριθμός συμμετεχόντων	Είδος ζώου	Περιγραφή της έρευνας	Όργανα μέτρησης	Αποτελέσματα
4	Schenk et al (22)	2009	Γερμανία	Διατροφικές διαταραχές	N.32 Γυναίκες N.25 Γκρουπ μελέτης N.7 Γκρουπ ελέγχου	Δελφίνια	<p>Η διάρκεια ήταν 2 εβδομάδες οι αλληλεπιδράσεις με τα δελφίνια ήταν αυθόρμητες.</p> <p>Κλινική μελέτη με ομάδα ελέγχου.</p> <p>Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν πριν την έναρξη του προγράμματος ,κατά την έναρξη ,κατά τη λήξη , 3 εβδομάδες μετά και 3 μήνες μετά το πρόγραμμα.</p>	<p>1. SCL-90-R 18, 90 ερωτήσεων που αφορούν 9 κατηγορίες συμπτωμάτων όπως συμματοποίηση, ιδεο-ψυχαναγκασμούς, διαπροσωπική ευαισθησία, κατάθλιψη, άγχος , φοβίες , επιθετικότητα , παρανοϊκούς ιδεασμούς και ψυχικά συμπτώματα. Και επίσης μετρά τη συνολική ψυχολογική δυσφορία. Eating Disorder Inventory (EDI-2) 91 ερωτήσεων που σχετίζονται με τη λεπτότητα, βουλιμία, τη δυσαρέσκεια για το σώμα, αναποτελεσματικότη τα, τη τελειομανία, τη διαπροσωπική δυσπιστία ,κοινωνική ανασφάλεια και άλλα.</p>	<p>Βελτίωσε τα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα, καταθλιπτικά και τη σωματοποίηση και τη γενική ψυχολογική δυσφορία σημαντικά περισσότερο από τη συμβατική προσέγγιση και τη καθιερωμένη θεραπεία.</p>

α/α	Ερευνητές	Χρονολογία	Χώρα Μελέτης	Πάθηση	Αριθμός συμμετεχόντων	Είδος ζώου	Περιγραφή της έρευνας	Όργανα μέτρησης	Αποτελέσματα
5	Hoffmann et al (23)	2009	Γερμανία	Μείζον καταθλιπτική διαταραχή	N. 12 (6 Γυναίκες και 6 Άνδρες)	Σκύλος	2 Συνεδρίες των 30 λεπτών όπου πριν και μετά γινόταν στάθμιση του άγχους.	1. Spielberger's state anxiety inventory (STAI) (κλίμακα αξιολόγησης άγχους)	Η συνεδρίες με το σκύλο βρέθηκαν να μειώνουν πολύ το άγχος στο (STAI).
6	Villafla-Gillet al (24)	2009	Ισπανία	Σχιζοφρένια	N.21 N.12 Γκρουπ μελέτης N.9 Γκρουπ ελέγχου	Σκύλος	25 συνεδρίες των 45 λεπτών, 2 ανά εβδομάδα . Κλινική μελέτη με ομάδα ελέγχου .	1. Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)(κλίμακα αξιολόγησης θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων). 2. Living Skills Profile (LSP)(αξιολόγηση δεξιοτήτων διαβίωσης) 3. World Health Organization Quality of Life Assessment (κλίμακα αξιολόγησης ποιότητας ζωής) 4. Satisfaction with Treatment Questionnaire (STQ) (κλίμακα ικανοποίησης από τη θεραπεία).	Δε βρέθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στα 2 γκρουπ ασθενιών. Παρόλ' αυτά κάποια θετικά αποτελέσματα υπήρξαν στο γκρουπ μελέτης, τα οποία όμως πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή.
7	Lang et al (25)	2010	Γερμανία	Οξεία σχιζοφρένια	N. 14 (7 Γυναίκες και 7 Άνδρες)	Σκύλος	2 Συνεδρίες των 30 λεπτών. Μια με παρουσία σκύλου και αλληλεπίδραση με αυτόν και μία χωρίς. Το SSTAI συμπληρώθηκε και τις δυο φορές.	1. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (κλίμακα αξιολόγησης άγχους)	Το σκορ στο SSTAI ήταν σαφώς μικρότερο στη συνεδρία με το σκύλο.

α/α	Ερευνητές	Χρονολογία	Χώρα Μελέτης	Πάθηση	Αριθμός συμμετεχόντων	Είδος ζώου	Περιγραφή της έρευνας	Όργανα μέτρησης	Αποτελέσματα
8	Nepps et al (26)	2011	Ηνωμένες πολιτείες	Διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές.	N. 218 (119W 99m). N.107 (66 Γυναίκες και 41 Άνδρες) Γκρουπ AAT. N.111 (53 Γυναίκες 58 Άνδρες) Γκρουπ διαχείρισης άγχους .	Σκύλος	1 συνεδρία ανά εβδομάδα διάρκειας 1 ώρας. Ερωτηματολόγια για πόνο , άγχος και διάθεση συμπληρωνόντουσαν πριν και μετά τη συνεδρία . Κλινική μελέτη συγκριτική μεταξύ δυο θεραπευτικών προσεγγίσεων.	1. David Burns depression and anxiety scale.(κλίμακα αξιολόγησης άγχους και κατάθλιψης) 2. Lancaster General Hospital Pain standard 10-point rating scale. (κλίμακα αξιολόγησης πόνου)	Και τα δύο προγράμματα φαίνεται να βοηθούν σχεδόν το ίδιο στο πόνο , κατάθλιψη αλλά και το άγχος των ασθενών εξίσου και χωρίς κάποια σημαντική διαβάθμιση.
9	Nurenberg et al (27)	2011	Ηνωμένες πολιτείες	Χρόνιες ψυχιατρικές διαταραχές	N.104 Άλογο: 32 Σκύλο: 27 Ψυχοκοινωνικές :27 Παραδοσιακή :18	Άλογο vs Σκύλος	10 εβδομαδιαίες συνεδρίες. Κλινική μελέτη συγκριτική μεταξύ τεσσάρων θεραπευτικών προσεγγίσεων.	Κλινική παρατήρηση και καταγραφή επεισοδίων βίας.	Η υποθεραπεία δείχνει να έχει μοναδικά οφέλη και μείωση της βίας σε σχέση με της λουπές θεραπείες.
10	Pedersen et al (28)	2012	Νορβηγία	Κλινική κατάθλιψη	N.29 (23 Γυναίκες 6 Άνδρες) N.16 Γκρουπ μελέτης N.13 Γκρουπ ελέγχου	Ζώα παραγωγής – φάρμακας	2 Φορές την εβδομάδα επί 12 εβδομάδες. Ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν πριν την έναρξη ,κατά τη λήξη και 3 μήνες μετά από το πρόγραμμα. Μελέτη με ομάδα ελέγχου .	1. Self-efficacy (Generalized Self-Efficacy Scale; GSE). (κλίμακα αυτοαξιολόγησης αποτελεσματικότητας) 2. Spielberger's state anxiety inventory (STAI). (κλίμακα αξιολόγησης άγχους) 3. Beck Depression Inventory. (κλίμακα αξιολόγησης κατάθλιψης)	Παρατηρήθηκε μείωση της κλίμακας της κατάθλιψης. Αύξηση της αποτελεσματικότητας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization (WHO). The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
2. Λ. Κουρκούτα: Αντιφών ο Αθηναίος, ψυχοθεραπευτής του 5ου π. Χ. αι. Νοσοκομειακά Χρονικά, 1998: 60(3); 222-226.
3. Κουκουρίκος Κ , Τσορμπατζούδη Ε , Τζογάνη Α . Κοινωνική επαναπροσαρμογή: Εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων χρόνιων ψυχωσικών ασθενών. Νοσηλευτική 2007; 46 (3): 342-354.
4. Θ. Ζιώγου. Η συμβολή της άσκησης στη προαγωγή της ψυχικής υγείας. Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(4): 191-197
5. Κουρκούτα Λ., Ελαφρή Μ., Τσιότσιου Β., Στρογγύλου Β. Άσκηση και Ψυχική Υγεία στην Αρχαία Ελλάδα. 40 Ψυχιατρικό Συνέδριο στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Κυλλήνη Ηλείας, 1- 4/6/2012.
6. Θ.Ζιώγου , Λ.Κουρκούτα , Σ. Δικταπανίδου, Ε. Φραδέλος, Π.Ουζουνάκης. Η άσκηση στη φροντίδα των ψυχικά ασθενών.3ο Συνέδριο Βιοψυχοκοινωνικής Προσέγγισης στην Ιατρική Περίθαψη. Με Διεθνή Συμμετοχή. Θεσσαλονίκη, 28 - 30 Μαρτίου 2013.
7. Fine A. Handbook on animal assisted therapy .3rd Edition. Elsevier Inc . London 2010 :3-32.
8. Kovács Z, Kis R, Rózsa S, Rózsa L. Animal-assisted therapy for middle-aged schizophrenic patients living in a social institution. A pilot study. Clin Rehabil.2004;18(5):483-6.
9. Urichuk L, Anderson. Improving mental health through Animal - Assisted Therapy. The chimo project . Alberta Canada 2003.
10. Riede D. The relationship between man and horse with reference to medicine throughout the ages. People, Animal, environment .1987;5(2):26-28.
11. Trivedi, L., & Perl, J. Animal facilitated counseling in the elementary school: A literature review and practical considerations. Elementary School Guidance & Counseling, 1995;29 (3), 223- 233.
12. Nightingale, F. Notes on nursing: What it is, and what it is not. New York: Dover, 1969. P.103
13. Levinson, B.M. Pet-Oriented Child Psychotherapy. Charles C. Thomas, Springfield, U.S.A, Illinois 1969 .
14. Pet partners . What are Animal-Assisted Activities/ Therapy? [Ανακτήθηκε 30/11/13]. <http://www.petpartners.org/document.doc?id=1102> .
15. Cole K, Gawlinski A, Steers N, Kotlerman J. Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. Am J Crit Care. 2007; 16(6).P 575-585.

16. Matuszek S. Features Animal-Facilitated Therapy in Various Patient Populations. Systematic Literature Review. *Holistic nursing practice* • July/August 2010.p 187- 203.
17. Bernabei V, De Ronchi D, La Ferla T, Moretti F, Tonelli L, Ferrari B, Forlani M, Atti A. Animal-assisted interventions for elderly patients affected by dementia or psychiatric disorders: A review. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(6) p 762-773.
18. Braun C, Stangler T, Narveson J, Pettingell S. Animal-assisted therapy as a pain relief intervention for children. *Complementary Therapies in Clinical Practice.*2009;15.p 105–109.
19. Kovacs Z, Kis R, Rózsa S, Rózsa L. Animal-assisted therapy for middle-aged schizophrenic patients living in a social institution. A pilot study *Clin Rehabil.*2004;18 p 483- 486.
20. Bradley T, Klontz B, Bivens A, Leinart D, Klontz T. The Effectiveness of Equine-Assisted Experiential Therapy: Results of an Open Clinical. *Society and Animals* 2007; 15 p 257-267.
21. Berget B, Ekeberg C, O Braastad B. Animal-assisted therapy with farm animals for persons with psychiatric disorders: effects on self-efficacy, coping ability and quality of life, a randomized controlled trial. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2008; 4(9). P 1-7.
22. Schenk R, Pollatos O, Schenk S, Schandry R. Animal-assisted therapy with dolphins in eating disorders.2009. Available from the website: <http://epub.ub.uni-muenchen.de/9507/> (Accessed 28 October 2013) The pdf subfile is: manuskript_pollatis_schandry_schenk.18.02.Rainer.pdf.
23. Hoffmann M, Lee H, Wertenuer, F, Ricken R, Jansen J, Gallinat J, Lang E. Dog-assisted intervention significantly reduces anxiety in hospitalized patients with major depression. *European Journal of Integrative Medicine.*2009;1(3) p.145-148.
24. Gil V, Roca M, Gonzalez N, Domenec E, Cuca, Escanilla A, Asensio R, Esteban E, Ochoa S, Haro M. Dog-assisted therapy in the treatment of chronic schizophrenia inpatients *Anthrozoos.* 2009; 22 (2) p149-160.
25. Lang U, Jansen J, Wertenuer F, Gallinat J, Rapp M. Reduced anxiety during dog assisted interviews in acute schizophrenic patients. *European Journal of Integrative Medicine* 2010; 2 p 123-127.
26. Nepps P, Stewart C, Bruckno S. Animal-assisted therapy: Effects on stress, mood, and pain. *Journal of Lancaster General Hospital,*2011; 6(2), p 56-59.
27. Nurenberg, J.R., Schleifer, S., Madara, B., Yellin, M., Desai, P., Shaffer, T., & Allen, A. Equine assisted psychotherapy for patients with severe chronic psychiatric disorders. Presentation at the annual meeting of the American Psychiatric Association, Honolulu, Hawaii.2011.
28. Pedersen I. Farm animal-assisted intervention for people with clinical depression *Anthrozoos.*2012; 25(2) , p. 149-160.

29. Odendaal JS, Meintjes RA. Neurophysiological correlates of affiliative behaviour between humans and dogs. *Vet J*;2003;165:296-301.
30. Curran KA, Miller J. "Guidelines for Animal-Assisted Interventions in Health Care Facilities". *Am J Infect Control*.2009;37(3):257-8.

REVIEW

Animal assisted therapy for psychiatric patients: A systematic review.

Fradelos Evangelos

RN, Third Psychiatric Department, State Mental Hospital of Attica "Daphni", Athens, Greece.

ABSTRACT

Now days among other technics for the treatment of psychiatric disorders, a complementary therapy "animal assisted therapy" or "pet therapy" seem to gaining ground. Dogs, cats, horses or even farm animals can be used as a therapeutic mean. The purpose of this systematic review is the recording and promotion of contact with animals as a complementary therapeutic agent in psychiatric patients and the benefits they can bring to patients from this contact. Material - Method: A systematic review of the literature was contacted for this study. Conclusions: The benefits of this complementary therapeutic approach are diverse and cover physical, social and psychological benefits for the patients. Such kind of intervention can reduces levels of fear, sadness and psychological distress. Moreover can promote psychological well-being, improves self-esteem and helps treat various stressful situations.

Keywords: animal assisted therapy, Psychiatric disorders, psychiatric patients

Citation

V. Kechagias, T. B. Grivas. Selective serotonin reuptake inhibitors and Osteoporosis. Scientific Chronicles 2014;19(2): 112-117.

Η κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας

Μ. Λαβδανίτη¹, Κ. Ανδριωτάκη², Κ. Μουστάκα²

¹Επίκουρος καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, ²Νοσηλεύτριες ΤΕ, Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια από τις πιο κοινές νευρολογικές διαταραχές και ορίζεται ως μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή με υποτροπιάζοντα επεισόδια απομυελίνωσης, που προσβάλλει κυρίως νέους ανθρώπους και παρουσιάζεται πιο συχνά στις γυναίκες. Η κόπωση είναι ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου και επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί το σύμπτωμα της κόπωσης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και να προσδιοριστεί ο ρόλος του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση της κόπωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Υλικό-Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση σε διεθνείς βάσεις δεδομένων με λέξεις κλειδιά: κόπωση, σκλήρυνση κατά πλάκας, νοσηλεύτης καθώς και ο συνδυασμός αυτών.

Αποτελέσματα: Η αιτιολογία της κόπωσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί ενώ στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την εμφάνιση της. Κάποιοι από αυτούς είναι η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, οι λοιμώξεις, η αύπνια, οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, η κατάθλιψη και η κακή διατροφή. Η αξιολόγηση της κόπωσης στην κλινική πρακτική αλλά και στην έρευνα πραγματοποιείται με τη χρήση κλιμάκων αξιολόγησης. Ο νοσηλεύτης μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των μελών κάθε οικογένειας ώστε να κατανοήσουν και να αντιμετωπίσουν την κόπωση με το βέλτιστο τρόπο. Ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδευτεί ώστε να διατηρήσει την ενέργεια του και να κατανοήσει ότι είναι αναγκαίο να ιεραρχήσει τις προτεραιότητές του για να εξασφαλίσει την καλύτερη διάθεση των αποθεμάτων ενέργειας που διαθέτει. Η αντιμετώπιση της κόπωσης εξαρτάται από την αιτιολογία της και οι παρεμβάσεις του νοσηλευτή είναι προσανατολισμένες προς την αντιμετώπιση της πρωτογενούς αιτιολογίας.

Συμπεράσματα: Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή των νοσηλευτών στην ανακούφιση της κόπωσης που είναι και το κυριότερο σύμπτωμα της ασθένειας. Αυτό καθιστά απαραίτητη την εξειδίκευσή τους στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας αλλά και των συμπτωμάτων της ασθένειας.

Λέξεις ευρετηρίου: κόπωση, σκλήρυνση κατά πλάκας, νοσηλεύτης

Παραπομπή

Μ. Λαβδανίτη, Κ. Ανδριωτάκη, Κ. Μουστάκα. Η κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2): 144-151.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια από τις πιο κοινές νευρολογικές διαταραχές που προσβάλλει κυρίως νέους ανθρώπους και

παρουσιάζεται πιο συχνά στις γυναίκες. Είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή με υποτροπιάζοντα επεισόδια απομυελίνωσης, δηλαδή καταστροφής της μυελίνης των

νευρικών ινών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία πολλών μικρών πλακών. [1]

Η κόπωση είναι ένα κοινό σύμπτωμα που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της καθημερινής ζωής αλλά και σε χρόνιες ασθένειες όπως ο καρκίνος [2]. Η κόπωση που σχετίζεται με την σκλήρυνση κατά πλάκας ορίζεται ως η υποκειμενική έλλειψη σωματικής ή/και ψυχικής ενέργειας που σύμφωνα με τον ασθενή ή τον υπεύθυνο για την φροντίδα του παρεμβαίνει στις συνηθισμένες ή τις επιθυμητές δραστηριότητες.[3]. Ποσοστό ασθενών που ποικίλλει από 76-92% θεωρούν την κόπωση σαν ένα από τα κυριότερα προβλήματα της νόσου [4], ενώ αναφέρεται σαν ένα από τα κυριότερα συμπτώματα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής, την πραγματοποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων [5], την κινητική δραστηριότητα, τον ύπνο και να προκαλέσει άγχος και ανησυχία [6].

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί το σύμπτωμα της κόπωσης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και να προσδιοριστεί ο ρόλος του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση της κόπωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η κόπωση στην σκλήρυνση κατά πλάκας

Η κόπωση στην σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζεται με διάφορες μορφές όπως οξεία κόπωση που εντοπίζεται σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες (μυϊκή κόπωση) και επίμονη γενικευμένη κόπωση (υποκειμενική κόπωση) που επιδρά δυσμενώς στην σωματική και πνευματική δραστηριότητα. [7]

Ποσοστό 90% των ασθενών αναφέρει ότι η κόπωση επιδεινώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος (όπως μετά έντονη άσκηση ή εμπύρετο νόσημα) ή αύξηση της

θερμοκρασίας του περιβάλλοντος ενώ αντίθετα βελτιώνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες. [7,8]

Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι ότι μια αιφνίδια εμφάνιση αισθήματος «κόπωσης» μπορεί να είναι ο προάγγελος μιας κλινικής επιδείνωσης της νόσου. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση ότι η «κόπωση» σε μια φλεγμονώδη νόσο όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να αντιπροσωπεύει το υποκειμενικό «αίσθημα» των υποκείμενων διεργασιών της νόσου. Δεν έχει γίνει δυνατή η επιβεβαίωση της πιθανής συσχέτισης της κόπωσης με το ψυχολογικό προφίλ των ασθενών πριν την εμφάνιση της νόσου. Παρόλο που η κόπωση σχετίζεται με τη γενική και νοητική κατάσταση δεν έχει καμιά συσχέτιση με την ηλικία του ασθενή και το επίπεδο της νευρολογικής έκπτωσης. [9,10] Η κόπωση και η κατάθλιψη είναι δύο παράγοντες που συσχετίζονται στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και προκαλούν σοβαρή διαταραχή στην ποιότητα ζωής των ασθενών. [8,11]

Η πλειονότητα των ασθενών βιώνουν αυτό που γενικά αναφέρεται ως πρωτοπαθής κόπωση που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας ή «ατονία» δηλαδή ένα εξαιρετικά έντονο αίσθημα κόπωσης που δεν μπορεί να αποδοθεί σε συγκεκριμένο αίτιο. Η πρωτοπαθής κόπωση που σχετίζεται με την σκλήρυνση κατά πλάκας μειώνει επίσης τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας που με την σειρά τους είναι δυνατό να αυξήσουν την κόπωση [4].

Η δευτερογενής κόπωση αναφέρεται στην κόπωση ή αδυναμία που εμφανίζεται όπου δεν έχει άμεση σχέση με την εξέλιξη της νόσου, αλλά, αντίθετα, εμφανίζεται ως αποτέλεσμα των συμπτωμάτων. Οι διαταραχές του ύπνου, τα φάρμακα, η κατάθλιψη, η έλλειψη

σωματικής δραστηριότητας, και η κακή διατροφή, επίσης, μπορεί να προκαλέσουν δευτερογενή κόπωση. [12]

Η αιτιολογία της κόπωσης δεν έχει πλήρως διεκρινιστεί ενώ στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την εμφάνιση της. Κάποιοι από αυτούς είναι η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, οι λοιμώξεις [13], η αϋπνία [14], οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, η κατάθλιψη [15] και η κακή διατροφή [16].

Η αξιολόγηση της κόπωσης στην κλινική πρακτική αλλά και στην έρευνα πραγματοποιείται με τη χρήση κλιμάκων αξιολόγησης. Ειδικότερα στην σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δημιουργηθεί διάφορες κλίμακες αξιολόγησης για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας, των κινητικών ικανοτήτων και των αναγκών αποκατάστασης των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι κυριότερες από αυτές τις κλίμακες είναι η The Barthel Index(1965) και η Kurtzke (1961) ενώ στην βιβλιογραφία ανευρίσκονται και η Pulses Profile, η Injury Impairment Scale (IIS) and Injury Disability Scale (IDS), η Environmental Status Scale (ESS), η Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Fatigue severity Scale . Άλλο ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της κόπωσης είναι ένα ημερολόγιο που τηρείται από το άτομο με σκλήρυνση κατά πλάκας για την καταγραφή των καταστάσεων που βιώνουν τη μεγαλύτερη και μικρότερη κόπωση.[17]

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας

Η λήψη κατάλληλου ιστορικού καθώς και η χρήση κλιμάκων κόπωσης και ερωτηματολογίων για τη μέτρηση της

κόπωσης συμβάλλει στην ανακάλυψη των παραγόντων που μπορούν να την προκαλέσουν. Με αυτόν τον τρόπο σχεδιάζονται καλύτερα οι παρεμβάσεις, ενώ σε δύσκολες περιπτώσεις γίνεται παραπομπή του άτομου στον καταλληλότερο επαγγελματία υγείας για περαιτέρω αξιολόγηση και πιθανή φαρμακευτική παρέμβαση. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, είναι επίσης σημαντικό να εκτιμηθούν οι συνήθειες του ύπνου του ατόμου, δηλ. εάν και πόσο συχνά ξυπνά κατά τη διάρκεια της νύχτας και χρειάζεται να συρήσει, και να ερωτηθεί εάν έχει διαπιστωθεί ότι η αναπνοή του ατόμου διακόπεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. [18]

Εάν η υποκείμενη αιτία της κόπωσης σχετίζεται με φυσικούς παράγοντες, η φυσιοθεραπεία και η άσκηση μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση φυσικής κατάστασης του ατόμου. Ωστόσο, εάν η κόπωση σχετίζεται με την κατάθλιψη, η καταλληλότερη παρέμβαση είναι η παραπομπή σε ειδικούς συμβούλους για την αντιμετώπιση της. Εάν μια λοίμωξη προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος η οποία μπορεί να είναι αιτία κόπωσης, τότε πρωταρχικός στόχος θα ήταν ο εντοπισμός και η αντιμετώπιση της λοίμωξης. [19]

Είναι σημαντικό για το άτομο με σκλήρυνση κατά πλάκας να επικοινωνεί ανοιχτά για την κόπωση που αισθάνεται με την οικογένεια και τους φίλους έτσι ώστε να κατανοήσουν το πρόβλημα και να μπορούν να φανούν χρήσιμοι όταν είναι απαραίτητο. Η αξιολόγηση της σχέσης του ασθενή με τον οικείο περίγυρο του, η εκτίμηση του εκπαιδευτικού επιπέδου της οικογένειας (κατά πόσο κατανοούν την πορεία της νόσου, τα συμπτώματα και τις θεραπείες) αποτελεί σημαντικό ρόλο στην κινητοποίηση των ασθενών και των συγγενών τους. Ο

νοσηλευτής μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των μελών κάθε οικογένειας ώστε να κατανοήσουν και να αντιμετωπίσουν την κόπωση καλύτερα. [17]

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να εκπαιδεύσει τον ασθενή ώστε να διατηρήσει την ενέργεια του και να κατανοήσει ότι είναι αναγκαίο να ιεραρχήσει τις προτεραιότητές του για να εξασφαλίσει την καλύτερη διάθεση των αποθεμάτων ενέργειας που διαθέτει. Επίσης ο ασθενής θα πρέπει να κατανοήσει ότι οι εργασίες που χρειάζονται συγκέντρωση και προσπάθεια θα τις πραγματοποιεί τις ώρες που έχει περισσότερη ενέργεια καλύτερη φυσική κατάσταση [20]. Για να επιτευχθεί η διατήρηση της ενέργειας πιθανόν να χρειάζεται μια αλλαγή των ρόλων στην οικογένεια π.χ. ότι ο σύντροφός του θα κάνει τις περισσότερες χειρωνακτικές δουλειές και ο ασθενής θα διεκπεραιώνει τις γραφειοκρατικές δουλειές και αυτές που απαιτούν λιγότερη σωματική προσπάθεια. [21]

Η ισορροπημένη διαίτα μπορεί να βοηθήσει να μειωθεί η κόπωση και να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα λοιμώξεων.[16] Η εκπαίδευση του ασθενή για τη λήψη των απαραίτητων ινών ώστε να διευκολύνεται η κίνηση του εντέρου που βοηθούν στην πρόληψη της δυσκοιλιότητας έτσι ώστε να μην δημιουργείται κόπωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να κατανοήσουν ότι οι πέντε μερίδες φρούτων (ιδίως ακτινιδίων) και λαχανικών που προτείνονται σε καθημερινή βάση είναι αρκετές. Επειδή οι ίνες απορροφούν τα υγρά, για αυτό θα πρέπει να αυξηθεί η κατανάλωση των υγρών. [22]

Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να χάσουν βάρος από την έλλειψη όρεξης ή να πάρουν βάρος από τη μείωση των δραστηριοτήτων τους. Τότε χρειάζεται

ιδιαίτερη προσοχή στη διαίτα που μπορούν να την αναζητήσουν σε ειδικό διαιτολόγο. Οι ασθενείς μπορούν να καταναλώνουν αλκοολούχα ποτά, με μέτρο όμως, γιατί το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει την ισορροπία και την κινητικότητα. Η ημερήσια δόση αλκοολούχων ποτών είναι δύο μονάδες την ημέρα για τις γυναίκες και τρεις για τους άνδρες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν ταυτόχρονα γίνεται και λήψη ορισμένων φαρμάκων. [23]

Η ασθένεια επηρεάζει τη σεξουαλική ζωή και επιφέρει προβλήματα στις σχέσεις κάποιων ζευγαριών. Συμπτώματα όπως το μούδιασμα ή η σπαστικότητα, μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα σεξουαλικής ικανοποίησης. Όμως τις περισσότερες φορές τα προβλήματα διογκώνονται υπέρμετρα σε σχέση με τις πραγματικές δυσκολίες που επιφέρει η σκλήρυνση κατά πλάκας. Καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν ντροπή και να γίνουν η αφορμή για υπέρμετρες αντιδράσεις ,όπως π.χ. ακράτεια ή έλλειψη στύσης. [24]

Είναι ανάγκη οι άνθρωποι να μοιράζονται τα συναισθήματά τους για να αποφύγουν την απόσυρση από τη ζωή και χρειάζεται να αποκτήσουν ευελιξία σεξουαλικής έκφρασης με τους συντρόφους τους. Προ πάντων είναι ανάγκη να συμβουλευτούν ειδικούς εάν δεν ξέρουν ή δεν μπορούν να κάνουν τις αλλαγές μόνοι τους. Τέλος, υπάρχουν ατέλειωτες παραλλαγές σεξουαλικών τεχνικών και σεξουαλικής έκφρασης. Η φαντασία, η πρωτοβουλία και προπαντός η ανοιχτή επικοινωνία και το μοίρασμα με τον/την σύντροφό είναι απαραίτητα στοιχεία για την επιτυχή αντιμετώπιση των οποιοδήποτε δυσκολιών που παρουσιάζονται από τη σκλήρυνση κατά πλάκας. [25]

Πριν αποδοθούν οι διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας

στην ίδια τη νόσο, θα πρέπει να διευκρινιστούν αν συνυπάρχουν άγχος ή/και κατάθλιψη, πρωτοπαθείς διαταραχές ύπνου, πόνος ή κυστικές διαταραχές που οδηγούν σε συχνές αφυπνίσεις τον ασθενή. Με το ίδιο ακριβώς σκεπτικό αν βλέπουν κάποια επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου θα πρέπει να διευκρινίσουν και αν υπάρχει κακή ποιότητα νυχτερινού ύπνου.[14]

Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο ο νοσηλευτής συνιστά την χορήγηση μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης ενώ πολλές φορές χρησιμοποιεί και διφασικό αερισμό. Στη συμπτωματική αντιμετώπιση της ημερήσιας υπνηλίας και της αυξημένης κόπωσης που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράγοντες όπως η μοδαφινίλη. [26]

Επίσης η χορήγηση αντικαταθλιπτικών βοηθάει στην αντιμετώπιση της κόπωσης αλλά χρειάζεται συνεχής αξιολόγηση εκ μέρους του νοσηλευτή της γενικής κατάστασης του ασθενή.[26] Η μονταφιλίνη και η αμανταδίνη είναι οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες για την αντιμετώπιση της κόπωσης [27]

Οι μυοσκελετικοί πόνοι είναι συνήθως δευτερογενούς αιτιολογίας, δηλαδή δεν είναι άμεσα συνδεδεμένοι με την απομυελίνωση. Η απώλεια δύναμης των μυών ή η πλημμελής χρησιμοποίησή τους έχουν κάποιες επιπτώσεις. Ο πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης (στο ιερό οστό) είναι, συνήθως, χρόνιος και προκαλείται από υπερβολική ένταση των αρθρώσεων, των συνδέσμων ή των μυών. Η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο και η εκπαίδευσή του στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου με θετικό τρόπο είναι επιτακτική ανάγκη της καθημερινής του ζωής ώστε να αποφεύγεται το αίσθημα της κόπωσης. [28]

Ο καλύτερος τρόπος για τη διαχείριση των δευτερογενών μυοσκελετικών πόνων είναι η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, παρά η λήψη αναλγητικών φαρμάκων. Στο ιερό οστό λόγω της πίεσης του σώματος που ασκείται από την ακινησία βοηθάει η κίνηση των ποδιών μπρός-πίσω, η συχνή αλλαγή της θέσης του καθίσματος καθώς και η κατάκλιση σε αναπαυτικό μέρος. Στην περίπτωση που οφείλεται στους μύες, τους τένοντες και τους συνδέσμους βοηθάει η ολιγόωρη φυσικοθεραπεία κάθε ημέρα καθώς και η χρήση της κουνιστής πολυθρόνας με τα πόδια σε θέση 90 μοιρών από το σώμα και η πίεση τους σώματος στην πλάτη της καρέκλας. [29]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι πολύ σημαντικός τόσο στην αντιμετώπιση όσο και στη θεραπεία των συμπτωμάτων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή των νοσηλευτών στην ανακούφιση της κόπωσης που είναι και το κυριότερο σύμπτωμα της ασθένειας. Αυτό καθιστά απαραίτητη την εξειδίκευση τους στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Κάποιες μελλοντικές κατευθύνσεις που μπορεί να δοθούν για έρευνα είναι: η διερεύνηση της αιτιολογίας της κόπωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, εκτίμηση της κόπωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ασθενών, εκτίμηση της κόπωσης σε ασθενείς μετά το τέλος της θεραπείας, αξιολόγηση και εφαρμογή των κλιμάκων μέτρησης της κόπωσης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας στην Ελλάδα

Αποτελεί λοιπόν πρόκληση για τους Έλληνες νοσηλευτές η ενασχόληση με το σύμπτωμα της κόπωσης, ένα σύμπτωμα που ταλανίζει τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tremlett H, Zhao Y, Riekmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:2004-2015
2. Λαβδανίτη Μ. Η κόπωση στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Διδακτορική Διατριβή 2003, Αθήνα.
3. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(1):2-3.
4. Olsson M. The meaning of fatigue for women with multiple sclerosis. *J Adv Nurs*. 2005; 49: 7-15.
5. Harirchian MH, Nasergivechi S, Maddah M, et al. Evaluation of the Persian version of modified fatigue impact scale in Iranian patients with multiple sclerosis. *Iran J Neurol*. 2013; 12:32-34.
6. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10:1437-1447.
7. Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler*. 2000; 6:124-130.
8. Penner IK, Bechtel N, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler*. 2007; 13:1161-1167.
9. Randolph J, Arnett P. Depression and fatigue in relapsing-remitting MS: The role of symptomatic variability. *Mult Scler*. 2005; 11: 186-190.
10. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci*. 2009; 277 Suppl 1:S37-41.
11. Lobentanz IS. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand*. 2004; 110: 6-13.
12. Stachowiak J. What causes fatigue in people with multiple sclerosis. [Online]. (Updated 6 November 2013) Available at: <http://www.ms.about.com/od/signssymptoms/f/fatigue-causes-htm> [accessed 18 November 2013]
13. Stachowiak J. Medications for urinary tract infections that can worsen MS-related fatigue. [Online]. (Updated 6 November 2013) Available at: http://www.ms.about.com/od/treatments/a/UTI_rx_fatigue.htm [accessed 18 November 2013]
14. Lashley FR. A review of sleep in selected immune and autoimmune disorders. *Hol Nurs Pract*. 2003; 17: 65-80.
15. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*. 2006; 15;243(1-2):39-45.
16. Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM. May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach. *Autoimmune Dis*. 2011; 24:2010:249842.

17. While A, Forbes A, Ullman R, Mathes L. The role of specialist and general nurses working with people with multiple sclerosis. *J Clin Nurs*. 2009; 18:2635-2648.
18. Heerings M. The role of the multiple sclerosis nurse. *MS in focus*, 2003, 1: 14-16.
19. Corry M, McKenna M, Duggan M. The role of the clinical nurse specialist in MS: a literature review. 2011; 20: 86 - 93
20. Μπαϊρακτάρης, Χ. 2006. Κόπωση στην σκλήρυνση κατά πλάκας: Το συχνότερο και όμως πιο παραμελημένο σύμπτωμα. [Online]. Available at: <http://www.chrisxx.com/forum/viewtopic.php?t=361> [accessed 18 August 2013]
21. Gutteridge V. Multiple Sclerosis nursing-what makes it so special? *Br J Nurs*. 2007; 16:202-203.
22. Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:616-620.
23. Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet*. 2001; 14:349-57.
24. Hutchinson J. Multiple sclerosis, body image and sexuality. *Nurs Times* 2006;102:50, 52, 55.
25. Gagliardi BA. The experience of sexuality for individuals living with multiple sclerosis. *J Clin Nurs*. 2003;12:571-578.
26. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1098-103.
27. Tullman MJ. A Review of Current and Emerging Therapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19:S21-S27
28. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114:473-81.
29. Osterberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis-sensory abnormalities. *Eur J Pain*. 2010;14:104-10.

Fatigue in multiple sclerosis patients

M. Lavdaniti ¹, K. Andriotaki ², K. Moustaka ²

¹ Assistant Professor of Nursing Department and ² Registered Nurses, Alexander Technological Educational Institute, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is one of the most common neurological disorders and is defined as a chronic autoimmune disorder with recurrent episodes of demyelination. The disease mainly affects young people and occurs more frequently in women. Fatigue is one of the main symptoms of the disease and affects the quality of life of patients.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the symptom of fatigue in patients with multiple sclerosis and to determine the role of the nurse in the treatment of fatigue in these patients.

Material and Methods: A search was made in the Pubmed and Scopus databases for reports on fatigue and multiple sclerosis. There were used the following key words: fatigue, multiple sclerosis, nurse and the combination of them.

Results: The etiology of fatigue has not been fully elucidated in the literature. It was found several pathophysiological mechanisms that explain the occurrence of it. Some of them are the overactive immune system, increased body temperature, infections, insomnia, the sleep breathing disorders, depression and malnutrition. The evaluation of fatigue in clinical practice and research is performed by using rating scales. The nurse can play an important role in educating members of each family to understand and manage fatigue appropriately. The patient should be educated to maintain the energy and understand that it is necessary to prioritize in order to ensure better allocation of energy reserves available. The treatment of fatigue depends on the etiology and nurses' interventions is oriented to managing the primary cause.

Conclusions: The contribution of nurses to relieve fatigue is particularly important because fatigue is the main symptom of the disease. So, the nurses' specialty in the treatment of multiple sclerosis and the symptoms of the disease is essential.

Key words: fatigue, multiple sclerosis, nurse

Citation

M. Lavdaniti, K. Andriotaki, K. Moustaka. *Fatigue in multiple sclerosis patients. Scientific Chronicles* 2014;19(2): 144-151.

Υπέρταση και Ατμοσφαιρική Ρύπανση

Μελαχρινή Σκλάβου¹, Χρήστος Κλεισιάρης², Ιωάννα Παπαθανασίου³

¹ Νοσηλεύτρια ΤΕ, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ² Νοσηλευτής ΤΕ, Καθηγητής Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Κρήτης, ³ Νοσηλεύτρια ΠΕ, Καθηγήτρια Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και νόσου είναι γνωστή εδώ και περισσότερο από μισό αιώνα, με τις πρώτες σχετικές επιστημονικές δημοσιεύσεις να εμφανίζονται στη δεκαετία του 1950. Η επιστημονική έρευνα δείχνει ότι οι ρύποι, ειδικά οι σωματιδιακοί με διάμετρο μικρότερη των 10 μm είναι πολύ επιβλαβείς για τη δημόσια υγεία.

Σκοπός: Να παρουσιαστούν τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την υπέρταση που οφείλεται στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας: Αναζητήθηκαν ερευνητικές μελέτες στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus με τις λέξεις κλειδιά «blood pressure», «hypertension», «air pollution», «cardiovascular disease». Τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν δημοσίευση στην ελληνική και αγγλική γλώσσα μετά το έτος 2000. Για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα από το 2008 και μετά.

Συμπεράσματα: Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και υπέρτασης. Η έκθεση σε ρυπαντές που σχετίζονται με την αυξημένη κυκλοφορία των οχημάτων στις μεγαλουπόλεις καθώς και με την καύση ακατάλληλων υλικών, αυξάνει τον κίνδυνο για υπέρταση, περίπου κατά 1.5 φορές για κάθε αύξηση κατά 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ των ατμοσφαιρικών σωματιδίων με διάμετρο μικρότερη των 2,5 μm ή των οξειδίων του αζώτου κατά 12.4ppb. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του ενδοθηλίου που προκαλείται από τα μικροσκοπικά και υπερμικροσκοπικά ατμοσφαιρικά σωματίδια ευθύνεται για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μέσα από μια σειρά περιπλοκών παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Λέξεις Ευρετηρίου: υπέρταση, ατμοσφαιρική ρύπανση, καρδιαγγειακή νόσος

Παραπομπή

Μ. Σκλάβου, Χ. Κλεισιάρης, Ι. Παπαθανασίου. Υπέρταση και Ατμοσφαιρική Ρύπανση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2): 152-159.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και νόσου είναι γνωστή εδώ και περισσότερο από μισό αιώνα, με τις πρώτες σχετικές επιστημονικές δημοσιεύσεις να εμφανίζονται στη δεκαετία του 1950. Ως ατμοσφαιρική ρύπανση

χαρακτηρίζεται η παρουσία στην ατμόσφαιρα ρύπων σε ποσότητα, συγκέντρωση ή διάρκεια τέτοια ώστε να είναι δυνατόν να προκληθούν αρνητικές συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία, στους ζωντανούς οργανισμούς και στα οικοσυστήματα. Όταν οι ρύποι

αποδεδειγμένα στον αέρα, αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον με περίπλοκους τρόπους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία, την υγρασία και άλλες περιβαλλοντικές παραμέτρους [1,2].

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι είναι αέριοι (όπως το όζον, το διοξείδιο του αζώτου, το διοξείδιο του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα) και σωματιδιακοί (Ατμοσφαιρικά Σωματίδια, ΑΣ). Η επιστημονική έρευνα δείχνει ότι οι ρύποι, ειδικά οι σωματιδιακοί με διάμετρο μικρότερη των 10μm είναι πολύ επιβλαβείς για τη δημόσια υγεία. Αν και η συνολική τους μάζα είναι μικρή, αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού αριθμού των σωματιδίων. Ενώ παραδοσιακά μετρούνταν σωματίδια μαύρου χρώματος με διάμετρο <4μm, από το 1999 θεσμοθετήθηκε από την ΕΕ η μέτρηση των ΑΣ10, σωματιδίων με αεροδυναμική διάμετρο <10μm, ενώ το 2008 προστέθηκε και η μέτρηση των μικροσκοπικών ΑΣ2,5 (με διάμετρο μικρότερη των 2,5μm). Επειδή τα μικρότερα σωματίδια (τα μικροσκοπικά ΑΣ2,5 ή τα υπερμικροσκοπικά ΑΣ0,1) εισχωρούν πιο βαθιά στους πνεύμονες, θεωρούνται και τα πιο επικίνδυνα για την υγεία [3]. Το Ευρωπαϊκό πολυκεντρικό πρόγραμμα APHEA (Air Pollution and Health: a European Approach), έδειξε ότι σημειώνεται 0.6% αύξηση στην ημερήσια ολική θνησιμότητα, όταν τα ΑΣ10 είναι αυξημένα κατά 10μg/m³, μια επίδραση αφορά στην ίδια ημέρα της αυξημένης ρύπανσης, αλλά και στην επομένη [4]. Αναφορικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, η μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, που αφορούσε σε 500.000 ενήλικους σε 151 πόλεις έδειξε ότι για κάθε αύξηση των σωματιδίων ΑΣ2,5 κατά 10μg/m³ παρατηρούνταν αύξηση κατά 4%, 6%, και 8% της ολικής θνησιμότητας, της θνησιμότητας

από καρδιαγγειακά και της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα αντίστοιχα [5]. Παρόλο που έχουν προταθεί κάποια ανώτατα όρια για τους ατμοσφαιρικούς ρυπαντές, η σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας είναι ότι όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης σε μια πόλη, τόσο καλύτερη είναι η υγεία του αναπνευστικού (τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα), αλλά και του καρδιαγγειακού συστήματος, που πρακτικά σημαίνει ότι ανώτατα όρια ασφαλείας δεν υπάρχουν [1].

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης ατμοσφαιρικής ρύπανσης και υπέρτασης, όπως αυτή προκύπτει μέσα από επιδημιολογικές και πειραματικές έρευνες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναζητήθηκαν ερευνητικές μελέτες στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus με τις λέξεις κλειδιά «blood pressure», «hypertension», «air pollution», «cardiovascular Disease». Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν δημοσίευση στην ελληνική και αγγλική γλώσσα μετά το έτος 2000, προκειμένου για ιστορική αναδρομή στην τελευταία δεκαετία καθώς και τη δυνατότητα πρόσβασης σε περιλήψεις και στο πλήρες κείμενο του άρθρου. Για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα από το 2008 και μετά. Οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν από το 2000 αποκλείστηκαν επειδή οι νεότερες οδηγίες για τους ατμοσφαιρικούς ρύπους ενσωματώθηκαν στη βιβλιογραφία από το 2000 και μετά και οι γνώσεις για τους σχετικούς κινδύνους ήταν λιγότερες σε σύγκριση με σήμερα.

ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αρρυθμιών, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και ΑΕΕ, τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιείς. Το Ευρωπαϊκό πολυκεντρικό πρόγραμμα APHEA (Air Pollution and Health: a European Approach), έδειξε ότι σημειώνεται 1.5% αύξηση στην ημερήσια καρδιαγγειακή θνησιμότητα, όταν τα ΑΣ10 είναι αυξημένα κατά 20μg/m³, μια επίδραση αφορά στην ίδια ημέρα της αυξημένης ρύπανσης, αλλά και στην επομένη [4].

Σε μελέτη που συνέκρινε τον επιπολασμό των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος σε βιομηχανική περιοχή της Ιταλίας σε σχέση με αγροτική περιοχή της ίδιας χώρας βρέθηκε ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση επιδρά αρνητικά στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος και οδηγεί σε αύξηση των επεισοδίων στηθάγχης, καθώς και σε αύξηση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των καρδιακών αρρυθμιών [6]. Σε άλλη μελέτη σε αστική περιοχή της Ινδίας βρέθηκε υπερδιπλάσιος επιπολασμός της υπέρτασης (33% έναντι 14.5%) σε σχέση με αγροτική περιοχή της ίδιας χώρας [7]. Επίσης, σε μελέτη στη Βραζιλία βρέθηκε ότι αύξηση των ΑΣ10 κατά 33μg/m³ και του όζοντος κατά 49 μg/m³ συνοδεύτηκε από αύξηση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 1.06 έως και 2.53 mmHg. Η αύξηση των ΑΣ10 συνοδεύτηκε από πρώιμες επιδράσεις (εντός λίγων ωρών), κυρίως στη συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ του όζοντος από αψώτερες σωρευτικές επιπτώσεις [8].

ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση δεν είναι μόνο ένας από τους πιο σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως, αλλά συνεισφέρει τα μέγιστα στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας και στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Υπολογίζεται ότι το ήμισυ των ασθενών που έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή και τα 2/3 εκείνων που έχουν υποστεί ΑΕΕ για πρώτη φορά έχουν συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη των 140mmHg και διαστολική πίεση μεγαλύτερη από 90 mmHg [9].

Επιδημιολογικά δεδομένα

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και υπέρτασης. Οι Ibaldo-Multi διεξήγαγαν μια μελέτη χρησιμοποιώντας ένα τυχαίο δείγμα πληθυσμού, προκειμένου να διερευνήσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην ατμοσφαιρική ρύπανση και την αρτηριακή πίεση. Βρήκαν ότι μια αύξηση κατά 80 mmHg στο SO₂ συνοδευόταν από μια αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 0,074 mmHg (95% CI: 0,08 -1,40) [10]. Οι Guo et al, βρήκανε ότι στο Πεκίνο ότι μια αύξηση κατά 10μg/m³ στο επίπεδο των SO₂ και NO₂ συνοδεύτηκε από μια αύξηση 3,7% (95% CI: 0,4 -7,1%) και 10,1% (95% CI: 3,8% -16,8) στις επισκέψεις στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών με αιτία προσέλευσης την υπέρταση. Τα επίπεδα και των δύο ρυπαντών ήταν ιδιαίτερα αυξημένα το χειμώνα, πιθανόν λόγω της αυξημένης χρησιμοποίησης του πετρελαίου θέρμανσης, ενώ πιθανολογείται ότι επιδεινώνουν περαιτέρω την επίπτωση των ΑΣ2,5 στην αρτηριακή πίεση [11]. Η έκθεση ειδικά σε ρυπαντές που σχετίζονται με την αυξημένη

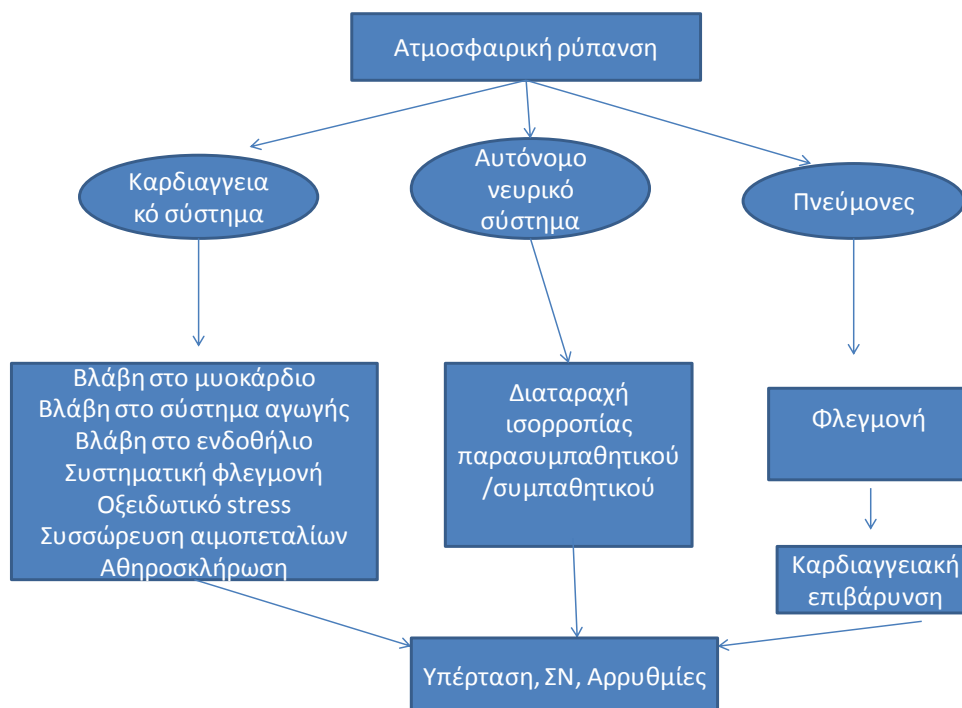
κυκλοφορία των οχημάτων στις μεγαλουπόλεις (μικροσκοπικά ΑΣ2.5 και οξειδία του αζώτου) αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΔτ.2 και υπέρταση, περίπου κατά 1.5 φορές για κάθε αύξηση κατά 10μg/m³ των ΑΣ2.5 ή των οξειδίων του αζώτου κατά 12.4ppb [12].

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι ρυπαντές της ατμόσφαιρας μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακή νοσηρότητα μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου διαταραχή της ισορροπίας συμπαθητικού/ παρασυμπαθητικού, βλάβη των πνευμόνων και γενικευμένη φλεγμονή που επιβαρύνει συνολικά το καρδιαγγειακό σύστημα. Σωματιδιακοί και μη ρύποι φαίνεται πως επηρεάζουν την λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι πρόωμη ένδειξη αθηρογόνου διεργασίας και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τόσο οι υγιείς όσο και εκείνοι με προϋπάρχουσα νόσο του κυκλοφορικού συστήματος μπορεί να παρουσιάσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ακόμα και όταν εκτίθενται σε χαμηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής πίεσης. Τα ΑΣ2,5 μπορούν να προκαλέσουν βλάβη του ενδοθηλίου αλλά και να πυροδοτήσουν αγγειοσυσπαστικά φαινόμενα σε υγιείς ενήλικες. Το αγγειακό οξειδωτικό στρες ή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και η συνοδός αθηροσκλήρωση οδηγούν σε υπέρταση αθηρωμάτωση και αποφρακτικά και εμβολικά φαινόμενα στα αγγεία. Τα υπερμικροσκοπικά σωματίδια μάλιστα φαίνεται πως είναι περισσότερο προαθηρογόνα από τα ΑΣ2,5 και αυτό γιατί είναι περισσότερα σε αριθμό περιέχουν συστατικά που πυροδοτούν τις αντιδράσεις

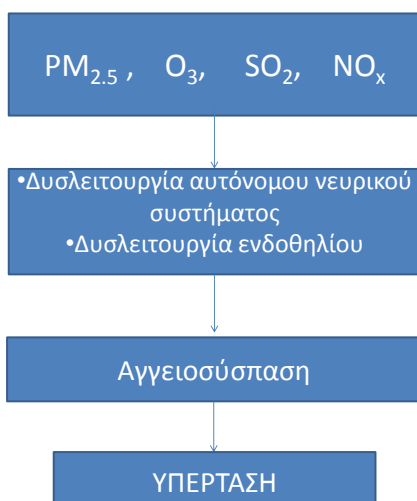
ελευθέρων ριζών, έχουν μεγαλύτερο λόγο επιφάνειας προς μάζα και σε συνδυασμό με τον μεγάλο αριθμό τους εμφανίζουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και κατακρατούνται περισσότερο στους πνεύμονες. Στην πραγματικότητα τα σωματίδια συνιστούν ένα νέο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και υπέρταση. Σε κυτταρικό επίπεδο οι μηχανισμοί δράσεις των σωματιδίων περιλαμβάνουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών την απελευθέρωση κυτοκινών το οξειδωτικό στρες και την συστηματική φλεγμονή, καθώς και τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και διαταραχή του ηπκτικού μηχανισμού. Η υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι στο αναπνευστικό δέντρο αφθονούν υποδοχείς και νευρικές απολήξεις, που μετά από έκθεση σε ΑΣ2,5 προκαλούν αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας σε κεντρικό επίπεδο. Οι δράσεις αυτές μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και χωρίς σημαντική συμμετοχή των πνευμόνων (Σχήματα 1 και 2) [3,13]. Οι έρευνες που έχουν εξετάσει τους δυνητικούς βιολογικούς μηχανισμούς που ερμηνεύουν τις επιδράσεις των SO₂ και NO₂ στο καρδιαγγειακό σύστημα δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις του SO₂ στο αίμα ακολουθούν εκείνες τις ατμόσφαιρες και αναστέλλουν τη δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης όπως έδειξαν μελέτες σε πειραματόζωα. Αναφορικά με το NO₂ έχει βρεθεί ότι η αύξησή του συνοδεύεται από αύξηση του ινωδογόνου και από κοιλιακές αρρυθμίες [11].

Η βραχυχρόνια πειραματική έκθεση σε μικροσκοπικά σωματίδια και σε όζον σε συγκεντρώσεις που συνήθως εμφανίζονται σε αστικά περιβάλλοντα (150μg/m³ και 120ppb αντίστοιχα) έχει βρεθεί ότι προκαλεί οξεία



Σχήμα 1. Οι επιδράσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο καρδιαγγειακό σύστημα (από Araujo και Nel, 2009, τροποποιημένο).

αγγειοσύσπαση στις ανθρώπινες αρτηρίες [14]. Μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι 10 εβδομάδων έκθεση σε συμπύκνωμα ΑΣ2,5



ενισχύει την υπέρταση ως απάντηση στην αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ) και μεταβάλλει την ευαισθησία αγγειο-σύσπασης /αγγειο-διαστολής. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα NAD(P) οξειδάσης και ενεργού οξυγόνου, παραγόμενου από την συνθάση του NO. Ωστόσο, η απλή έκθεση σε σωματίδια ΑΣ2,5 δεν μετέβαλλε την ΑΠ, παρά μόνο μετά από έγχυση ΑΙΙ, οι ερευνητές διατύπωσαν την υπόθεση ότι τα ΑΣ2,5 έχουν αυτά καθαυτά περιορισμένες επιπτώσεις, αλλά μπορούν αν δράσουν συνεργικά με άλλους παράγοντες κινδύνου, καθώς φαίνεται ότι ευαισθητοποιούν το αγγειακό σύστημα [15].

Σχήμα 2. Σωματιδιακοί/αέριοι ρυπαντές και μηχανισμοί της υπέρτασης (μετά από σύνοψη των ευρημάτων των Brook et al., 2009)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δυσλειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος και του ενδοθηλίου που προκαλείται από τα μικροσκοπικά και υπερμικροσκοπικά ατμοσφαιρικά σωματίδια ευθύνεται για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μέσα από μια σειρά περίπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Τα

χαρακτηριστικά των σωματιδίων, οι περιβαλλοντικές συνθήκες και άλλοι παράγοντες κινδύνου που δρουν συνεργικά παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εκδήλωση της υπέρτασης. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν τη μεγάλη σημασία που έχει η ανάληψη νομοθετικών πρωτοβουλιών σε παγκόσμιο επίπεδο για τον περιορισμό της ατμοσφαιρικής ρύπανσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Air quality and health, Fact sheet N°313. Updated September 2011.
2. Uzoigwe JC, Prum T, Bresnahan E, Garelnabi M. The Emerging Role of Outdoor and Indoor Air Pollution in Cardiovascular Disease. *N Am J Med Sci* 2013, 5:445-453.
3. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol* 2009, 6:24.
4. Analitis A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E, Nikoloulopoulos AK, Petasakis Y, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Cambra K, Forastiere F, Zmirou D, Vonk JM, Clancy L, Kriz B, Bobvos J, Pekkanen J. Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology* 2006; 17: 230-33.
5. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002, 287:1132-1141.
6. Santangelo A, Albani S, Atteritano M, Cappello A, Malaguarnera M, Pavano S, Primavera G, Testaì M, Tomarchio M, Maugeri D. Prevalence of cardiovascular pathologies in elderly population living in an industrialized area, compared to a control population residing in a rural area *Arch Gerontol Geriatr* 2012, 55:702-705.
7. Midha T, Idris MZ, Saran RK, Srivastav AK, Singh SK. Prevalence and determinants of hypertension in the urban and rural population of a north Indian district. *East Afr J Public Health* 2009, 6:268-273.
8. Sérgio Chiarelli P, Amador Pereira LA, Nascimento Saldiva PH, Ferreira Filho C, Bueno Garcia ML, Ferreira Braga AL, Conceição Martins L. The association between air pollution and blood pressure in traffic controllers in Santo André, São Paulo, Brazil. *Environ Res* 2011, 111:650-655.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006, 367:1747-1757.

10. Ibaldo-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health* 2001, 91:571-577.
11. Guo Y, Tong S, Li S, Barnett AG, Yu W, Zhang Y, et al. Gaseous air pollution and emergency hospital visits for hypertension in Beijing, China: a time-stratified case-crossover study. *Environ Health* 2010,9:57.
12. Coogan PF, White LF, Jerrett M, Brook RD, Su JG, Seto E, Burnett R, Palmer JR, Rosenberg L. Air pollution and incidence of hypertension and diabetes mellitus in black women living in Los Angeles. *Circulation* 2012, 125:767-72.
13. Brook RD, Urch B, Dvornch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, Morishita M, Marsik FJ, Kamal AS, Kaciroti N, Harkema J, Corey P, Silverman F, Gold DR, Wellenius G, Mittleman MA, Rajagopalan S, Brook JR. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension* 2009, 54:659-667.
14. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation*. 2002, 105:1534-1536.
15. Sun Q, Yue P, Ying Z, Cardounel AJ, Brook RD, Devlin R, Hwang JS, Zweier JL, Chen LC, Rajagopalan S. Air pollution exposure potentiates hypertension through reactive oxygen species-mediated activation of Rho/ROCK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:1760-1766.

Hypertension and Air Pollution

Melachrini Sklavou¹, Christos Kleisiaris², Ioanna Papathanasiou³

¹ Registered Nurse, General Hospital of Larissa, ² Clinical Professor of Nursing, Nursing Department, Technological Educational Institute of Crete, Greece, ³ Clinical Professor of Nursing, Nursing Department, Technological Educational Institute of Thessaly, Greece

ABSTRACT

Introduction: The relationship between air pollution and disease has been known for more than half a century, with the first relevant scientific publications appearing in the 1950s. Scientific research shows that pollutants, especially those with a diameter less than 10 μm are very harmful to public health.

Aim: To present recent bibliographic data on hypertension due to air pollution.

Literature Review: Searched research studies in electronic databases Pubmed and Scopus with the keywords «blood pressure», «hypertension», «air pollution», «cardiovascular disease». Entry criteria included publication in Greek and English language after 2000. For the pathophysiological mechanisms of the search was limited to articles from 2008 onwards.

Conclusions: There is sufficient evidence to substantiate the relation of air pollution and hypertension. Exposure to contaminants associated with increased vehicular traffic in cities and with the burning of inappropriate materials, increases the risk for hypertension, approximately 1.5 times for each increment of 10mg/m³ of atmospheric particles with diameters less than 2.5 microns or for increment of 12.4ppb of nitrogen oxides. The dysfunction of autonomic nervous system and the endothelium caused by microscopic and ultramicroscopic atmospheric particles is responsible for the increase in blood pressure, through a complicated series of pathophysiological mechanisms.

Keywords: hypertension, air pollution, cardiovascular disease

Citation

M. Sklavou, C. Kleisiaris, I. Papathanasiou. *Hypertension and Air Pollution. Scientific Chronicles* 2014;19(2): 152-159.

Συγγραφέας επικοινωνίας

Ιωάννα Παπαθανασίου, E-mail addresses: iopapathanasiou@yahoo.gr, papathan@teilar.gr

Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη στον προδιαβήτη

Α. Αγγελίδη^{1,2}, Α. Καζιάνη², Θ. Σεργεντάνης³, Σ. Ματσάγγος⁴, Ι. Πρωτοψάλτης¹, Ν. Κανέλλιας², Χ. Σαγιά², Γ. Χριστοφιλίδης², Γ. Κρανιδιώτης², Α. Μελιδώνης^{1,2}

¹ Διαβητολογικό κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ² Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ³ Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα, ⁴ Ν. Υ. Αιμοδοσίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αποτελεί μία συστάδα καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA), κύριος ενδογενής αναστολέας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες. Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) έχουν πρόσφατα προταθεί ως ένας νέος δυνητικός βιολογικός δείκτης της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, συμβάλλουν στη νεοαγγειογένεση, την επανενδοθηλιοποίηση και την επιδιόρθωση του βεβλαμμένου ενδοθηλίου.

Τα EPCs και ADMA θεωρούνται δυνητικοί δείκτες της αθηρωματικής νόσου και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του ΜΣ στα επίπεδα των EPCs και ADMA στον προδιαβήτη.

Υλικό-Μέθοδος: Πενήντα-τρία άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη (μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης) δίχως καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Τα άτομα ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη (15 άτομα) ή μη (38 άτομα) ΜΣ (κατά NCEP/ATPIII). Σε κάθε συμμετέχοντα προσδιορίστηκαν διάφοροι ανθρωπομετρικοί και καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου, τα επίπεδα των EPCs και ADMA. Η ανίχνευση και μέτρηση των EPCs πραγματοποιήθηκε με κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα (CD34-FITC, CD133-PE, VEGF-PE). Η ADMA προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Η στατιστική ανάλυση έγινε με χρήση λογισμικού STATA11.1.

Αποτελέσματα: Κατά τη μονομεταβλητή ανάλυση τα άτομα με ΜΣ συγκριτικά με εκείνα δίχως ΜΣ εμφάνιζαν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα: hs-CRP (6.50±5.86 vs 2.93±3.28 mg/L, p=0.017), ινσουλίνης (29.0±19.5 vs 16.2±2.4 pmol/L, p=0.04), HOMA-IR (7.26±4.64 vs 4.04±0.63, p=0.015), ADMA (0.79±0.16 vs 0.66±0.11 μmol/L, p=0.009) και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου (2.86±2.34 vs 3.71±1.64 ng/mL, p=0.038). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs (p=0.634). Στην πολυμεταβλητή λογαριθμιστική παλινδρόμηση η παρουσία ΜΣ εμφάνιζε ανεξάρτητη συσχέτιση με: ADMA (increment=0.1 μmol/L, OR=6.30, p=0.002) και hs-CRPM (increment=1mg/L, OR=1.78, p=0.017).

Συμπεράσματα: Η παρουσία του ΜΣ στον προδιαβήτη πιθανόν να επάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της συσχέτισης του με τη φλεγμονή και τα αυξημένα επίπεδα ADMA.

Λέξεις ευρετηρίου: προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη, μεταβολικό σύνδρομο, προδιαβήτης.

Παραπομπή

A. Αγγελίδη, Α. Καζιάνη, Θ. Σεργεντάνης, Σ. Ματσάγγος, Ι. Πρωτοφάλης, Ν. Κανέλλιας, Χ. Σαγιά, Γ. Χριστοφιλίδης, Γ. Κρανιδιώτης, Α. Μελιδώνης. Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη στον προδιαβήτη. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2): 160-170.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελείται από μια συστάδα μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου. Βασικές συνιστώσες του συνδρόμου είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, οι διαταραχές γλυκόζης και λιπιδίων και η υπέρταση. Κοινός παρονομαστής των διαταραχών του μεταβολικού συνδρόμου είναι η παρουσία ινσουλινοαντίστασης.

Υπάρχουν διάφορες προτάσεις σχετικά με τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου από μεγάλους οργανισμούς όπως WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), NCEP ATP III (Αμερικάνικη Επιτροπή Ειδικών), IDF (Παγκόσμια Οργάνωση για τον Διαβήτη). Η κλινική ταξινόμηση του μεταβολικού συνδρόμου που έχει προταθεί από την Αμερικάνικη Επιτροπή Ειδικών (αναθεωρημένη μερικώς το 2005) [1] χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον λόγω του εύκολου προσδιορισμού του στην κλινική πράξη.

Ως προδιαβήτης ορίζεται η παθολογική αύξηση των τιμών γλυκόζης στο πλάσμα οι οποίες ωστόσο είναι μικρότερες από τις

οριζόμενες ως διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη. [2] Ο προδιαβήτης χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντίσταση και συχνά σχετίζεται με τη φλεγμονή και την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης που επίσης συνδέονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [3] Η δυσλειτουργία και διαταραχή του ενδοθηλίου αποτελούν πρώιμα σημεία αθηροσκλήρυνσης και δυνητικοί παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [4]

Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) προέρχονται κυρίως από τον μυελό των οστών ενώ ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά στο περιφερικό αίμα το 1997 από τους Asahara και συν. [5] Τα EPCs διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στη νεοαγγείωση, συμμετέχουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, την επανενδοθηλιοποίηση και συμβάλλουν στην αγγειακή ομοιόσταση. [6] Τα μειωμένα επίπεδα των EPCs, ως πιθανός βιολογικός δείκτης, συνδέονται με επιδείνωση της αθηρωματικής νόσου και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. [7,8] Αναφορικά με τον προδιαβήτη έχει διαπιστωθεί η αρνητική του συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs. [9]

Τις τελευταίες δεκαετίες, πλήθος μελετών έχουν επικεντρωθεί στον ρόλο και τη δράση των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs) ως νέου βιολογικού δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι μελέτες μέχρι σήμερα έχουν εξετάσει κυρίως τις συσχετίσεις μεταξύ EPCs και κοινωνικοδημογραφικών, ανθρωπομετρικών και καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, είτε σε άτομα υγιή είτε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και καρδιαγγειακή νόσο. [10,11] Η ηλικία, το φύλο, η σωματική άσκηση, το κάπνισμα, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ινσουλινοαντίσταση, η φλεγμονή, η αρτηριακή πίεση και το γενετικό υπόβαθρο, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα των EPCs.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί τον ισχυρότερο ενδογενή αγγειοδιασταλτικό παράγοντα ο οποίος απελευθερώνεται συνεχώς από το υγιές ενδοθήλιο των αρτηριών. [12] Το NO συμβάλει στη διατήρηση του αγγειακού τόνου, στην εξαρτώμενη από αυτό αγγειοδιαστολή και εν γένει στην αγγειακή ομοιόσταση. Η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) αποτελεί ενδογενή αναστολέα της συνθετάσης του NO. [13,14] Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της ADMA αποτελούν δυναμικό δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [15-19] Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη διερεύνηση της επίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου στα επίπεδα των EPCs, της ADMA καθώς και άλλων παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου σε άτομα με προδιαβήτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο πληθυσμός του δείγματος αποτελείτο από 53 ενήλικες εθελοντές με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η διάγνωση του προδιαβήτη ετέθη μετά την εκτέλεση καμπύλης σακχάρου 75gr γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια του ADA. [20] Τα άτομα ταξινομήθηκαν ανάλογα αν εμφάνιζαν: διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG: impaired fasting glucose) όταν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ήταν μεταξύ 100-125 mg/dL, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT: impaired glucose tolerance) όταν τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση των 75gr γλυκόζης ήταν μεταξύ 140-199 mg/dL, ή και τα δύο. Η καρδιαγγειακή νόσος αποκλείστηκε μετά από έναν πλήρη ιατρικό έλεγχο που περιελάμβανε ΗΚΓ, υπέρηχο καρδιάς, test κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα, και κόπωση με θάλειο 201. Όλοι οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από νεφρική ή αιματολογική πάθηση. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: δευτεροπαθής αρτηριακή υπέρταση, θετικό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερική αγγειακή νόσος, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III και IV), ιστορικό κακοήθειας, ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης τον τελευταίο μήνα, υπερ- ή υποθυρεοειδισμός, αυτοάνοσο νόσημα, κατάχρηση αλκοόλ (>14 ποτά/εβδομάδα για γυναίκες και >21 ποτά/εβδομάδα για άνδρες), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και χρήση αντισυλληπτικών.

Το ατομικό ιατρικό ιστορικό, οι ανθρωπομετρικοί και βιοχημικοί παράμετροι εκτιμήθηκαν για όλους τους συμμετέχοντες. Η περίμετρος μέσης προσδιορίστηκε στη μεσότητα μεταξύ του κατώτερου πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος ισχίων στο ύψος των μείζονων τροχαντήρων. Επιπρόσθετα, δείγματα

αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από όλους τους συμμετέχοντες για τον προσδιορισμό των επιπέδων των EPCs, της ADMA, του λιπιδαιμικού προφίλ, της γλυκόζης, της ινσουλίνης, του C-πεπτιδίου και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP). Η ινσουλινοαντίσταση υπολογίστηκε σύμφωνα με τον δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), όπως έχει περιγραφεί από τους Mathews και συν. [21] Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν αναφορικά με την άσκηση ως σωματικά δραστήριοι όταν ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα (τουλάχιστον 150 min αεροβικής άσκησης την εβδομάδα) ή ως μη ασκούμενοι όταν δεν είχαν καμία φυσική δραστηριότητα. Έντονη φυσική άσκηση δεν αναφέρθηκε από κανένα συμμετέχοντα.

Ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs και της ADMA

Η ανίχνευση των EPCs πραγματοποιήθηκε με κυτταρομετρία ροής, που αποτελεί την gold standard μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού των EPCs χρησιμοποιώντας τα ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα CD34+FITC (Beckman Coulter, Fullerton, CA), CD133-PE (Miltenyi) και anti-VEGFR-2 (R&D Systems). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των BD Trucount tubes™ (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), που περιείχαν γνωστό αριθμό μικροσφαιριδίων που μας επιτρέπουν να μετρήσουμε τον απόλυτο αριθμό των EPCs όπως αυτό περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. [22] Τα CD34+ κύτταρα (βάσει του πρωτοκόλλου κατά ISHAGE) [23] τα οποία εμφάνιζαν έκφραση του CD133 και του VEGFR-2 χαρακτηρίστηκαν ως EPCs και προσδιορίστηκε ο απόλυτος αριθμός τους ως κύτταρα ανά ml.

Το μόριο της ADMA ανιχνεύθηκε και προσδιορίστηκε ποσοτικά στον ορό των ατόμων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ELISA – enzyme immunoassay (competitive ELISA).

Ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου

Για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κατά NCEP ATP III κριτήρια [1]: 1) περίμετρος μέσης: >88cm (γυναίκες) ή >102cm (άνδρες), 2) Τριγλυκερίδια \geq 150mg/dL, 3) HDL <50mg/dL (γυναίκες) ή <40 mg/dL (άνδρες), 4) Αρτηριακή πίεση \geq 130/85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή, 5) Γλυκόζη νηστείας \geq 100mg/dL. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου ετίθετο όταν τα άτομα είχαν θετικά τουλάχιστον 3 από τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Στατιστική ανάλυση

Για τη διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και της συγκέντρωσης των EPCs, της ADMA, καθώς και των λοιπών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση.

Στην πολυπαραγοντική μελέτη συμπεριλήφθησαν οι παράμετροι που αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές στην μονοπαραγοντική ανάλυση, και εντάχθηκαν στο πολυμεταβλητό μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε μικρότερο του 0.05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό STATA 8.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο συνολικά από 53 άτομα, 24 (45.3%) άνδρες και 29 (54.7%) γυναίκες, μέσης ηλικίας 50.6 ± 11.2 έτη. Η πλειοψηφία (56.6%) των προδιαβητικών ατόμων εμφάνιζε μόνο IFG διαταραχή, το 26.4% παρουσίαζε τόσο διαταραχή IFG όσο και IGT, ενώ το 17.0% των ατόμων είχε μόνο IGT διαταραχή. Αναφορικά με την φυσική άσκηση, 23 άτομα (43.4%) ανέφεραν σωματική άσκηση, ενώ 30 άτομα (56.6%) όχι. Το 35.8% του πληθυσμού ήταν καπνιστές (n=19). Οι ανευρεθείσες τιμές HbA1c ήταν μεταξύ 5.5 και 6.3% (μέση τιμή±SD: 5.93 ± 0.21). Ο αριθμός των EPCs κυμαινόταν μεταξύ 0 και 1133 κύτταρα/ml (199 ± 180 κύτταρα/ml). Τα κύρια δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των 53 συμμετεχόντων συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Μονοπαραγοντικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με στόχο να εξετασθεί η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στα επίπεδα των EPCs, της ADMA καθώς και των λοιπών παραμέτρων που μελετήθηκαν στα άτομα με προδιαβήτη. Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε (έχοντας αποκλείσει τις παραμέτρους που αποτελούν συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου) μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, περιμέτρου ισχίων, της καρδιακής συχνότητας, των επιπέδων ινσουλίνης, του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR, της hs-CRP και των επιπέδων της ADMA, ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα επίπεδα του c-πεπτιδίου. Τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών αναλύσεων αναλύονται στον Πίνακα 2.

Από την εφαρμογή πολυμεταβλητής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης στατιστικά

σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση προέκυψε μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των επιπέδων της ADMA (OR 6.30 [95% CI 1.93 – 20.55] $p=0.002$) και της hs-CRP (OR 1.78 [95% CI 1.11 – 2.85] $p=0.017$), ενώ οι λοιπές παράμετροι (c-πεπτιδίο, σωματικό βάρος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος ισχίων, επίπεδα ινσουλίνης, δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR, καρδιακή συχνότητα) έχασαν τη στατιστική τους σημασία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αθηρωμάτωση και την καρδιαγγειακή νόσο. [24] Κοινός παρονομαστής του μεταβολικού συνδρόμου και του προδιαβήτη είναι η ινσουλινοαντίσταση, η οποία στα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδυάζεται με μειωμένη διαθεσιμότητα NO και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η τελευταία συνδέεται με την αθηρωμάτωση εκφραστής της οποίας αποτελεί η καρδιαγγειακή νόσος. [25-27] Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη και συνεπώς υποκείμενη ινσουλινοαντίσταση δίχως έκδηλη υπεργλυκαιμία. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου στα άτομα με προδιαβήτη συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ADMA, του ενδογενούς αναστολέα της συνθετάσης του NO, και αυξημένες τιμές της hs-CRP που αποτελεί δείκτη φλεγμονής. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη που διενεργήθηκε σε άτομα δίχως διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης όπου το μεταβολικό σύνδρομο εμφάνισε συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα ADMA. [28] Συνεπώς, από τα ευρήματα μας φαίνεται πως η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου

Πίνακας 1

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (συνολικός αριθμός συμμετεχόντων n=53).

Κατηγορικές μεταβλητές	Συχνότητα (%)
Υποκατηγορίες προδιαβήτη	
IFG	30 (56.6)
IGT	9 (17.0)
IFG & IGT	14 (26.4)
Άνδρες	24 (45.3)
Γυναίκες	29 (54.7)
Κάπνισμα	
Ναι	19 (35.8)
Όχι	34 (64.2)
Άσκηση	
Ναι	23 (43.4)
Όχι	30 (56.6)
Υπέρταση	
Ναι	
Όχι	
Μεταβολικό Σύνδρομο (NCEP/ATPIII)	
Ναι	15 (28)
Όχι	38 (72)
Στατίνες	
Ναι	12 (22.6)
Όχι	41 (77.4)
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη	
Ναι	21 (42.0)
Όχι	29 (58.0)
Συνεχείς μεταβλητές	Mean±SD
Ηλικία (έτη)	50.6 ±11.2
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	33.6 ±7.0
Περίμετρος μέσης (cm)	110.4 ±18.0
Περίμετρος Ισχίων (cm)	118.9 ±14.0
Κάπνισμα (packyears)	20.1 ±39.8
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	103.8 ±11.3
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	77 ±11
Ινσουλίνη (μU/ml)	25.4 ±17.5
Homa-IR	6.3 ±4.2
EPCs (κότταρα/ml)	199 ±180
hs-CRP (mg/L)	5.4 ±5.4
ADMA (μmol/L)	0.76 ±0.16
Χοληστερόλη(mg/dL)	191.0 ±29.8
HDL (mg/dL)	42.6 ±10.6
LDL (mg/dL)	125.2 ±28.3
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	120.9 ±38.6

HOMA-IR: δείκτης ινσουλινοαντίστασης

EPCs: προγονικά ενδοθηλιακά κότταρα

hs-CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας

ADMA: ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη

επιδρά στα επίπεδα της ADMA σε άτομα με προδιαβήτη.

Η ADMA έχει προταθεί ως μια σημαντική συνιστώσα με δυνητικά προγνωστικό χαρακτήρα σχετιζόμενη με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακής νόσου. [29] Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν καταδείξει τη θετική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της ADMA με καρδιαγγειακά συμβάματα. [30-32]

Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου στα άτομα της μελέτης μας σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Προγενέστερες μελέτες έχουν καταδείξει θετική συσχέτιση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και επιπέδων hs-CRP. [33-35]

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει μια συσχέτιση μεταξύ hs-CRP και καρδιαγγειακής νόσου [36-38] ενώ επιπρόσθετα, έχει προταθεί πως η εκτίμηση των επιπέδων της hs-CRP μπορεί να συμβάλλει στην εκτίμηση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [39,40]

Συνεπώς, από τα ευρήματα της μελέτης μας φαίνεται πως η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ADMA και της hs-CRP ανεξάρτητα της υποκείμενης ινσουλινοαντίστασης στα άτομα με προδιαβήτη. Η παρουσία του ΜΣ στον προδιαβήτη πιθανόν να επάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της συσχέτισης του με τη φλεγμονή και τα αυξημένα επίπεδα της ADMA.

Πίνακας 2

Αποτελέσματα μονομεταβλητής ανάλυσης.

	Χωρίς ΜΣ (mean±SD)	Με ΜΣ (mean±SD)	P
Σωματικό Βάρος (kg)	79.6±12.9	102±25.1	0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28.1±4.6	35.8±6.6	0.0005
Περίμετρος ισχίων(cm)	104.5±4.3	123.4±12.9	<0.001
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	70.5±11.7	78.9±10.4	0.017
Ινσουλίνη	16.2±2.4	29.0±19.5	0.05
C-πεπτιδίο (ng/mL)	3.71±1.64	2.86±2.34	0.038
HOMA-IR	4.04±0.63	7.26±4.64	0.015
hs-CRP(mg/L)	2.93±3.28	6.50±5.86	0.017
EPCs	190±87	202±207	0.634
ADMA (μmol/L)	0.66±0.11	0.79±0.16	0.009

*ΜΣ: Μεταβολικό Σύνδρομο (κατά NCEP/ATPIII)**HOMA-IR: δείκτης ινσουλिनoαντίστασης**hs-CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας**EPCs: προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα**ADMA: ασύμμετρη διμευλαργινίνη***ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-3167.
3. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33:442-449.
4. Davignon J and Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl.1):III27-III32.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Αναφορικά με τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, μπορεί να περιορίσει τη στατιστική του δύναμη, και τη διατύπωση μιας αιτιολογικής ή παθοφυσιολογικής υπόθεσης. Επιπλέον, μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού φαίνεται να απαιτείται προκειμένου να τεκμηριωθεί οποιαδήποτε ετερογένεια και διαφορά μεταξύ των υποομάδων των ατόμων με προδιαβήτη.

Η ύπαρξη ομάδας ελέγχου “controls” δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφ’ όσον η μελέτη μας επικεντρώθηκε σε ένα συγκεκριμένο υποπληθυσμό (προδιαβήτη), ωστόσο η απουσία ομάδας ελέγχου αποτελεί έναν εν δυνάμει περιορισμό αυτής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα hs-CRP και ADMA σε άτομα με προδιαβήτη. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να αποτελεί έναν πιθανό συνδετικό κρίκο μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας/αγγειακής ομοιόστασης και καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με προδιαβήτη.

5. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964–967.
6. Urbich C and Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004;95:343–353.
7. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111:2981–2987.
8. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999–1007.
9. Fadini GP, Pucci L, Vanacore R et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia*. 2007;50:2156–2163.
10. Fadini G, Agostini C, Sartore S and Avogaro A. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;194:46–54.
11. Shantsila E, Watson T and Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:741–752.
12. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res*. 1989;23:1053-1057.
13. Calver A, Collier J, Leone A, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens*. 1993;7:193-194.
14. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-575.
15. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med*. 2005;10:S11-S17
16. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:20-32.
17. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*. 2006;37:2024-2029.
18. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2010;210:226-231.
19. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med*. 2005;10:S19-S25.
20. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30:753-759.

21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
22. Thomas HE, Avery PJ, Ahmed JM, et al. Local vessel injury following percutaneous coronary intervention does not promote early mobilization of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95:555-558.
23. Sutherland DR, Nayyar R, Acton E, et al. Comparison of two single-platform ISHAGE-based CD34 enumeration protocols on BD FACSCalibur and FACSCanto flow cytometers. *Cytotherapy*. 2009;11:595-605.
24. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2004;109:42-46.
25. Duncan ER1, Crossey PA, Walker S, et al. Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function in vivo. *Diabetes*. 2008;57:3307-3314.
26. Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Kosiol S, Nickenig G. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:112-116.
27. Asai K, Kudej RK, Shen YT, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1493-1499.
28. Palomo I, Contreras A, Alarcón LM, Leiva E, Guzmán L, Mujica V, Icaza G, Díaz N, González DR, Moore-Carrasco R. Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Nitric Oxide*. 2011;24:224-228.
29. Boger R.H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Res*. 2003;59:824-833.
30. Maas R, Schulze F, Baumert J, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin. Chem*. 2007;53:693-701.
31. Valkonen V.P, Paiva H, Salonen J.T, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine, *Lancet*. 2001;358:2127-2128.
32. Leong T, Zylberstein D, Graham I, et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal, nonfatal myocardial infarction, stroke in women 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2008;28:961-967.

33. Voils SA, Cooper-DeHoff RM. Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-10. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8:88-90.
34. da Cruz LL, Cardoso LD, Pala D, et al. Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutr Hosp*. 2013;28:1580-1586.
35. DeBoer MD, Gurka MJ, Sumner AE. Diagnosis of the metabolic syndrome is associated with disproportionately high levels of high-sensitivity C-reactive protein in non-Hispanic black adolescents: an analysis of NHANES 1999-2008. *Diabetes Care*. 2011;34:734-740.
36. Ridker P.M, Cushman M, Stampfer M.J, Tracy R.P, Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.
37. Rost N.S, Wolf P.A, Kase C.S, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-2579.
38. Ridker P.M, Buring J.E, Shih J, Matias M, Hennekens C.H. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-733.
39. Goldstein L.B, Bushnell C.D, Adams R.J, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.
40. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701.

Association of metabolic syndrome with endothelial progenitor cell levels and asymmetric dimethylarginine in prediabetes

A. Angelidi ^{1,2}, A. Kaziani ², T. Sergentanis ³, S. Matsagos ⁴, I. Protopsaltis ¹, N. Kanellias ², C. Sagia ², G. Christofilidis ², G. Kranidiotis ², Melidonis ^{1,2}

¹ Diabetes Center, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, ² First Department of Internal Medicine, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, ³ Department of Epidemiology and Biostatistics, Athens University Medical School, Athens, Greece, ⁴ Blood Bank Service, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome is a cluster of cardiometabolic risk factors associated with endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is associated with reduced nitric oxide (NO) production. ADMA has evolved as a possible novel marker of endothelial dysfunction and atherosclerosis in humans. Endothelial progenitor cells (EPCs) have recently been considered as a potential novel biomarker of vascular integrity, atherosclerosis and cardiovascular risk.

Aim: The purpose of the study was to investigate the association between metabolic syndrome with ADMA and EPC levels in individuals with prediabetes.

Materials - Methods: Fifty-three subjects with newly diagnosed prediabetes free from overt cardiovascular or renal disease were enrolled. Flow cytometry was used to quantify EPCs (CD34+VEGFR-2+CD133+). Traditional risk factors, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and anthropometric parameters were recorded.

Results: At the univariate analysis, metabolic syndrome was significantly and positively associated with hs-CRP (6.50±5.86 vs 2.93±3.28 mg/L, p=0.017), insulin (29.0±19.5 vs 16.2±2.4 pmol/L, p=0.04), HOMA-IR (7.26±4.64 vs 4.04±0.63, p=0.015), ADMA (0.79±0.16 vs 0.66±0.11 μmol/L, p=0.009) while a negative association was observed between metabolic syndrome and C-peptide levels (2.86±2.34 vs 3.71±1.64 ng/mL, p=0.038). No statistical difference was documented between metabolic syndrome and EPCs (p=0.634).

However, at the multivariate ordinal logistic regression analysis, only ADMA (increment=0.1μmol/L, OR=6.30,p=0.002) and hs-CRPM (increment=1mg/L, OR=1.78,p=0.017) retained their statistical significance.

Conclusions: The presence of MS in prediabetes probably induces endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk through its association with inflammation and the increased levels of ADMA.

Keywords: endothelial progenitor cells, asymmetric dimethylarginine, metabolic syndrome, prediabetes

Citation

A. Angelidi, A. Kaziani, T. Sergentanis, S. Matsagos, I. Protopsaltis, N. Kanellias, C. Sagia, G. Christofilidis, G. Kranidiotis, Melidonis. Association of metabolic syndrome with endothelial progenitor cell levels and asymmetric dimethylarginine in prediabetes. *Scientific Chronicles* 2014;19(2): 160-170.

Περιγραφή Των Κυκλικών Πλαισίων Τύπου Pizarou

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συσκευή κυκλικού πλαισίου τύπου Pizarou εφευρέθηκε το 1952 από τον ομώνυμο Ρώσο ιατρό. Οι αρχές της εξωτερικής οστεοσύνθεσης τύπου Pizarou είναι πολύ διαφορετικές από αυτές των υπολοίπων, που στοχεύουν στην ανατομική ανάταξη και εσωτερική άκαμπτη στερέωση των κατεαγόντων οστικών τεμαχίων. Κι αυτό γιατί αυτή βασίζεται στην εμβιομηχανική αρχή της αξονικής συμπίεστικής φόρτισης και μικροκίνησης στην ζώνη οστεογένεσης, διεγείροντας την οστική γεφύρωση του κατάγματος. Έμελε λοιπόν η μέθοδος αυτή να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη για ιατρικά περιστατικά, όταν άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει.

Επιχειρείται μία λεπτομερής περιγραφή των κυκλικών πλαισίων τύπου Pizarou, του τρόπου συναρμολόγησής της, των ενδείξεων χρήσης της, των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων αυτής από την κλινική μας πράξη και εμπειρία.

Λέξεις ευρετηρίου: Περιγραφή των κυκλικών πλαισίων τύπου Pizarou

Παραπομπή

Β. Κεχαγιάς, Θ. Γρίβας. Περιγραφή Των Κυκλικών Πλαισίων Τύπου Pizarou. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 171-179.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

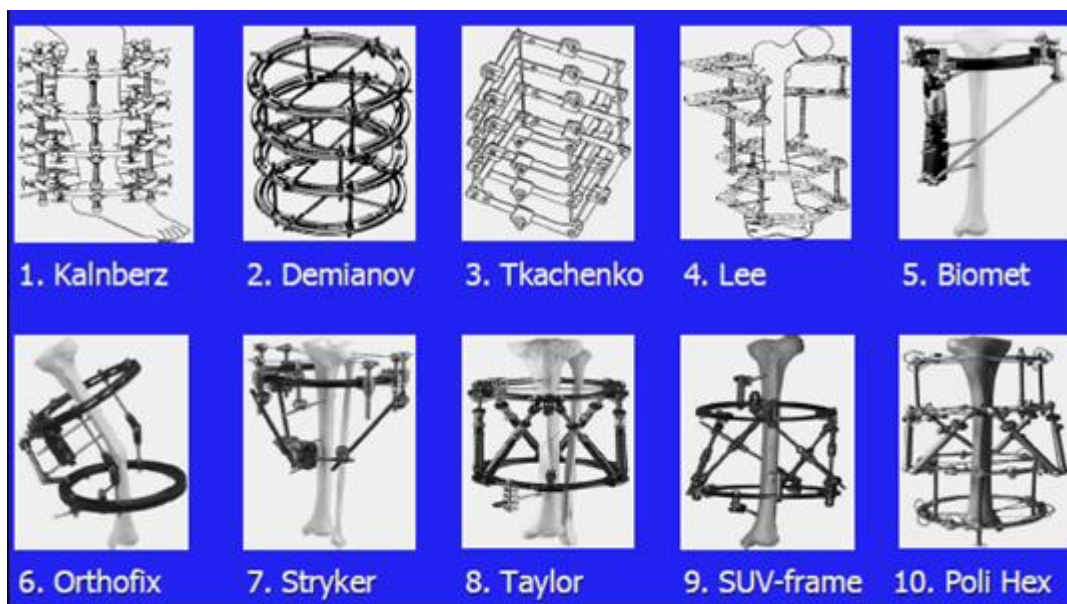
Η εξωτερική οστεοσύνθεση αποτελεί σύγχρονη ορθοπαιδική τεχνική, για την αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καταγμάτων και παθολογικών καταστάσεων των οστών και των αρθρώσεων. Η εφαρμογή της εξωτερικής οστεοσύνθεσης στηρίζεται στις αρχές της βιολογικής οστεοσύνθεσης οι οποίες είναι: 1) η επαρκώς σταθερή οστεοσύνθεση, 2) η διατήρηση της ακεραιότητας των μαλακών μορίων της περιοχής για την απρόσκοπτη αγγειακή παροχή στην εστία του κατάγματος και 3) η γρήγορη μετεγχειρητικά φόρτιση του άκρου. Σύμφωνα με αυτήν τα οστά προσαρμόζονται σε μία εξωτερική συσκευή, που σταθεροποιεί το τραυματισμένο άκρο. Επιτρέπονται χειρισμοί των τμημάτων του

άκρου, ώστε να επιτευχθεί αποκατάσταση του μήκους και του άξονα αυτού. Μάλιστα αυτό επιτυγχάνεται με κλειστή ανάταξη και ελάχιστη παρέμβαση στα μαλακά μόρια στην περιοχή της εστίας του κατάγματος. Αποφεύγοντας την τοποθέτηση των κλασικών υλικών εσωτερικής οστεοσύνθεσης (μεταλλικής πλάκας συμπίεσης, κοχλιών, μεταλλικών συρμάτων) σε άμεση συμπίεστική επαφή με το οστό στην περιοχή της εστίας του κατάγματος, τελικά δεν διαταράσσεται ιατρογενώς η ενδοστική αγγειακή παροχή πέραν της αρχικής κάκωσης.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι συσκευών εξωτερικής οστεοσύνθεσης όπως οι μονόπλευρες, αμφίπλευρες, οι ημικυκλικές, οι κυκλικές και τα υβρίδια. Κυκλικά συστήματα

εξωτερικής οστεοσύνθεσης είναι τα τύπου: 1) Kalnberz, 2) Demianov, 3) Tkachenko, 4) Lee, 5) Biomet, 6) OrthoFix, 7) Stryker, 8) Taylor

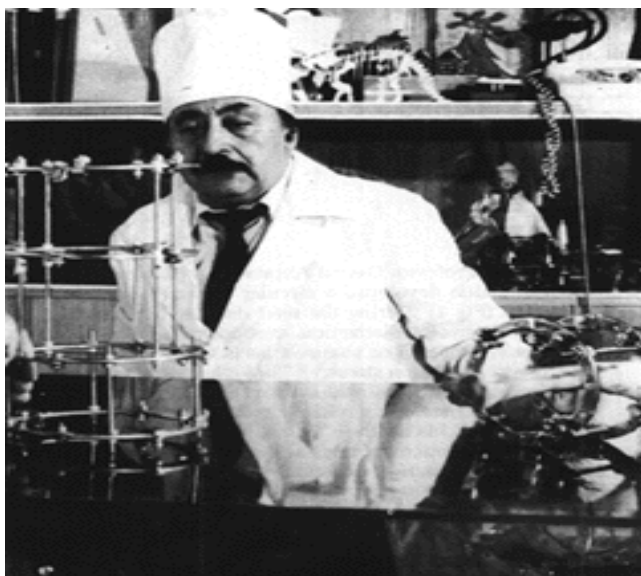
spatial frame, 9) SUV-frame και 10) Poli Hex [1] (Εικ. 1).



Εικόνα 1. Κυκλικά συστήματα εξωτερικής οστεοσύνθεσης διαφόρων τύπων

Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην συσκευή Ilizarov, που αποτελεί αξιόπιστη τεχνική εξωτερικής οστεοσύνθεσης κυκλικού πλαισίου.

Ο Gavriil Abramovich Ilizarov (15/06/1921-24/07/1992) ήταν Ρώσος ιατρός (Εικ. 2).



Εικόνα 2. Gavriil Abramovich Ilizarov

Έγινε γνωστός για την εφεύρεσή του, την συσκευή Ilizarov, που χρησιμοποιείται για την επιμήκυνση οστών των άκρων, καθώς και για την χειρουργική μέθοδο που φέρει το όνομά του (Εικ. 3).



Εικόνα 3. Συσκευή Ilizarov

Ο καθηγητής Pizaron εφηύρε την τεχνική αυτήν το 1952, ενώ εργαζόταν στο νοσοκομείο Kurgan στην Σιβηρία. Το 1961 δημιούργησε το κέντρο χειρουργικής και ορθοπεδικής στο Kurgan, επικεφαλής του οποίου ήταν μέχρι το 1991. Για 30 ολόκληρα χρόνια η τεχνική αυτή εφαρμόστηκε αποκλειστικά στη Σοβιετική Ένωση, ενώ το 1981 πέρασε στον υπόλοιπο κόσμο μέσω των Ιταλών χειρουργών [2].

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η σύλληψη της μεθόδου έγκειται στην διατατική οστεογένεση και στηρίζεται στην μηχανική πρόκληση παραγωγής οστίτη ιστού μέσω της προοδευτικής απομάκρυνσης δύο οστικών επιφανειών και την δημιουργία βιολογικής γέφυρας, που προέρχεται από τοπική νεοαγγείωση. Η περιοδική αξονική συμπίεση του οστού είναι σημαντική για την διατήρηση της οστικής μάζας και την οστική ανακατασκευή. Έτσι όταν εφαρμόζεται μία δύναμη διάτασης οι ιστικές ίνες και τα κύτταρα προσανατολίζονται στην ίδια διεύθυνση με αυτή του διανύσματος διάτασης. Η διαδικασία αυτή θεωρείται πως μιμείται την φυσιολογική ανάπτυξη των οστών. Η διατατική οστεοσύνθεση έχει το πλεονέκτημα ότι αυξάνεται ταυτόχρονα το μήκος των οστών και ο όγκος των μαλακών ιστών, χωρίς να χρειάζεται η χρήση μοσχευμάτων [2].

Ο ρυθμός της διάτασης είναι πολύ σημαντικός. Ο μέγιστος ρυθμός στον οποίο μπορεί το σώμα να ανακατασκευάσει νέο οστό είναι 0.25mm τέσσερις φορές την ημέρα, δηλαδή συνολικά 1mm την ημέρα. Αυτή η τιμή βρέθηκε ότι είναι η ιδανικότερη, γιατί μεγαλύτερη επιμήκυνση μπορεί να επιβαρύνει τους μαλακούς ιστούς και να προκαλέσει πόνο, ενώ μικρότερη οδηγεί σε γρηγορότερη σταθεροποίηση πριν ολοκληρωθεί η διαδικασία της επιθυμητής

επιμήκυνσης. Αφού ολοκληρωθεί η οστεοσύνθεση ο ασθενής φέρει την συσκευή μέχρι να σταθεροποιηθεί το νέο οστό και μετά αφαιρείται εύκολα στον χώρο ενός εξωτερικού ιατρείου χωρίς νέα χειρουργική επέμβαση.

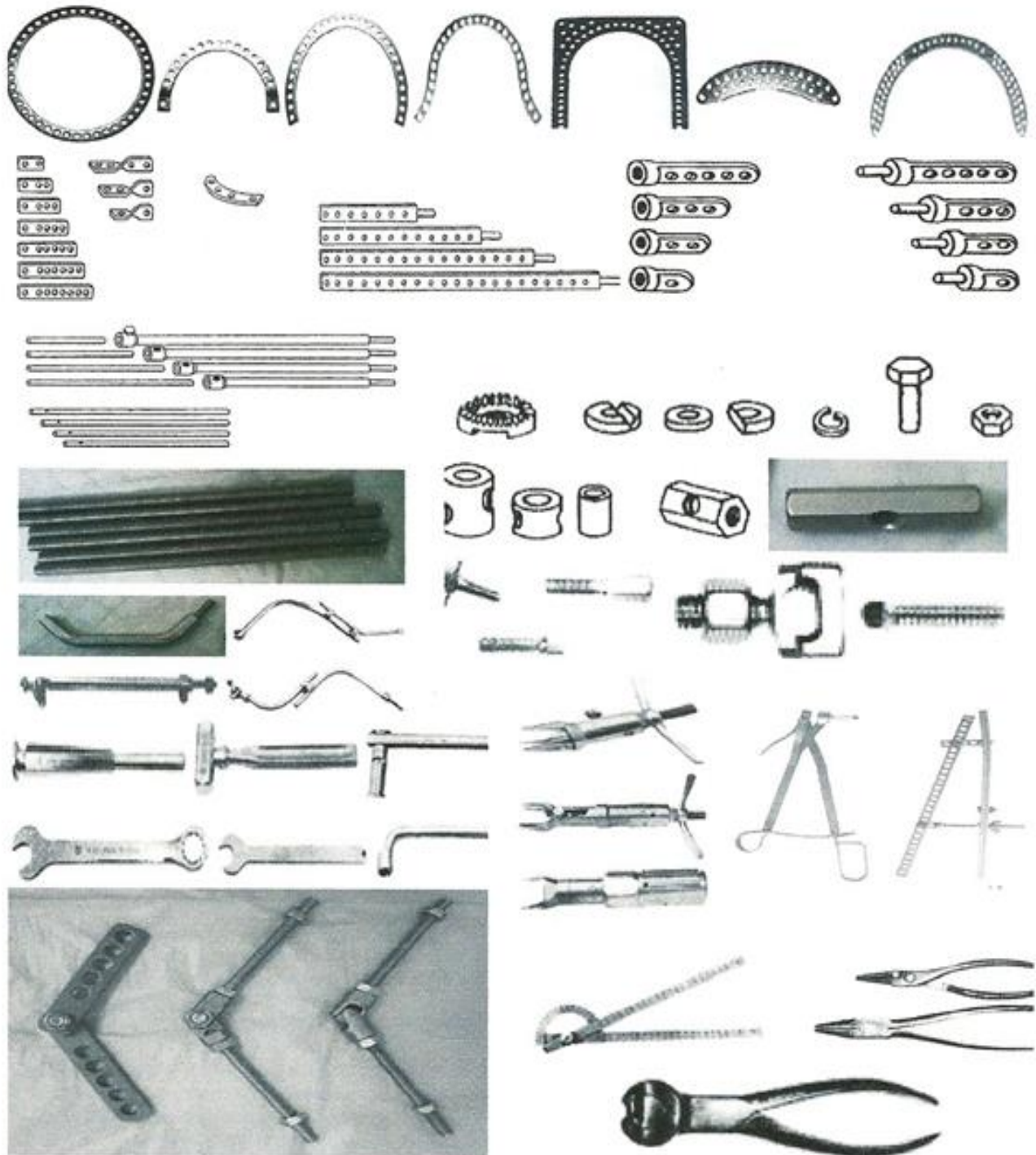
Βλέπουμε λοιπόν ότι οι αρχές της εξωτερικής οστεοσύνθεσης Pizaron είναι πολύ διαφορετικές από αυτές που στοχεύουν στην ανατομική ανάταξη και εσωτερική άκαμπτη στερέωση των κατεαγόντων οστικών τεμαχίων. Έτσι τελικά αυτή η μέθοδος μπορεί να είναι επιτυχής για περιπτώσεις, όταν οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει. Κι αυτό γιατί αυτή βασίζεται στην εμβιομηχανική αρχή της αξονικής συμπιεστικής φόρτισης και μικροκίνησης στην ζώνη οστεογένεσης διεγείροντας την οστική γεφύρωση του κατάγματος.

Η μέθοδος Pizaron είναι μία τεχνική που μπορεί να αποτελέσει λύση σε δύσκολα ορθοπαιδικά προβλήματα όπως: επιμηκύνσεις οστών π.χ. σε ανισοσκελίες και ακρωτηριασμένα μέλη, αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων π.χ. μετά από αφαίρεση όγκων, ψευδαρθρώσεις, βαρείες τραυματικές κακώσεις, οστά με γωνιώδεις και στροφικές παραμορφώσεις, δυσκαμπσίες αρθρώσεων, οστεομυελίτιδες και αρθροδέσεις [3]. Επίσης η μέθοδος Pizaron ενδείκνυται για την θεραπεία καταγμάτων όπως υπερκονδύλια κατάγματα του μηριαίου [4], κατάγματα κνημιαίων κονδύλων [5], κατάγματα της διάφυσης της κνήμης [6,7], διπολικά κατάγματα κνήμης [8], ενδαρθρικά κατάγματα του περιφερικού τμήματος της κνήμης [9,10] και πολύπλοκα επιπεπλεγμένα κατάγματα.

Το σύστημα τύπου Pizaron είναι μία εξειδικευμένη μορφή κυκλικής και αρθρωτής εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Αυτό δεν είναι άκαμπτο, αλλά χαρακτηρίζεται από κάποιο βαθμό ελαστικότητας και επιτρέπει αξονικές

μικροκινήσεις στην εστία του κατάγματος. Παράλληλα προστατεύει από τις ανεπιθύμητες στροφικές ή πλαγιοπλάγιες κινήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι καταστρεπτικές και να επηρεάσουν αρνητικά το μηχανικό περιβάλλον του κατάγματος.

Το σύστημα εξοπλισμού τύπου Πιζαρον αποτελείται από πολλά μηχανικά εξαρτήματα (Εικ. 4), που επιτρέπουν την δημιουργία μεγάλου αριθμού και ποικιλίας διαφορετικών κατασκευών [1].



Εικόνα 4. Μηχανικά εξαρτήματα συσκευής τύπου Πιζαρον

Ειδικότερα αποτελείται από:

- δακτυλίους διαφόρων τύπων (πλήρεις, ημιδακτυλίους, 5/8, με καμπυλωτά άκρα),
- αψίδες,
- συνδετικές πλάκες (ίσες, συστρεφόμενες, καμπυλωτές, με σπειρωμένα άκρα),
- συνδετικές ράβδους (με σπείρωμα, με οπές, τηλεσκοπικές, σχήματος Z),
- βελόνες απλές και με ελαία,
- καρφιά,
- ειδικά half pins,
- αρσενικά και θηλυκά στηρίγματα και ειδικά για half pins,
- κοχλίες (αυλοφόρους, συνδετικούς, ρώσικου τύπου),
- παξιμάδια,
- ροδέλες (με εγκοπές, οδοντωτές, κωνικές, σφαιρικές),
- υποδοχείς με σπείρωμα,
- εύκαμπτους συνδέσμους,
- εντατήρες βελονών απλούς και δυναμικούς,
- χειρουργικές σμίλες,
- σφυριά,
- κλειδιά,
- μετρητές γωνίας,
- κόπτες,
- πένσες,
- σφιγκτήρες οστών,
- χειρουργικά τρυπάνια και
- χειρουργικές φρέζες.

Όλα τα παραπάνω πρέπει να συναρμολογηθούν με τον κατάλληλο τρόπο, ώστε να κατασκευαστεί η κατάλληλη συσκευή Pizaron για κάθε ιατρικό περιστατικό.

Η συσκευή Pizaron αποτελείται συνήθως από 3 ή 4 δακτυλίους, που τοποθετούνται εκατέρωθεν του κατάγματος ή της οστεοτομίας. Η εσωτερική διάμετρος των δακτυλίων στην κνήμη και στα άνω άκρα είναι 80-140mm, ενώ για τον μηρό είναι 150-220mm. Στις αρθρώσεις χρησιμοποιούνται τα τόξα δακτυλίων, ώστε να επιτρέπεται η κίνηση της άρθρωσης.

Αρχικά περνιούνται 2 ή περισσότερες διοστικές βελόνες παράλληλα και 1cm από την επιφάνεια της άρθρωσης, που εντοπίζεται ή είναι κοντά στο κάταγμα και πάνω σε αυτές προσδένεται ο πρώτος δακτύλιος. Όλοι οι δακτύλιοι στερεώνονται πάνω στο οστό με 2 ή περισσότερες βελόνες (Εικ. 5).



Εικόνα 5. Στερέωση δακτυλίων μέσω βελονών (περιστατικό ίδιας κλινικής)

Οι βελόνες προσαρτώνται στους δακτυλίους με μπουλόνια και παξιμάδια, ενώ τεντώνονται με την βοήθεια ειδικών εντατήρων και με την συστολή τους πάνω στα μπουλόνια (Εικ. 6). Οι ροπές σύσφιξης με μπουλόνια της τάξης των 10-20Nm και τάσης των διοστικών βελονών της τάξης των 0,98-1,27kN ή 100-

130Kg θεωρούνται βέλτιστες για την σταθερή στερέωση του συστήματος [11].



Εικόνα 6. Διάταξη βελονών (περιστατικό ίδιας κλινικής)

Μετά κατευθύνοντας σωστά τους δακτυλίους ευθυγραμμίζεται το οστό και το κάταγμα. Όταν το οστό έχει πλέον τον κατάλληλο προσανατολισμό και θέση τότε ακινητοποιείται σε αυτήν την θέση προσδένοντας τις συνδετικές ράβδους πάνω στους δακτυλίους, οι οποίες συνήθως είναι 4.

Οι δακτύλιοι πρέπει να είναι κάθετοι και οι συνδετικές ράβδοι παράλληλοι με τον ανατομικό άξονα του οστού. Ακόμη ο σωστός προσανατολισμός του οστού υποβοηθείται με την χρήση των βελονών με ελαία και με τους εύκαμπτους συνδέσμους. Έτσι επιτυγχάνεται η σταδιακή διόρθωση των γωνιωδών παραμορφώσεων και η σταθεροποίηση των αρθρώσεων κατά την διαδικασία επιμήκυνσης των οστών.

Αν το κάταγμα συνοδεύεται από αστάθεια της άρθρωσης π.χ. γόνατος ή ποδοκνημικής, τότε χρειάζεται γεφύρωση αυτής. Έτσι τοποθετούνται επιπλέον δακτύλιοι με διοστικές βελόνες ή half pins πέρα της άρθρωσης, ενώ χρήσιμος είναι ο ρόλος σε αυτήν την περίπτωση του διπλού δακτυλίου, που παρέχει επιπλέον σταθερότητα [12,13] (Εικ. 7). Ο χρόνος αφαίρεσης αυτού του τμήματος είναι συνήθως μετά από 5-6 εβδομάδες, ενώ όλου του συστήματος είναι 4-6 μήνες, ανάλογα με την πορεία πόρωσης.



Εικόνα 7. Συσκευές Pizaron στα κάτω άκρα για αντιμετώπιση συντριπτικού υπερκονδύλιου κατάγματος μηριαίου (δεξιά) και κατάγματος κνήμης (pilon) (αριστερά). Διακρίνεται η κάθετη τοποθέτηση των δακτυλίων και η παράλληλη τοποθέτηση των συνδετικών ράβδων στον ανατομικό άξονα των οστών. Επίσης φαίνεται η γεφύρωση των αρθρώσεων και η χρήση του διπλού δακτυλίου για αυξημένη σταθερότητα (περιστατικό ίδιας κλινικής).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα πλεονεκτήματα του συστήματος Ilizarov είναι τα εξής:

- μεγάλη σταθερότητα,
- διαδερμική προσέγγιση και κλειστή ανάταξη του κατάγματος,
- ελαχιστοποίηση κινδύνου λοιμώξεων,
- μειωμένη απώλεια αίματος και ανάγκη μεταγγίσεων,
- δυνατότητα διόρθωσης παραμόρφωσης του άξονα κατά την διάρκεια, επούλωσης του κατάγματος,
- φόρτιση του πάσχοντος σκέλους από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα,
- αφαίρεση αυτού σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.

Τα μειονεκτήματα αυτού είναι τα παρακάτω:

- λοίμωξη των μαλακών ιστών μέσω των βελονών,

- χαλάρωση των βελονών, των διοστικών συρμάτων και των κοχλιών,
- διαταραχές του συναισθήματος και ήπια καταθλιπτική συνδρομή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συνοψίζοντας πρέπει να σημειώσουμε ότι η μέθοδος και η συσκευή Ilizarov αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική πρόταση για την αντιμετώπιση δυσεπίλυτων ορθοπαιδικών προβλημάτων. Αυτή βασίζεται στην εμβιομηχανική αρχή της αξονικής συμπίεστικής φόρτισης και μικροκίνησης στην ζώνη οστεογένεσης διεγείροντας την οστική γεφύρωση του κατάγματος, με συνέπεια αυτή η μέθοδος να είναι επιτυχής σε περιπτώσεις, που οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει. Όμως η συσκευή Ilizarov είναι ένα πολύπλοκο σύστημα πολλών μηχανικών τμημάτων. Η εφαρμογή της λοιπόν είναι αρκετά δύσκολη και χρειάζεται μία σημαντική καμπύλη εκμάθησης από τον ορθοπαιδικό χειρουργό, ώστε να ανταπεξέλθει στις δυσκολίες των χειρουργικών πράξεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leonid N. Solomin. The Basic Principles of External Fixation Using the Ilizarov Device, 2005.
2. Robert Rozbruch and Svetlana Ilizarov. Limb Lengthening and Reconstruction Surgery, 2007.
3. Ορθοπαιδική. Ειδικό Τεύχος Διατακτικής Οστεογένεσης. Τόμος 19, Τεύχος 3-2006.
4. Ε. Βρασάμη, Ε. Δρακουτός, Α. Ακριώτης. Υπερκονδύλια κατάγματα μηριαίου. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.

5. Ε. Δρακουτός, Ι. Σκαγιάς, Ν. Ζήσης. Κατάγματα κνημιαίων κονδύλων. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.
6. Α. Ακριώτης, Ε. Βρασάμη, Κ. Αθανασόπουλος. Κατάγματα κνήμης. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.
7. Η.Σ. Βασιλειάδης, Α. Κασπίρης, Θ.Β. Γρίβας. Αντιμετώπιση των καταγμάτων της διάφυσης της κνήμης με εξωτερική οστεοσύνθεση Ilizarov ως τελική θεραπεία. Επιστημονικά Χρονικά του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο", 4ο τεύχος 2009.
8. Ι. Σκαγιάς, Ε. Βρασάμη, Α. Ακριώτης. Διπολικά κατάγματα κνήμης. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.
9. E. Vasiliadis, T.B. Grivas, S.A. Psarakis et al. Advantages of the Ilizarov external fixation in the management of intra-articular fractures of the distal tibia. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2009, 4:35.
10. Ν. Ζήσης, Β. Κεχαγιάς, Χ. Νάσκας. Κατάγματα Pilon. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.
11. M.M. Mullins. The biomechanics of wire fixation in the Ilizarov system. *Injury, Int. J. Care Injured* 34 (2003) 155-157.
12. Grivas and Magnissalis. The use of twin-ring Ilizarov external fixator constructs: application and biomechanical proof-of principle with possible clinical indications. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2011, 6:41.
13. Θ.Β. Γρίβας, Ε. Μαγνήσαλης. Η χρήση των διδυμων δακτυλίων στην τραυματολογία του κάτω άκρου. Προφορική Ανακοίνωση στην Επιστημονική Ημερίδα Του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά "Τζάνειο" Με Θέμα: "Η Θεραπεία Των Καταγμάτων Και Η Διόρθωση Των Παραμορφώσεων Με Χρήση Κυκλικού Πλαισίου Τύπου Ilizarov", Μάρτιος 2012.

Description of The Ilizarov External Fixator

V. Kechagias, T. B. Grivas

Trauma and Orthopaedic Department "Tzanio" General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

The Ilizarov fixator is a small wire circular frame device invented by Gavriil Ilizarov in 1952. The principles of Ilizarov external fixator are very different from those of anatomical reduction and rigid external fixation. The method relies on the basic bio-mechanical principle of axial compressive loads and micro movement in the osteogenic zone stimulating biological bone bridging of the fracture gap. Thus, the Ilizarov method is proven to be very useful, where other methods may fail.

The aim of the present study is to introduce a detailed description of the Ilizarov external fixator, its assembly, its indications, as well as the advantages and disadvantages of this method from our clinical practice and experience.

Keywords: Description of the Ilizarov external fixator

Citation

V. Kechagias, T. B. Grivas. Description of The Ilizarov External Fixator. Scientific Chronicles 2014;19(2): 171-179.

Διαδερμική κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα (stent) για την αντιμετώπιση διάτρησης του ουρητήρα. Περιγραφή περίπτωσης

Κ. Σταματίου¹, Ι. Μοσχούρης², Α. Παπαδάτου², Ι. Κορνέζος²

¹ Ουρολογικό Τμήμα, ² Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαδερμική, κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικών καθετήρων (stents) γίνεται με ακτινοσκοπική καθοδήγηση και αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή, όταν η ανιούσα, μέσω κυστεοσκόπησης τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα είναι αδύνατη. Στην παρούσα αναφορά περιγράφεται περιστατικό επιπλεγμένης ουρολοίμωξης σε γυναίκα 41 ετών, στην οποία η αρχική προσπάθεια για τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα μέσω της ανιούσας οδού απέτυχε και προκάλεσε διάτρηση του ουρητήρα. Η διαδερμική κατιούσα, υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο προσπέλαση του πυελοκαλυκτικού συστήματος και του ουρητήρα και η επακόλουθη τοποθέτηση νέου ουρητηρικού καθετήρα υπήρξε επιτυχής και συνοδεύτηκε από άμεση κλινική και εργαστηριακή βελτίωση.

Λέξεις ευρετηρίου: ουρητηρικός καθετήρας, διπλό «J», διαδερμική κατιούσα τοποθέτηση

Παραπομπή

Κ. Σταματίου, Ι. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Ι. Κορνέζος. Διαδερμική κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα (stent) για την αντιμετώπιση διάτρησης του ουρητήρα. Περιγραφή περίπτωσης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2): 180-184.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ουρητηρικοί καθετήρες (stents) τύπου διπλού J (γνωστοί και με την ονομασία pig-tails) χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή ουρολογική πράξη, συνήθως για να διατηρούν τη βατότητα του ουρητήρα. Οι καθετήρες αυτοί συνήθως τοποθετούνται στον ουρητήρα με ανάστροφη πορεία δια των ουρητηρικών στομιών κατόπιν κυστεοσκόπησης. Η τοποθέτηση γίνεται στο χειρουργείο υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο μέσω φορητού ακτινολογικού συστήματος ακτινογράφησης ή ακτινοσκόπησης τύπου C-arm. Σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου ή όπου δεν υπάρχει ακτινολογικός εξοπλισμός, η

τοποθέτηση γίνεται εμπειρικά, υποβοηθούμενη μόνο από τις διαγραμμίσεις του ίδιου του καθετήρα. Το αποτέλεσμα ελέγχεται κατά προσέγγιση με απλή ακτινογραφία ΝΟΚ. Εναλλακτικά -και ιδιαίτερα όταν η προσπέλαση από την ανιούσα οδό δεν είναι εφικτή- οι καθετήρες αυτοί τοποθετούνται μέσω της κατιούσας οδού μετά από διαδερμική παρακέντηση του πυελοκαλυκτικού συστήματος του νεφρού. Η τοποθέτηση stent μέσω ή δίπλα σε ένα προϋπάρχον stent λαμβάνει χώρα σχετικά σπάνια στην καθημερινή πρακτική και αναφέρεται την βιβλιογραφία [1,2]. Σκοπός της παρούσας αναφοράς είναι να περιγράψει

ένα περιστατικό επιπλεγμένης ουρολοίμωξης με έκτοπη τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα μέσω της ανιούσας οδού και την αντιμετώπισή του.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

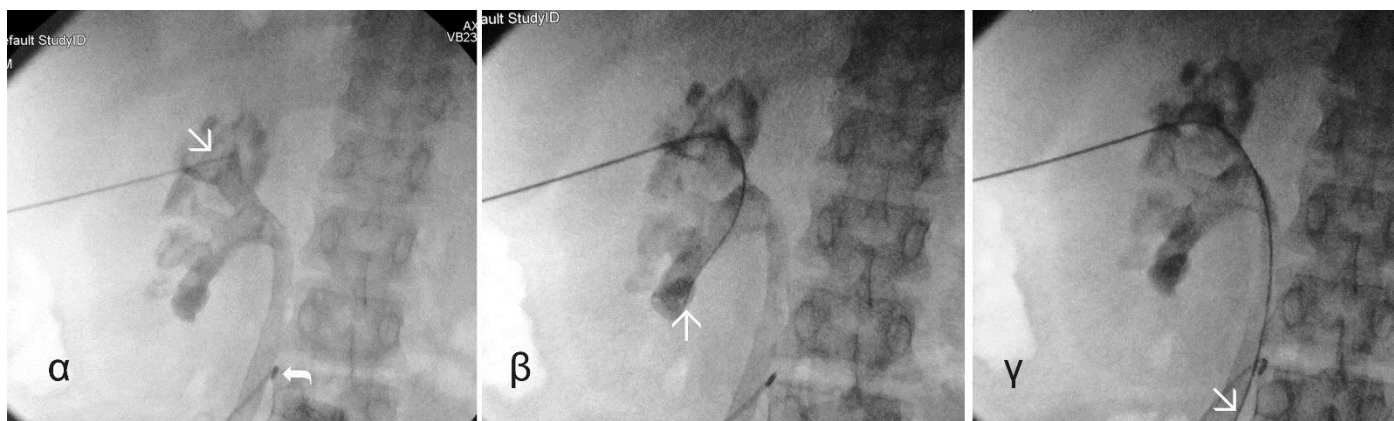
Γυναίκα 41 ετών νοσηλεύεται λόγω επίμονης εμπύρετου λοίμωξης. Είχε προηγηθεί σε άλλο νοσοκομείο απόπειρα τοποθέτησης ουρητηρικού καθετήρα κυστεοσκοπικώς, μέσω της ανιούσας οδού. Κατά την τοποθέτηση αναφέρθηκε αντίσταση στην προώθηση του καθετήρα καθώς και ότι παρατηρήθηκε έκκριση πύου από το ουρητηρικό στόμιο και το ελεύθερο άκρο του stent. Παρά την προσαρμογή της αντιβιοτικής αγωγής στα δεδομένα του αντιβιογράμματος της καλλιέργειας αίματος, τα κλινικά και εργαστηριακά σημεία δεν παρουσίασαν βελτίωση (θερμοκρασία: 40ο, λευκά αιμοσφαίρια: 23840/ml, CRP: 22). Στην διερεύνηση με διακοιλιακό υπέρηχο παρατηρήθηκε αριστερά υδρονέφρωση και διάταση του απεικονιζόμενου τμήματος του ουρητήρα, χωρίς ανάδειξη του αιτίου. Στην απλή ακτινογραφία ΝΟΚ, το κυστεοσκοπικώς τοποθετηθέν stent βρισκόταν εντός της νοητής πορείας του ουρητήρα, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο από το αναμενόμενο για την νεφρική πύελο.

Λόγω της μη βελτίωσης της κατάστασης της ασθενούς και της αμφίβολης αποτελεσματικότητας της προηγούμενης παρέμβασης, αποφασίστηκε η παροχέτευση του πυελοκαλυκτικού συστήματος με διαδερμική προσπέλαση, για την οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά σετ διαδερμικής παροχέτευσης (Introducer Drainage Catheter Kit, Bioteque Corporation, Taiwan). Υπό υπερηχογραφικό έλεγχο παρακεντήθηκε με βελόνη τύπου Chiba, 21G, διατεταμένος

κάλυκας της άνω ομάδας του αριστερού νεφρού και σκιαγραφήθηκε το πυελοκαλυκτικό σύστημα, με ιωδιούχο σκιαγραφικό (αραίωση 50/50 με φυσιολογικό ορό). Η σκιαγράφιση του ουρητήρα έδειξε ότι το αρχικό ουρητηρικό stent διπλού J εξέρχονταν από τον ουρητήρα περίπου στο ύψος του 4ου οσφυϊκού σπονδύλου, ενώ λίγο χαμηλότερα εντοπίστηκε, σαν έλλειμμα σκιαγράφησης, ο αποφράσσων λίθος). Μέσω της βελόνης Chiba εισήχθη οδηγό σύρμα τύπου Mandrill, 0,018" στο πυελοκαλυκτικό σύστημα, και στη συνέχεια, με κατάλληλους χειρισμούς, προωθήθηκε σχεδόν μέχρι τη μεσότητα του ουρητήρα (Εικόνα 1).

Με οδηγό το σύρμα αυτό καθετηριάστηκε το πυελοκαλυκτικό σύστημα, με ομοαξονικό σύστημα εισαγωγής, και το σύρμα Mandrill αντικαταστάθηκε από σύρμα τύπου Heavy Duty, 0,035". Το σύρμα αυτό προωθήθηκε σχετικά εύκολα εντός του ουρητήρα και στη συνέχεια μέχρι την ουροδόχο κύστη. Με οδηγό το σύρμα αυτό, εισήχθη στο πυελοκαλυκτικό σύστημα θηκάρι τύπου peel-away, 9French (Cook Medical Europe Ltd. Limerick, Ireland). Μέσω του θηκαριού αυτού, και με οδηγό το σύρμα Heavy Duty εισήχθη νέος ουρητηρικός καθετήρας-stent διπλού J παροχέτευσης 4,8 French (Standard Loop Stent, Bioteque Corporation, Taiwan) και ο προωθητήρας του στον ουρητήρα. Όταν το stent διπλού J αναπτύχθηκε στην κύστη και αφού επιβεβαιώθηκε η τελική του θέση στην πύελο, αποσύρθηκε το σύρμα και μετά ο προωθητήρας. Μέσω του θηκαριού τοποθετήθηκε επιπλέον ένας καθετήρας νεφροστομίας 8Fr (από το αρχικό σετ παροχέτευσης), για εξασφάλιση της παροχέτευσης του νεφρού σε περίπτωση δυσλειτουργίας του stent (Εικόνα 2).

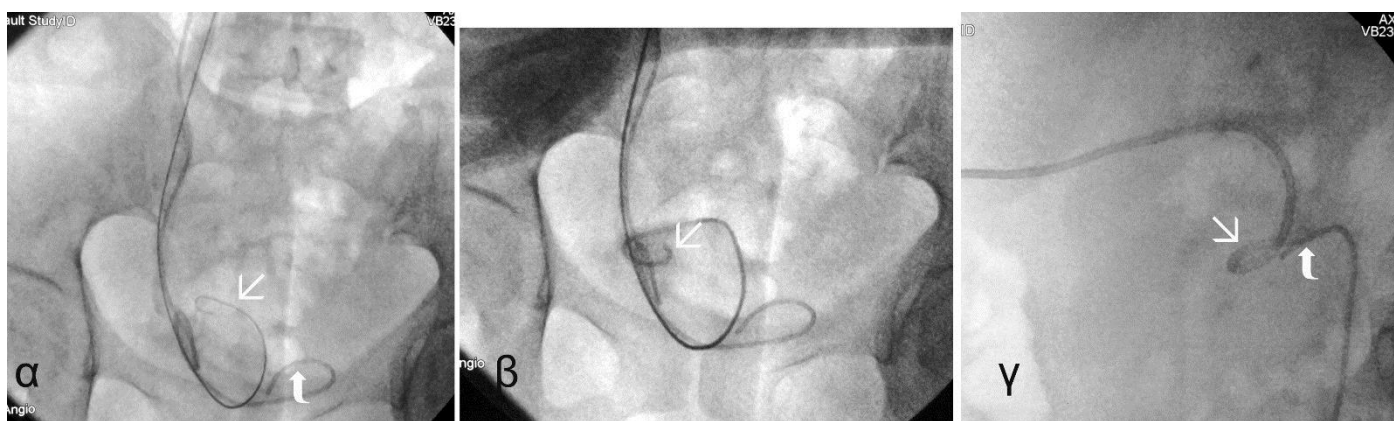
Η ασθενής παρουσίασε κλινική και εργαστηριακή βελτίωση σύντομα μετά την



Εικόνα 1. Αρχική διαδερμική προσπέλαση του πυελοκαλυκτικού συστήματος-ακτινοσκοπικές λήψεις. α) Παρακέντηση με βελόνη 21G (βέλος) άνω κάλυκα του αριστερού νεφρού, και έγχυση αραιωμένου σκιαγραφικού. Διακρίνεται το άνω τμήμα του κυστεοσκοπικως τοποθετημένου στεντ, το οποίο έχει διαπεράσει τον ουρητηρα και βρίσκεται εκτός αυτού (κυρτό βέλος). β) Εισαγωγή σύρματος Mandrill μέσω της προηγούμενης βελόνας, του οποίου η περαιτέρω προώθηση αρχικά δυσχεραίνεται, λόγω εισόδου του σε κάτω κάλυκα (βέλος). γ) Με κατάλληλους χειρισμούς το σύρμα οδηγείται εντός του ουρητηρά (βέλος).

επιτυχή παροχέτευση (θερμοκρασία: 38,5ο, λευκά αιμοσφαίρια 12840/ml, CRP: 12, περί τις 18 ώρες μετά την παρέμβαση). Ο αρχικά τοποθετημένος ουρητηρικός καθετήρας που βρισκόταν σε έκτοπη θέση αφαιρέθηκε την επόμενη ημέρα με κυστεοσκόπηση. Την

μεθεπόμενη αφαιρέθηκε και ο καθετήρας νεφροστομίας, αφού με σκιαγράφηση επιβεβαιώθηκε η βατότητα του διαδερμικά τοποθετηθέντος ουρητηρικού stent. Η ασθενής προγραμματίστηκε για λιθοθρυψία.



Εικόνα 2. Κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικού στεντ-ακτινοσκοπικές λήψεις. α) Σύρμα τύπου Heavy duty (βέλος) έχει προωθηθεί μέσω του πυελοκαλυκτικού και του ουρητηρα εντός της κύστεως. Διακρίνεται και το άνω άκρο του κυστεοσκοπικως τοποθετημένου στεντ (κυρτό βέλος) β) Το άνω άκρο του νέου στεντ (βέλος) έχει προωθηθεί επί του προηγούμενου σύρματος, εντός της κύστεως. γ) Τοποθέτηση καθετήρα νεφροστομίας (βέλος) στο τέλος της παρέμβασης, για ασφάλεια σε περίπτωση δυσλειτουργίας του στεντ. Διακρίνεται και το εγγός άκρο του νέου στεντ (κυρτό βέλος).

ΣΧΟΛΙΟ

Τα stents διπλού J χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της στένωσης ή απόφραξης του ουρητήρα που προκαλείται από εσωτερικό ή εξωτερικό αίτιο (λίθος, όγκος, μετά χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινοβολία κλπ) [3,4]. Συνήθως η τοποθέτηση αυτών των στεντ γίνεται ανιόντως, δια του κυστεοουρητηρικού στομίου, με την βοήθεια κυστεοσκόπησης, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντα εφικτό. Το πιο δύσκολο σημείο της τοποθέτησης των ουρητηρικών ενδοπροθέσεων είναι το επίκτητα στενωμένο σημείο καθώς και τα φυσικά στενώματα στην συμβολή του ουρητήρα με την πύελο, την κύστη και στο σημείο διασταύρωσης με τα λαγόνια αγγεία. Η διάτρηση του ουρητήρα είναι μια πιθανή επιπλοκή οποιασδήποτε τεχνικής καθετηριασμού και τοποθέτησης stent και είναι ευκολότερο να συμβεί όταν η τοποθέτηση γίνεται τυφλά [4].

Η διαδερμική, κατιούσα τοποθέτηση ουρητηρικών stents, όπως περιγράφηκε, είναι μια εναλλακτική τεχνική που γίνεται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο και που επιτρέπει την ορθή τοποθέτηση του διπλού-J stent και την αντιμετώπιση της διάτρησης του ουρητήρα. Με την χρήση των σύγχρονων υλικών επεμβατικής ακτινολογίας (ομοαξονικά συστήματα εισαγωγής, θηκάρια τύπου peel-away) οι χειρισμοί γίνονται ασφαλέστεροι και καλύτερα ανεκτοί, ενώ εξασφαλίζεται και ακριβέστερος έλεγχος της προώθησης των υλικών μέσα στην αποχετευτική μοίρα του νεφρού. Ιδιαίτερα σημαντική για την τεχνική επιτυχία της παρέμβασης είναι η θέση της αρχικής προσπέλασης του πυελοκαλυκικού, η οποία θα πρέπει να γίνεται από κάλυκα της μέσης ή άνω καλυκικής ομάδας. Η προσπέλαση από την κάτω καλυκική ομάδα δεν προτιμάται, γιατί συνοδεύεται από μεγάλη γωνίωση των συστημάτων εισαγωγής, συρμάτων, καθετήρων κλπ, τα οποία στην συνέχεια δεν μπορούν να προωθηθούν με ευχέρεια εντός του ουρητήρα [5].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amendola MA, Banner MP, Pollack HM, Gordon RL. Fluoroscopically guided pyeloureteral interventions by using a perurethral transvesical approach. *AJR* 1989;152:97-102
2. Yedlicka JW Jr, Aizpuru R, Hunter DW, Castaneda-Zoniga WR, Amplatz K. Retrograde replacement of internal double-J ureteral stents. *AJR* 1991;156:1007-1009
3. von der Recke P, Nielsen MB, Pedersen JF. Complications of ultrasound-guided nephrostomy. A 5-year experience. *Acta Radiol* 1994;35:452-454.
4. Ahallal Y, Khallouk A, El Fassi MJ, Farih MH. Risk factor analysis and management of ureteral double-j stent complications. *Rev Urol*. 2010;12(2-3):e147-51.
- 5 Papanicoalou N. Uroradiological Intervention. In: Watkinson A, Adam A (eds) *Interventional Radiology. A practical guide*. Radcliff Medical Press Inc. New York 1996:108-112

Percutaneous antegrade ureteral stent placement for treatment of ureteral perforation. Report of a case

K. Stamatiou¹, I. Moschouris², A. Papadatou², I. Kornezos²

¹ Department of Urology and ² Department of Radiology, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Percutaneous antegrade ureteral stent placement is performed under fluoroscopic guidance and represents a treatment option, when retrograde, cystoscopically assisted ureteral stent placement is not feasible. This is a report of a complicated urinary infection in a 41-year-old woman, in whom the initial attempt of retrograde ureteral stent placement was unsuccessful and caused perforation of the ureter. Percutaneous antegrade, fluoroscopically guided approach to the pelvicalyceal system and ureter and the subsequent placement of a new ureteral stent were successful and were associated with quick clinical and laboratory improvement.

Keywords: ureteral stent, double “J”, percutaneous antegrade placement

Citation

K. Stamatiou, I. Moschouris, A. Papadatou, I. Kornezos. Percutaneous antegrade ureteral stent placement for treatment of ureteral perforation. Report of a case. Scientific Chronicles 2014;19(2): 180-184.

Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως σε ασθενή με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό**Χ. Δολαψάκης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη**

Παθολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο-Κέντρο Υγείας Ιεράπετρας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως ή σύνδρομο ασβεστίου-αλκάλεως περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν σχεδόν 80 χρόνια σε ασθενείς που ελάμβαναν υπέρμετρες ποσότητες γάλακτος και ασβεστίου για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Σήμερα αποτελεί την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας, μετά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου, λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών που λαμβάνουν σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό υπό θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη, ο οποίος εμφάνισε σοβαρή υπερασβεστιαμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολική αλκάλωση, δηλαδή την χαρακτηριστική τριάδα του συνδρόμου.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως, υποπαραθυροειδισμός

Παραπομπή

Χ. Δολαψάκης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως σε ασθενή με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό. Περιγραφή περίπτωσης. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2): 184-189.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως, το οποίο χαρακτηρίζεται από την τριάδα υπερασβεστιαμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και μεταβολικής αλκάλωσης, αποτελεί σήμερα την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας, μετά τον υπερπαραθυροειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου. Αυτή η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου τα τελευταία χρόνια, οφείλεται στον μεγάλο αριθμό ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με σκευάσματα ανθρακικού ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης και για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό της χρόνιας νεφρικής

ανεπάρκειας. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με μετεγχειρητικό υποπαραθυροειδισμό μετά από αφαίρεση καρκινώματος λάρυγγα, ο οποίος ελάμβανε θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη και εμφάνισε απειλητική για τη ζωή υπερασβεστιαμία ως αποτέλεσμα του συνδρόμου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 76 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω αδυναμίας, καταβολής και εμέτων από διημέρου.

Ο ασθενής είχε ατομικό αναμνηστικό πλακώδους, τοπικά εκτεταμένου

υποεπιγλωττιδικού καρκινώματος λάρυγγα, χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, το οποίο αντιμετωπίστηκε με ολική λαρυγγεκτομή προ δμήνου, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία. Έφερε μόνιμη τραχειοστομία, και, ως αποτέλεσμα της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκινώματος, παρουσίασε υποπαραθυρεοειδισμό και έλαμβανε θεραπεία υποκατάστασης με 2gr ημερησίως γλυκονικού και ανθρακικού ασβεστίου, 2mg αλφακαλσιδόλης και 75mg λεβοθυροξίνης.

Κατά την κλινική εξέταση παρουσίαζε απίσχνανση, μειωμένη σπαργή δέρματος και έντονη αδυναμία, με θερμοκρασία 36.8, σφύξεις 95/min και αρτηριακή πίεση 100/70 mm Hg. Ήταν προσανατολισμένος, ικανός να εκτελεί εντολές, χωρίς εστιακά νευρολογικά σημεία ή αυχενική δυσκαμψία. Δεν ανέφερε εμπύρετο, θωρακικό ή κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, διαταραχές κενώσεων ή δυσουρικά ενοχλήματα. Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε οιδήματα κάτω άκρων, οργανομεγαλία ή ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια, ενώ το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Cr 1.7 mg/dl, ενώ σε εργαστηριακό έλεγχο προ μηνός ήταν 0.7 mg/dl), σοβαρή υπερασβεστιαμία (Ca 21.6 mg/dl), ήπια υποφωσφαταιμία (P 2.3 mg/dl) και μεταβολική αλκάλωση (pH 7.537, HCO₃ 39.7 mEq/l). Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Ο ασθενής εισήχθη στην παθολογική κλινική και έλαβε ενδοφλέβια ενυδάτωση με διάλυμα 0.9% NaCl (4 λίτρα το πρώτο 24ωρο). Λόγω του ιστορικού του καρκινώματος λάρυγγα, ως πιθανότερη διάγνωση θεωρήθηκε αρχικά η υπερασβεστιαμία του καρκίνου και γι' αυτό το λόγο έλαβε εφάπαξ ενδοφλεβίως 4mg ζολενδρονικού οξέως. Υπήρξε σταδιακή

μείωση των τιμών του ασβεστίου και αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) κατά την εισαγωγή ήταν μειωμένα (3.88 pg/ml, φυσιολογικές τιμές 10-93 pg/ml), εύρημα αναμενόμενο με βάση το ιστορικό υποπαραθυρεοειδισμού, το οποίο όμως δεν μπορούσε να αποκλείσει ως αίτιο υπερασβεστιαμίας την έκκριση του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTHrP), ιδίως με βάση το ιστορικό του πλακώδους καρκινώματος. Γι' αυτόν τον λόγο πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, η οποία δεν ανέδειξε υποτροπή της νεοπλασίας, λεμφαδενοπάθεια ή άλλη πρωτοπαθή κακοήθεια. Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ήταν φυσιολογική, η δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική, ενώ δεν υπήρχαν εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα συνηγορούντα υπέρ κοκκιοματώδους νόσου.

Με βάση τα παραπάνω τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεως. Ο ασθενής τέθηκε εκ νέου σε θεραπεία υποκατάστασης με ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη με μειωμένη δοσολογία και έλαβε εξιτήριο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο εργαστηριακός έλεγχος ένα μήνα μετά ήταν φυσιολογικός, ενώ δεν υπήρχαν κλινικά ευρήματα υποτροπής του καρκινώματος λάρυγγα.

ΣΧΟΛΙΟ

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως χαρακτηρίζεται από την τριάδα υπερασβεστιαμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και μεταβολικής αλκάλωσης. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 σε ασθενείς που λάμβαναν υπέρμετρες ποσότητες γάλακτος και ασβεστίου ως θεραπεία του πεπτικού έλκους. Με την ανακάλυψη των σύγχρονων

θεραπειών έναντι του πεπτικού έλκους, η συχνότητα του συνδρόμου μειώθηκε. Το 1985 το σύνδρομο θεωρούνταν ως αίτιο του 1% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια η συχνότητα εμφάνισής του αυξήθηκε σημαντικά και σήμερα αποτελεί την 3η αιτία υπερασβεστιαμίας μετά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και την υπερασβεστιαμία του καρκίνου.

Αυτή η αύξηση οφείλεται σε τρεις παράγοντες: (α) στην ευρεία χρήση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης, (β) στη χρήση του ανθρακικού ασβεστίου στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και, (γ) στην ύπαρξη πολυάριθμων σκευασμάτων που περιέχουν ασβέστιο όπως αντιόξινων, βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι περίπλοκη. Βασικό χαρακτηριστικό είναι η εμφάνιση υπερασβεστιαμίας, παρά την απουσία έκδηλης διαταραχής των κύριων ορμονών ομοιόστασης του ασβεστίου, της παραθορμόνης και της καλσιτριόλης.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μία αύξηση της ποσότητας του προσλαμβανόμενου ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα μείωση της εντερικής του απορρόφησης και αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης. Σε ασθενείς με σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως παρατηρείται συνέχιση της εντερικής απορρόφησης και νεφρικής επαναρρόφησης ασβεστίου, παρά την υπερασβεστιαμία. Όμως το γεγονός ότι (α) η ποσότητα του προσλαμβανόμενου ασβεστίου που απαιτείται για να εμφανιστεί το σύνδρομο ποικίλει -έχουν αναφερθεί περιπτώσεις από 4 έως 60 gr ημερησίως, και (β) μόνο μια μειοψηφία ασθενών που λαμβάνει ασβέστιο εμφανίζει το σύνδρομο -

ήδη από την πρώτη του περιγραφή το 1936, φανερώνει ότι στην παθογένεια του συνδρόμου συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες πλην της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου. Πιθανολογείται ότι βασικό ρόλο έχει η μη πλήρης καταστολή της καλσιτριόλης παρά την υπερασβεστιαμία.

Η υπερασβεστιαμία, εφόσον εμφανιστεί, προκαλεί διαταραχές που οδηγούν στην παραμονή της: αγγειοσπασση του προσαγωγού αρτηριδίου στο νεφρό, με αποτέλεσμα μείωση του GFR, ενεργοποίηση του υποδοχέα ανίχνευσης ασβεστίου (CaSR) στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle, οπότε παρεμποδίζεται η λειτουργία του συμμεταφορέα Na-K-2Cl, με τελικό αποτέλεσμα νατριούρηση και υποογκαιμία. Η υποογκαιμία οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση διττανθρακικών με συνέπεια την αλκάλωση, η οποία με τη σειρά της επιτείνει την υποογκαιμία (μέσω αύξησης της δραστηριότητας του CaSR) και την υπερασβεστιαμία (μέσω ενεργοποίησης ενός καναλιού ασβεστίου στο άπω σωληνάριο και πιθανώς και στο έντερο που οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του).

Ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου είναι κυρίως οι ηλικιωμένοι, καθώς συχνά λαμβάνουν σκευάσματα που περιέχουν ασβέστιο, φάρμακα που ελαττώνουν τον GFR και διουρητικά (ιδίως θειαζιδικά, τα οποία αυξάνουν τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου).

Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί τον αποκλεισμό των λοιπών αιτιών υπερασβεστιαμίας. Εργαστηριακώς, πέρα από την χαρακτηριστική τριάδα, η παραθορμόνη είναι μειωμένη ή «παραδόξως φυσιολογική». Ο φώσφορος του ορού είναι συνήθως φυσιολογικός ή μειωμένος, λόγω του ότι τα σκευάσματα ανθρακικού ασβεστίου

δρουν ως φωσφορο-δεσμευτικά, ενώ στις παλαιότερες αναφορές του συνδρόμου ο φώσφορος ήταν συνήθως αυξημένος, λόγω της ταυτόχρονης λήψης γάλακτος. Ο προσδιορισμός της καλσιτριόλης δεν είναι βοηθητικός, εκτός εάν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης από βιταμίνη D (στην οποία ο φώσφορος αναμένεται αυξημένος). Η καλσιτριόλη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις του συνδρόμου ανευρίσκεται παραδόξως φυσιολογική παρά την υπερασβεστιαμία.

Η περιγραφόμενη περίπτωση συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεως παρουσιάζει ενδιαφέρον διότι αφορά ασθενή με υποπαραθυρεοειδισμό, στον οποίο ήταν

αναγκαία η εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης με ανθρακικό ασβέστιο και αλφα-καλσιδόλη. Η απουσία παραθορμόνης έχει ως αποτέλεσμα η ομοιόσταση του ασβεστίου και της βιταμίνης D να εξαρτάται αποκλειστικά από τη δοσολογία υποκατάστασης και ως εκ τούτου ο κίνδυνος διαταραχής της να είναι μεγάλος, θέτοντας τους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό σε κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεως. Στην περίπτωση του ασθενούς, παρά την ύπαρξη της χαρακτηριστικής εργαστηριακής τριάδας του συνδρόμου, ήταν αναγκαίο να αποκλειστεί η υπερασβεστιαμία του καρκίνου ως αίτιο της υπερασβεστιαμίας, εξαιτίας του ιστορικού καρκινώματος λάρυγγα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel AM, Adeseun GA, Goldfarb S. Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients* 2013, 12: 4880-4893.
2. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1: 641-654.
3. Patel AM, Goldfarb S. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21: 1440-1443.
4. Grubb M, Gaurav K, Panda M. Milk-alkali syndrome in a middle-aged woman after ingesting large doses of calcium carbonate: a case report. *Cases Journal* 2009, 2:8198.
5. Tal A, Powers K. Milk-alkali syndrome induced by 1,25(OH)₂D in a patient with hypoparathyroidism. *J Natl Med Assoc* 1996, 88: 313-314.
6. Fernandez-Garcia M, Vazquez L, Hernandez JL. Calcium-alkali syndrome in post-surgical hypoparathyroidism. *QJM* 2012, 105: 1209-1212.

Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism

Christodoulos Dolapsakis, Kalliopi Milaki, Maria Bachlitzanaki

General Hospital-Health Center of Ierapetra, Internal Medicine Department, Crete

ABSTRACT

The milk-alkali syndrome or calcium-alkali syndrome was originally described before almost 80 years in patients treated with large quantities of milk and calcium for the treatment of peptic ulcer disease. The syndrome now is the third leading cause of hypercalcemia behind primary hyperparathyroidism and malignancy, because of the large number of patients who take calcium and vitamin D for the prevention and treatment of osteoporosis. We present a case of milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism who was on replacement therapy with calcium carbonate and alfa-calcidol and presented with hypercalcemia, renal failure and metabolic alkalosis, which is the hallmark triad of milk-alkali syndrome.

Keywords: Milk-alkali syndrome, hypoparathyroidism

Citation

C. Dolapsakis, K. Milaki, M. Bachlitzanaki. Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism. Report of a case. *Scientific Chronicles* 2014;19(2): 185-189.

Angioleiomyoma of the finger: A case report

Tammy Rosen Marinou¹, E.Moustou², T.B. Grivas¹, A. Zizi-Serbetzoglou²

¹ Department of Orthopaedics and Traumatology and ² Pathology Department, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Angioleiomyomas are benign soft tissue tumours originating from smooth muscle cells of arterial or venous walls. We report a case of such a tumour in the finger of a 41 year old man. After excision, histopathologic and immunohistochemical studies confirmed the diagnosis. Angioleiomyomas should be considered in the differential diagnosis of soft tissue masses, keeping in mind that the clinical diagnosis of such lesions is often difficult and usually requires pathologic examination. A brief literature review is included.

Keywords: Angioleiomyoma, finger

Citation

T. Rosen Marinou, E.Moustou, T.B. Grivas, A. Zizi-Serbetzoglou. *Angioleiomyoma of the finger: A case report. Scientific Chronicles* 2014;19(2): 190-195.

BACKGROUND

Angioleiomyomas are relatively rare benign, solitary, smooth muscle tumours [1]. They are twice as common in women as men [2], presenting in the 4th to 6th decades of life, usually in the lower extremities [3]. The tumour forms a nodule that elevates the skin and is on average less than 2cm in diameter. There is no distinctive clinical presentation other than pain and/or tenderness, which is a complaint in approximately 60% of patients, due to irritation of the underlying nerves either mechanically or through mast cell mediation [3]. We report a case of an angioleiomyoma of the finger of a man. To the best of our knowledge this location is extremely rare.

CASE PRESENTATION

A 41yr old male truck driver presented with a nodule located on the palmar and radial surface of the base of the fifth finger of the left hand. (Fig.1) The nodule was believed to have existed for 4 months with slow, progressive growth.



Figure 1. Pre-operative view of the tumour.

The patient's major complaint was difficulty in using the finger for work. The pain was exacerbated by gripping the steering wheel of his vehicle. There was slight limitation of movement of the finger. Upon physical examination a soft, non-fluctuant nodule was detected which was tender to palpation. No changes in the overlying skin were detected. Sensation in the distal finger was normal. The nodule was further investigated pre-operatively with radiological and MRI techniques.

Under local anesthesia, an L-shaped incision was made on the palmar I surface, extending distally along the radial side of the finger. (Surgeon TBG) The nodule was dissected from the skin with the aid of scissors. It was bound to the angioneurotic bundle on the radial side of the small finger. After being freed from the bundle the nodule was excised in full, revealing a kidney shaped tumor 2.5cm x1.5cm in size.(Fig.2)



Figure 2. Macroscopic view of the tumour, after excision.

The skin was closed with 3/0 nylon sutures, which were removed after 15 days as the wound had satisfactorily healed.

Macroscopically the nodule was well circumscribed with an average diameter of 2cm, yellow and fairly firm. It was composed of small vessels with an apparent smooth-muscle thickening of their walls, in an edematous stroma with degeneration (Fig.3).

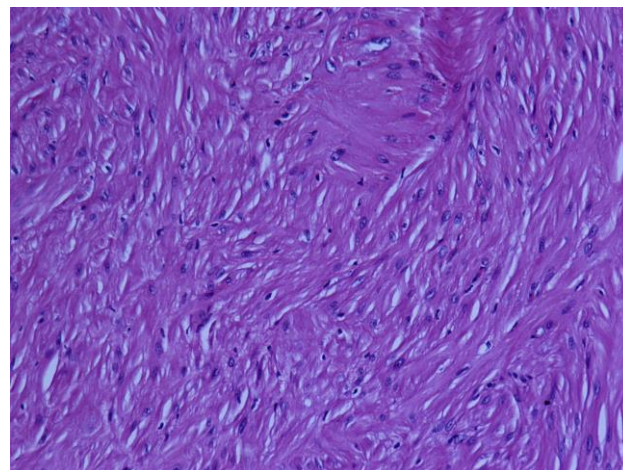


Figure 3. Tumour cells with H+E stain x200. The tumor consists of smooth muscle tissue punctuated with thick-walled vessels. The inner layer of muscle is usually arranged circumferentially and the outer layer blends with less well ordered smooth muscle tissue.

Immunohistochemically, the tumor cells were reactive for vimentin (+), desmin (+) (Fig.4), actin (+) (Fig.5), but not for S100p (-), which confirmed our diagnosis of angioleiomyoma.

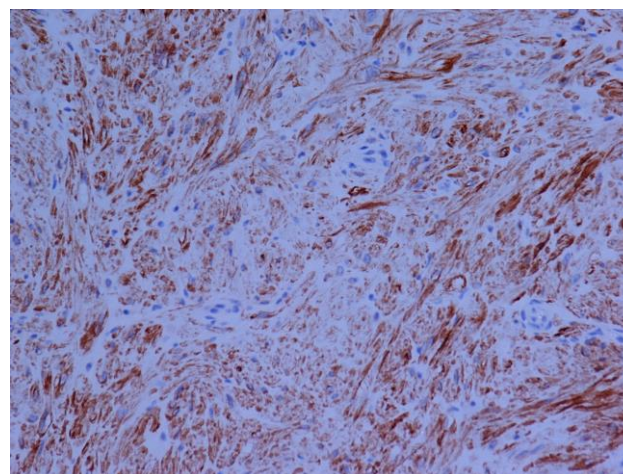


Figure 4. Tumour cells reactive for desmin (+), x200. Immunostain of an angioleiomyoma showing positivity of fascicles of spindle cells.

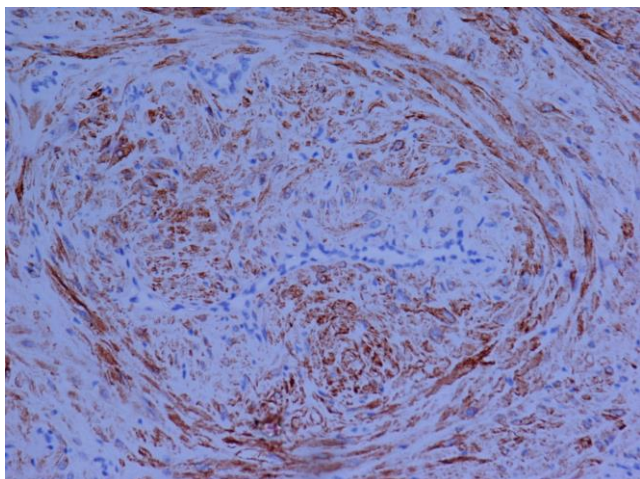


Figure 5. Tumour cells reactive for actin (+), x200. Immunostain of an angioleiomyoma showing positivity of fascicles of spindle cells.

At follow-up, the patient's little finger after 5 years is without any problem, (Fig. 6).



Figure 6. Clinical picture of the finger at follow-up after 5 years.

DISCUSSION

Angioleiomyomas, or vascular leiomyomas, were first described in 1937 by AP Stout [4]. Their clinical manifestations are limited to pain and/or tenderness in 60% of the cases, possibly due to local tissue anoxia or compression of a cutaneous nerve by the tumour. Pain is occasionally exacerbated by pressure, change in temperature, pregnancy

[3,5] or menses [6]. Their size is up to 2cm in diameter in 80% of the cases, but cases of giant angioleiomyomas have also been reported [3,7]. Traumatic neuromas, glomus tumors, eccrine spiradenomas and angiolipomas constitute the classic five spontaneously painful nodules of skin and soft tissues [8].

There are no specific imaging techniques for angioleiomyomas [11], but MRI can better delineate the lesion and define its relationship with adjacent structures. Okahashi et al. used the ischemic test described by Hildreth for glomus tumours. This test is positive when a vascular component is discovered in a tumour and it might be useful in clinical practice [9,10].

These tumours occur more frequently in the lower extremities of women, while their appearance in the head, trunk or upper extremities is more common in men [3,7]. Reports of angioleiomyomas in the hand are rare and even more so in the finger. They account for 5-12% of all hand tumours.

Microscopically, Four histological subtypes of angioleiomyomas have been described [3,12]: (i) Capillary or solid angioleiomyomas having a rich smooth muscle cell stratification surrounding and holding a few thin vascular channels, (ii) Venous angioleiomyomas characterized by more numerous and thicker vascular channels than found in capillary angioleiomyomas, (iii) Cavernous angioleiomyomas having widened vascular channels surrounded by a thin layer of smooth muscle cells and (iv) Combined capillary and venous angioleiomyomas.

The tumours have a characteristic appearance that varies little from case to case, that being of a well demarcated nodule of smooth muscle tissue punctuated with thick-walled vessels with partially patent lumens. Typically, the

inner layers of smooth muscle of the vessel are arranged in an orderly circumferential fashion, and the outer layers spin or swirl away from the vessel, merging with the less well ordered peripheral muscle fibres. Areas of myxoid change, hyalinization, calcification and fat are seen. Mitotic activity is absent and there is no necrosis or haemorrhage [13]. Bizarre nuclear forms are occasionally encountered, a feature of no prognostic significance [14].

The spindle cells of smooth muscle tissue are immunoreactive for smooth muscle markers (actin and desmin)

Angiomyomas are benign soft tissue tumours; this category includes both cutaneous and deep soft tissue leiomyomas. The vascular angiomyomas differ from cutaneous leiomyomas in their anatomic distribution, predominantly subcutaneous, and in their predilection for women. The leiomyomas of deep soft tissue are much larger than their superficial counterparts and usually display a greater spectrum of histological changes [13].

Angioleiomyomas account for 5% of all benign neoplasms of soft tissues [15]. They should be distinguished from all nodular lesions of the extremities, like lipomas, ganglia, fibromas, schwannomas,

hemangiomas, pseudoaneurysms, inclusion cysts, giant cell tumours of the tendon sheath and glomus tumours [16].

Very little is known about the molecular cytogenetic changes in angioleiomyomas. Nishio J et al have identified chromosomal regions that may contain genes involved in the development of at least some of them. Further, the most common recurrent loss was observed in chromosome 22 (the minimal common region was 22q11.2 in five cases) and the most recurrent gain was seen at Xq (three cases) [17].

Diagnosis is usually made after surgical excision and histological study of the tumour. Three case reports in the literature note that steroid injections and bandaging were of little therapeutic value. Simple excision is generally an adequate therapy as recurrence is very rare. However, malignant transformation has been reported. [13,18]

CONCLUSION

Angioleiomyoma should be considered in the differential diagnosis of every sub-cutaneous well-circumscribed tumour of the hand and finger. Surgical excision is curative and recurrence is minimal.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

REFERENCES

1) Murphy GF, Elder DE: Non-melanocytic tumors of the skin. In Atlas of Tumor Pathology. Third Series Fascicle1. (Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC),1991: 253–255.

- 2) Duhig JJ, Ayer JP: Vascular leiomyoma: a study of 61 cases. *Arch Pathol* 1959, 68:424.
- 3) Hachisuga T, Hashimoto H, Enjoji M: Angioleiomyoma: A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer* 1984, 54:126-130.
- 4) Stout AP: Solitary cutaneous and subcutaneous leiomyoma. *Am J Cancer* 1937, 29:435-469.
- 5) Billings S, Folpe AL, Weiss SW: Do leiomyomas of deep soft tissue exist? An analysis of highly differentiated smooth muscle tumors of deep soft tissue supporting two distinct subtypes. *Mod Pathol*.
- 6) Bardach H, Ebner H: Das angiolmyoma Der Haut. *Hautarzt* 1975, 26:638.
- 7) Morimoto N: Angiomyoma, A clinicopathologic study. *Med J Kagoshima Univ* 1973, 24:663-683.
- 8) Lendrum AC: Painful tumors of the skin. *Ann R Coll Surg Engl* 1947, 1:62-67.
- 9) Okahashi K, Sugimoto K, Iwai M, Oshima M, Takakura Y: Intraarticular angioleiomyoma of the knee: a case report. *Knee* 2006, 13:330-332.
- 10) Hildreth DH: The ischemic test for glomus tumor. A newdiagnostic test. *Rev Surg* 1970, 27:147-148.
- 11) Hwang JW, Ahn JM, Kang HS, Suh JS, Kim SM, Seo JW: Vascular leiomyoma of an extremity: MR imaging-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1998, 171:981-5.
- 12) Katenkamp D, Kosmehl H, Langbein L: Angiomyome: eine pathologische-anatomisch Analyse von 229 Fallen. [Angiomyoma. A pathologo-anatomic analysis of 229 cases]. *Zentralb Allg Pathol Anat* 1988, 134:423-433.
- 13) Enzinger FMM, Weiss SW: Soft tissue tumors. St. Louis: Mosby Year Book. Incorporated; 1994.
- 14) Carla TG, Filotico R, Filotico M: Bizzare angiomyomas of superficial soft tissues. *Pathologica* 1991, 83:237-242
- 15) Ramesh P, Annapureddy SR, Khan F, Sutaria PD: Angioleiomyoma: a clinical, pathological and radiological review. *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58(6):587-591.
- 16) Asterios Dramis and Robert J. Grimer: Angioleiomyoma: A Rare Cause of Fixed Flexion Contracture of the Elbow Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2006, Article ID 93569, Pages 1-2
- 17) Nishio J, Iwasaki H, Ohjimi Y, Ishiguro M, Kobayashi K, Nabeshima K, Naito M, Kikuchi M: Chromosomal imbalances in angioleiomyomas by comparative genomic hybridization. *Int J Mol Med*. 2004 13(1):13-6.
- 18) Herren DB, Zimmermann A, Buchler U: Vascular leiomyoma in an index finger undergoing malignant transformation. *J Hand Surg* 1995, 20B:484-487.

Αγγειολειομύωμα του δακτύλου: περιγραφή περίπτωσης

Τάμμο Ρόζεν Μαρίνου ¹, Ελένη Μούστου ², Θεόδωρος Γρίβας ¹, Αδαμαντία Ζήζη-Σερμπετζόγλου ²

¹ Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας και ² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αγγειολυομύωματα είναι καλοήθης όγκοι των μαλακών μορίων προερχόμενα από τα λεία μυικά κύτταρα των τοιχωμάτων των φλεβών και των αρτηριών. Εδώ περιγράφουμε μια περίπτωση ενός τέτοιου όγκου στο δάκτυλο ενός 41 ετών άνδρα. Μετά την εκτομή του, η ιστολογική και ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις επιβεβαίωσαν την διάγνωση. Τα αγγειολυομύωματα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των όγκων των μαλακών μορίων, έχοντας κατά νου ότι η κλινική διάγνωσή τους είναι συχνά δύσκολη κι απαιτεί παθολογοανατομική εξέταση. Επίσης περιλαμβάνεται βραχεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Λέξεις ευρετηρίου: Αγγειολυομύωμα, δάκτυλο

Παραπομπή

T. Ρόζεν Μαρίνου, Ε. Μούστου, Θ. Γρίβας, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου. Αγγειολειομύωμα του δακτύλου: περιγραφή περίπτωσης. Επιστημονικά Χρονικά 2014;19(2):190-195.

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης και της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης ISH/ASH

Σ. Αντωνόπουλος, Π. Μιστολής

Β' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

Για πρώτη φορά δημοσιεύονται κοινές νέες απλουστευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης (ISH) και της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης (ASH)¹. Το 2003, τόσο η ISH² σε συνεργασία με τον WHO² όσο και η JNC7³ δημοσίευσαν τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και από τότε η ιατρική κοινότητα ανέμενε τις νεώτερες οδηγίες τους με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH)⁴ και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC)⁴. Αναμφισβήτητα η εμφανέστερη διαφορά μεταξύ των ASH/ISH και ESH/ESC κατευθυντηρίων οδηγιών είναι η έκταση τους μόνο 13 σελίδες για τις πρώτες και 76 σελίδες για τις δεύτερες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων στις περισσότερες χώρες του ανεπτυγμένου και αναπτυσσόμενου κόσμου εμφανίζει υπέρταση.

- Η υπέρταση είναι η πιο συνηθισμένη χρόνια πάθηση που αντιμετωπίζεται από γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης και άλλους επαγγελματίες υγείας.
- Οι περισσότεροι ασθενείς με υπέρταση εμφανίζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, οικογενειακό ιστορικό πρώιμων καρδιαγγειακών επεισοδίων, παχυσαρκία και κάπνισμα.
- Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με υπέρταση εμφανίζουν επαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των επιπέδων αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, όπως και νεφροπάθειας.
- Ο κίνδυνος των παθήσεων αυτών είναι μικρότερος όταν η αρτηριακή πίεση είναι περίπου 115/75 mm Hg

- Για τιμή ΑΠ μεγαλύτερης του 115/75 mm Hg, για κάθε αύξηση 20 mm Hg της Σ.Α.Π ή 10 mm Hg της Δ.Α.Π ο κίνδυνος καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων διπλασιάζεται.
- Ο υψηλός επιπολασμός της υπέρτασης οφείλεται αφενός στην αυξημένη ηλικία του πληθυσμού μας και τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η υψηλή πρόσληψη αλατιού αποτελεί εξίσου σημαντικό παράγοντα.
- Ο βασικός κίνδυνος συνδέεται με την αυξημένη Σ.Α.Π. Μετά την ηλικία των 50 ή 60 ετών, η Δ.Α.Π μπορεί να αρχίσει να μειώνεται, ωστόσο η Σ.Α.Π εξακολουθεί να αυξάνεται καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής.

ΠΩΣ ΟΡΙΖΕΤΑΙ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ;

- Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την διάγνωση της υπέρτασης όταν η Σ.Α.Π του ασθενούς είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mm Hg ή η ΔΑΠ είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg, ή και τα δύο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ΣΑΠ είναι πολύ σημαντική και αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση στην πλειονότητα των ασθενών.
- Οι τιμές αυτές ισχύουν για ενήλικους άνω των 18 ετών, παρότι για ασθενείς 80 ετών και άνω η ΣΑΠ έως 150 mm Hg είναι πλέον αποδεκτή.
- Ο θεραπευτικός στόχος της υπέρτασης είναι να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε επίπεδα κάτω από τις τιμές που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.
- Οι ορισμοί αυτοί στηρίζονται στα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών που καταδεικνύουν τα οφέλη της θεραπείας ασθενών με αυτά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Παρότι η αρτηριακή πίεση σε επίπεδο 115/75 mm Hg είναι ιδανική, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να δικαιολογούν την θεραπεία της υπέρτασης σε τόσο χαμηλό επίπεδο.
- Δεν διαθέτουμε επαρκείς πληροφορίες για νεότερους ενήλικες (18-55 ετών) ώστε να γνωρίζουμε εάν επωφελούνται από τον καθορισμό της υπέρτασης σε επίπεδο μικρότερο από 140/90 mmHg (π.χ. 130/80 mm Hg). Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες τείνουν να υιοθετούν την τιμή 140/90 mm Hg για όλους τους ενήλικες (έως 80 ετών). Ο στόχος χαμηλότερης αρτηριακής πίεσης μπορεί να αξιολογηθεί για νέους ενήλικες, με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είναι καλά ανεκτή.
- Ορισμένες πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διαγνωστικές τιμές 130/80 mm Hg για ασθενείς με διαβήτη ή χρόνια νεφροπάθεια. Ωστόσο, τα κλινικά οφέλη αυτού του χαμηλότερου στόχου δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ Α.Π

	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	<120 mmHg	<80 mmHg
ΠΡΟΥΠΕΡΤΑΣΗ	120-139 mmHg	80-89 mmHg
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ I	140-159 mmHg	90-99 mmHg
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ II	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ιδιοπαθής υπέρταση

- Περίπου το 95% των ενηλίκων με υψηλή αρτηριακή πίεση εμφανίζουν ιδιοπαθή υπέρταση
- Τα αίτια της ιδιοπαθούς υπέρτασης δεν είναι γνωστά, παρότι αναφέρονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.
- Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερβολική πρόσληψη αλατιού, την παχυσαρκία και ενδεχομένως την καθιστική ζωή.
- Ορισμένοι γενετικοί παράγοντες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν υψηλή δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και την ευαισθησία στην επίδραση διαιτητικού άλατος στην αρτηριακή πίεση.
- Μία άλλη συνήθης αιτία της υπέρτασης είναι η αγγειακή σκλήρυνση, η οποία προκαλεί την μεμονωμένη συστολική υπέρταση και απαντάται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Δευτεροπαθής υπέρταση

- Η δευτεροπαθής υπέρταση αφορά σχεδόν το 5% του συνόλου του περιστατικών υπέρτασης, όπου η αιτία της υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να εντοπιστεί και μερικές φορές να θεραπευθεί.
- Οι κύριοι τύποι δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η χρόνια νεφροπάθεια, η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, ο υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, νόσοι θυρεοειδούς και η υπνική άπνοια.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

- Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μετρηθεί είτε με ένα κλασικό πιεσόμετρο με τη χρήση στηθοσκοπίου είτε με τη βοήθεια μίας αυτόματης ηλεκτρονικής συσκευής. Η ηλεκτρονική συσκευή

-εάν είναι διαθέσιμη- είναι προτιμότερη διότι παρέχει περισσότερο αναπαραγώγιμα αποτελέσματα σε σχέση με την παραδοσιακή μέθοδο.

- Τα πιεσόμετρα που εφαρμόζουν στο δάχτυλο ή τον καρπό είναι συχνά ανακριβή και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.
- Είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό μέγεθος περιχειρίδος.
- Στην αρχική αξιολόγηση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετρηθεί και στα δύο άκρα. Εάν οι μετρήσεις είναι διαφορετικές, τότε το άκρο με την υψηλότερη τιμή θα πρέπει να χρησιμοποιείται στο εξής για τις μετρήσεις.
- Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετριέται αφού οι ασθενείς έχουν ουρήσει. Οι ασθενείς πρέπει να είναι καθιστοί με την πλάτη τους υποστηριζόμενη και τα πόδια τους να ακουμπούν στο έδαφος και να είναι στην ίδια θέση για 5 λεπτά.
- Το χέρι του ασθενούς που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση θα πρέπει να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με την καρδιά και να είναι άνετα ακουμπισμένο στο τραπέζι.
- Είναι προτιμότερο να γίνονται 2 μετρήσεις, με 1-2 λεπτά διαφορά, και να χρησιμοποιείται ο μέσος όρος των μετρήσεων αυτών.
- Επίσης, είναι χρήσιμο να μετράται και η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση (συνήθως μετά από 1 και ύστερα μετά από 3 λεπτά) ιδίως σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς.
- Σε γενικές γραμμές, η διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να επιβεβαιώνεται και από μία πρόσθετη επίσκεψη, συνήθως 1-4 εβδομάδες μετά την πρώτη επίσκεψη. Και στις δύο περιπτώσεις, η Σ.Α.Π πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mmHg ή η Δ.Α.Π πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg ή και τα δύο προκειμένου να γίνει η διάγνωση της υπέρτασης.
- Εάν η αρτηριακή πίεση είναι πολύ υψηλή (π.χ. η Σ.Α.Π μεγαλύτερη ή ίση με 180 mm Hg), η διάγνωση και-ανάλογα με την περίπτωση- η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει άμεσα
- Για τους γιατρούς και το προσωπικό που δεν είναι εξειδικευμένοι στην μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται κατάλληλη εκπαίδευση για την εκτέλεση αυτής της πολύ σημαντικής τεχνικής.
- Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Συχνά, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν μόνο από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που απαιτούν προσοχή.
- Η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με υπέρταση απαιτεί μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, το ιατρικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, τη φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και διάφορα περαιτέρω διαγνωστικά τεστ.

Ιστορικό

- Ρωτήστε τον ασθενή για παλαιότερα καρδιαγγειακά επεισόδια, διότι συχνά υποδηλώνουν σημαντικές πιθανότητες μελλοντικών επεισοδίων που ενδέχεται να επηρεάσουν την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής για την θεραπεία της υπέρτασης και θα χρειαστούν πιο επιθετική φαρμακευτική αγωγή για όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, ρωτήστε τους ασθενείς εάν έχουν διαγνωσθεί στο παρελθόν με υπέρταση και σε αυτή την περίπτωση πώς αντέδρασε ο οργανισμός τους στη φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν.

Ατομικό αναμνηστικό

Αγγειακά εγκεφαλικά ή παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή άνοια. Γιατί είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία; Για ασθενείς με αυτά τα επεισόδια στο παρελθόν, μπορεί να είναι απαραίτητο να συμπεριληφθούν συγκεκριμένα φάρμακα στην αγωγή τους, για παράδειγμα αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και διουρητικά, καθώς και υπολιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες) αλλά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Η στεφανιαία νόσος, συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης και επέμβασης επαναγγείωσης. Γιατί είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία; Κάποια φάρμακα είναι προτιμότερα από άλλα, για παράδειγμα β αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, στατίνες και αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες (ασπιρίνη).

Καρδιακή ανεπάρκεια ή συμπτώματα που υποδηλώνουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Γιατί είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία; Ορισμένα φάρμακα είναι προτιμότερα από άλλα, συμπεριλαμβάνοντας αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, β αποκλειστές, διουρητικά και σπιρονολακτόνη.

Χρόνια νεφροπάθεια. Γιατί είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία; Ορισμένα φάρμακα είναι προτιμότερα, όπως για παράδειγμα αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (παρότι οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων δεν πρέπει να χορηγούνται συνδυαστικά), στατίνες και διουρητικά (μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθούν διουρητικά αγκύλης εάν το εκτιμώμενο ποσοστό σπειραματικής διήθησης είναι κάτω από 30 ml/min/1.732) και ο θεραπευτικός στόχος της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι χαμηλότερος (130/80 mm Hg) εάν υπάρχει λευκωματουρία. Σημείωση: σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, η χρήση ορισμένων φαρμάκων απαιτεί συχνά την εμπειρία ενός νεφρολόγου.

Περιφερειακή αρτηριακή νόσος. Γιατί είναι σημαντικό αυτό το στοιχείο; Αυτό το εύρημα υποδηλώνει προχωρημένη αρτηριακή νόσο που μπορεί να υπάρχει και στην στεφανιαία ή εγκεφαλική κυκλοφορία. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ζωτικής σημασίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Σακχαρώδης διαβήτης. Γιατί είναι σημαντικό αυτό το στοιχείο; Η κατάσταση αυτή σχετίζεται συχνά με την υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ορισμένα φάρμακα όπως αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

αγγειοτενσίνης πρέπει να χορηγούνται, ιδίως εάν υπάρχουν ενδείξεις λευκωματουρίας ή χρόνιας νεφροπάθειας.

Υπνική άπνοια. Γιατί είναι σημαντικό αυτό το στοιχείο; Συχνά απαιτείται ειδική θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς.

Ενημερωθείτε για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Γιατί είναι σημαντικό; Αυτοί οι παράγοντες ενδέχεται να επηρεάσουν τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και την επιλογή θεραπείας για την υπέρταση. Έτσι, το να γνωρίζουμε για την ηλικία, την δυσλιπιδαιμία, την μικρολευκωματινουρία, την ουρική αρθρίτιδα ή το οικογενειακό ιστορικό για υπέρταση και διαβήτη είναι πολύτιμα. Τα κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου ο οποίος πρέπει να αναφέρεται, ώστε να δοθούν συμβουλές για την διακοπή αυτής της επικίνδυνης συνήθειας..

Ενημερωθείτε για *συγχορηγούμενα φάρμακα*. Φάρμακα που λαμβάνονται συχνά (για ενδείξεις που δεν σχετίζονται με την θεραπεία για την υπέρταση) είναι πιθανό να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και επομένως πρέπει να διακοπούν εάν είναι εφικτό. Στα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αντισυλληπτικά, γλυκόριζα, καρβενoxολόνη, αγγειοσυσταλτικές ρινικές σταγόνες, η κοκαΐνη, οι αμφεταμίνες, η ερυθροποιητίνη, η κυκλοσπορίνη, γλυκο- και μεταλοκορτικοστεροειδή.

Αντικειμενική εξέταση

Στην πρώτη επίσκεψη, είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί πλήρης αντικειμενική εξέταση.

- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης.
- Καταγραφή του βάρους και ύψους του ασθενούς και υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος. Γιατί είναι σημαντικό αυτό το στοιχείο; Αυτό το στοιχείο βοηθά στον ορισμό στόχων για απώλεια βάρους και το αν ο ασθενής είναι παχύσαρκος ή όχι θα επηρεάσει την επιλογή της θεραπείας για την υπέρταση. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου, μπορεί παραδόξως να είναι μεγαλύτερος σε αδύνατους υπερτασικούς ασθενείς παρά σε παχύσαρκους ασθενείς.
- Περιφέρεια μέσης. Γιατί είναι σημαντικό αυτό το στοιχείο; Ανεξάρτητα από το βάρος, το στοιχείο αυτό βοηθά να προσδιορίσουμε εάν ο ασθενής παρουσιάζει μεταβολικό σύνδρομο ή κινδυνεύει να εκδηλώσει διαβήτη τύπου 2. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος όταν η ένδειξη είναι μεγαλύτερη από 102 cm για τους άνδρες και μεγαλύτερη από 88 cm για τις γυναίκες.
- Ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Γιατί είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία; Αυτή η διάγνωση επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την επιλογή θεραπείας για την υπέρταση.
- Νευρολογική εξέταση. Γιατί είναι σημαντική; Μπορεί να εντοπίσει ευρήματα προγενέστερου εγκεφαλικού επεισοδίου και να επηρεάσει την επιλογή της θεραπείας για την υπέρταση.
- Οφθαλμοί: εάν είναι δυνατόν, πρέπει να ελεγχθεί ο βυθός για υπερτασικές ή διαβητικές διαταραχές, καθώς και η περιοχή γύρω από τα μάτια για ευρήματα όπως ξανθώματα.

- Σφύξεις: Είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι περιφερικές σφύξεις. Εάν είναι χαμηλές ή δεν υπάρχουν, αυτό μπορεί να υποδεικνύει περιφερική αρτηριοπάθεια.

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

• Εξέταση αίματος

Το δείγμα θα πρέπει να ληφθεί κατά προτίμηση μετά από 12ωρη νηστεία.

Ηλεκτρολύτες (κάλιο / νάτριο). Γιατί είναι σημαντικοί; Εδώ δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο κάλιο: τα υψηλά επίπεδα μπορεί να υποδηλώνουν νεφροπάθεια, ιδίως εάν η κρεατινίνη είναι αυξημένη. Και τα χαμηλά επίπεδα μπορεί να υποδηλώνουν υπεραλδοστερονισμό

Γλυκόζη. Γιατί είναι σημαντική; Εάν είναι αυξημένη, μπορεί να είναι ενδεικτικό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή, εάν είναι ιδιαίτερα αυξημένη, μπορεί να υποδηλώνει διαβήτη. Εάν είναι εφικτό, θα πρέπει να μετράται η αιμοσφαιρίνη A1C

Κρεατινίνη και ουρία αίματος (εκτίμηση GFR). Γιατί είναι σημαντικά; Τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης υποδηλώνουν συνήθως νεφρική νόσο.

Λιπίδια. Γιατί είναι σημαντικά; Τα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης ή οι χαμηλές τιμές HDL σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης μπορούν να θεραπευτούν συνήθως με στατίνες.

Αιμοσφαιρίνη/αιματοκρίτης. Γιατί είναι σημαντικά; Οι μετρήσεις αυτές μπορούν να διαγνώσουν παθήσεις που σχετίζονται με την υπέρταση(αναιμία χρόνιας νεφρικής νόσου) .

Τρανσαμινάσες. Γιατί είναι σημαντικές; Ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία. Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα είναι πιθανό να παρουσιάζουν ηπατικές διαταραχές που πρέπει να εντοπιστούν και να ληφθούν υπόψη στη συνολική αντιμετώπιση του ασθενούς.

• Γενική ούρων.

Λευκωματουρία. Γιατί είναι σημαντική; Εάν υπάρχει, μπορεί να είναι ενδεικτική νεφροπάθειας και να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια. Γιατί είναι σημαντικά; Θετικές ενδείξεις μπορεί να υποδηλώνουν λοιμώξεις του ουροποιητικού, νεφροπάθειες (παρεγχυματική νεφρική νόσος λόγω κατάχρησης αναλγητικών) ή άλλες πιθανές σοβαρές παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος (όγκοι).

• Ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Γιατί είναι σημαντικό; Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών μπορεί να συμβάλει στον εντοπισμό προγενέστερου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (η οποία υποδηλώνει βλάβη οργάνου στόχου και καταδεικνύει την ανάγκη καλού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί ακόμη να εντοπίσει καρδιακές αρρυθμίες

όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή (η οποία υπαγορεύει τη λήψη ορισμένων φαρμάκων) ή παθήσεις όπως ο κολλοκοιλιακός αποκλεισμός (ο οποίος απαγορεύει τη λήψη ορισμένων φαρμάκων). Το υπερηχοκαρδιογράφημα, εάν διατίθεται, μπορεί να είναι εξίσου χρήσιμο στην αξιολόγηση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας κι στην αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας.

ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Στόχος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση της υπέρτασης και η αντιμετώπιση όλων των αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων λιπιδαιμικών διαταραχών, δυσανεξίας στη γλυκόζη ή διαβήτη, παχυσαρκίας και καπνίσματος.

Για την υπέρταση, ο θεραπευτικός στόχος για την Σ.Α.Π είναι <140 mm Hg και για την Δ.Α.Π <90 mm Hg. Στο παρελθόν, οι κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν τιμές $<130/80$ mm Hg για ασθενείς με διαβήτη, χρόνια νεφροπάθεια και στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτές τις χαμηλότερες τιμές, επομένως ο στόχος $<140/90$ mm Hg θα πρέπει να υιοθετείται σε γενικές γραμμές, παρότι αρκετοί ειδικοί προτείνουν πίεση στόχο $<130/80$ mm Hg εάν υπάρχει λευκωματουρία σε ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι σε ασθενείς 80 ετών και άνω, η επίτευξη Σ.Α.Π <150 mm Hg συνδέεται με σημαντική πρόληψη από καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια και επομένως τίθεται πλέον ο στόχος μίας τιμής $<150/90$ mm Hg για ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την ομάδα.

Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι ασθενείς ότι η αντιυπερτασική αγωγή απαιτείται δια βίου.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ορισμένες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής έχουν δείξει ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Εκτός από την συνεισφορά τους στη θεραπεία της υπέρτασης, οι στρατηγικές αυτές είναι επωφελείς και για την αντιμετώπιση των περισσότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Προτείνεται απώλεια βάρους, μείωση της πρόσληψης αλατιού, άσκηση (αερόβια προπόνηση αντοχής), μείωση κατανάλωσης αλκοόλ και διακοπή καπνίσματος.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

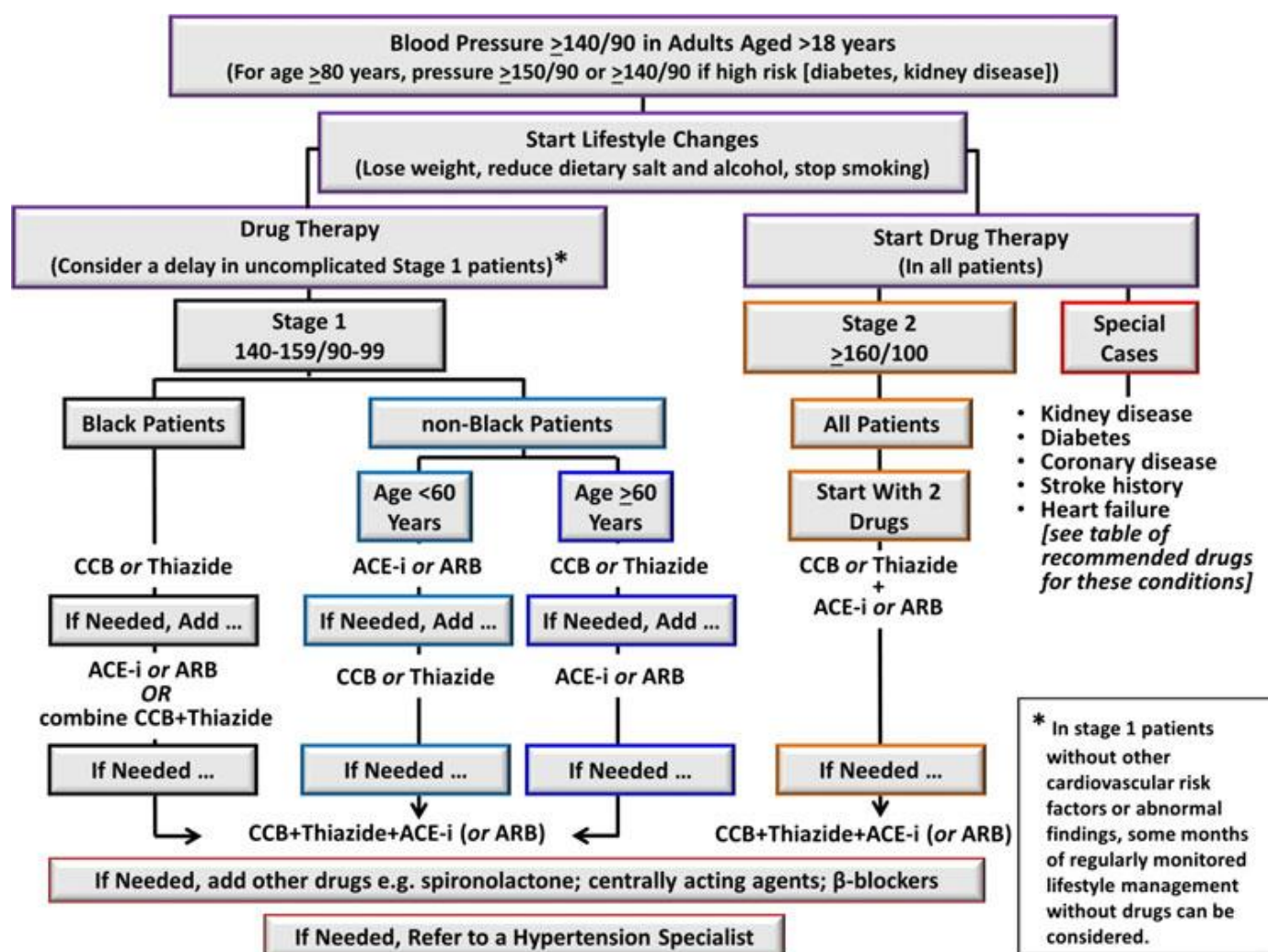
Έναρξη της θεραπείας: (βλ. αλγόριθμο στο σχήμα 1). Η θεραπεία με φάρμακα πρέπει να επιλέγεται για ασθενείς με αρτηριακή πίεση $>140/90$ mm Hg, στους οποίους οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν υπήρξαν αποδοτικές.

Σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου II (αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση με $160/100$ mm Hg), η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη διάγνωση, συνήθως με συνδυασμό δύο φαρμάκων, χωρίς να περιμένουμε να δούμε τα αποτελέσματα των αλλαγών στον τρόπο ζωής του ασθενούς.

Για ασθενείς άνω των 80 ετών, το προτεινόμενο όριο για έναρξη της θεραπείας είναι μία τιμή μεγαλύτερη ή ίση από 150/ 90 mm Hg.

Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται περισσότερα από ένα φάρμακα για να επιτύχουν έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης.

Σε γενικές γραμμές, πραγματοποιείται αύξηση της δοσολογίας των φαρμάκων κάθε 2-3 εβδομάδες ανάλογα με την κρίση του γιατρού. Οι περισσότεροι ασθενείς αναμένεται να ρυθμίσουν την αρτηριακή πίεση σε 6-8 εβδομάδες.



Σχήμα 1. This algorithm summarizes the main recommendations of these guidelines. At any stage it is entirely appropriate to seek help from a hypertension expert if treatment is proving difficult. In patients with stage 1 hypertension in whom there is no history of cardiovascular, stroke, or renal events or evidence of abnormal findings and who do not have diabetes or other major risk factors, drug therapy can be delayed for some months. In all other patients (including those with stage 2 hypertension), it is recommended that drug therapy be started when the diagnosis of hypertension is made. CCB indicates calcium channel blocker; ACE-i, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; thiazide, thiazide or thiazide-like diuretics. Blood pressure values are in mm Hg.

Επιλογή φαρμάκων

Αυτό θα πρέπει να καθορίζεται από την ηλικία, την εθνικότητα/φυλή και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιλογή φαρμάκων σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς άλλες σοβαρές παθήσεις			
Τύπος ασθενή	Πρώτο φάρμακο	Προσθήκη δεύτερου φαρμάκου εάν χρειάζεται να επιτευχθεί BP <140/90 mm Hg	Προσθήκη τρίτου φαρμάκου εάν χρειάζεται να επιτευχθεί BP <140/90 mm Hg
A. Όταν η υπέρταση είναι η μοναδική ή η κύρια πάθηση Νέγροι ασθενείς (Αφρικανικής καταγωγής) Όλες οι ηλικίες Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά		Αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (εάν δεν διατίθεται, μπορεί να προστεθεί εναλλακτικό φάρμακο πρώτης επιλογής)	Συνδυασμός ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου + αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης + θειαζιδικά διουρητικά
Λευκοί και άλλοι μη νέγροι ασθενείς έως 60 ετών	Αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά	Συνδυασμός ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου + αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης + θειαζιδικά διουρητικά
Λευκοί και άλλοι μη νέγροι ασθενείς 60 ετών και άνω	Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά (παρότι οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή οι αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης είναι συνήθως εξίσου αποτελεσματικοί)	Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά εάν ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ο αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης έχει χρησιμοποιηθεί πρώτα)	Συνδυασμός ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου + αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης + θειαζιδικά διουρητικά
B. Όταν η υπέρταση σχετίζεται με άλλες παθήσεις Υπέρταση και διαβήτης ARB ή αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης Σημείωση: οι νέγροι ασθενείς μπορούν να ξεκινούν με Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά		Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά Σημείωση: σε νέγρους ασθενείς, ξεκινήστε με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά, προσθέστε αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	Το εναλλακτικό δεύτερο φάρμακο (θειαζιδικά ή Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου)
Υπέρταση και χρόνια νεφροπάθεια	ARB ή αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης Σημείωση: σε νέγρους ασθενείς, ένδειξη για προστατευτικές επιδράσεις στα νεφρά των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά	Το εναλλακτικό δεύτερο φάρμακο (θειαζιδικά ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου)
Υπέρταση και κλινική στεφανιαία νόσος	Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά	Το εναλλακτικό δεύτερο φάρμακο (θειαζιδικά ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου)
Υπέρταση και ιστορικό εγκεφαλικών	Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Θειαζιδικά διουρητικά ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	Το εναλλακτικό δεύτερο φάρμακο (θειαζιδικά ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου)
Υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια	Οι ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν συνήθως αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης + β αποκλειστές + διουρητικά + σπιρινολακτόνη ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση. Ένας Ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου διυδροπυριδίνης μπορεί να προστεθεί εάν χρειάζεται για τον έλεγχο της πίεσης		

Συντομοίσεις: ACE: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARB: αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης, BP:αρτηριακή πίεση, CCB: ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. *Τα CCB είναι γενικά προτιμότερα, αλλά οι θειαζιδικά είναι πιο οικονομικά. *Τα ARB μπορούν να ληφθούν, διότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης μπορεί να προκαλέσουν βήχα και αγγειοοίδημα, παρά το γεγονός ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης μπορεί να είναι πιο οικονομικοί. *Εάν το eGFR είναι μικρότερο από 40 mL/min, τότε μπορεί να χρειαστεί διουρητικό αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδα ή τορσεμίδα). *Σημείωση:Εάν υπάρχει ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, προτιμώνται ένας β αποκλειστής και ένα ARB/ή αναστολέας ACE ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση.
Σημείωση: Εάν χρησιμοποιείτε διουρητικό, υπάρχουν επαρκή στοιχεία για νταμαμίδα (εάν διατίθεται)

Η επιλογή των φαρμάκων καθορίζεται επίσης από άλλες παθήσεις (π.χ. διαβήτη και στεφανιαία νόσος) που σχετίζονται με την υπέρταση. Η εγκυμοσύνη επηρεάζει εξίσου την επιλογή των φαρμάκων.

ΤΕΛΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

Οι συγγραφείς των οδηγιών διατυπώνουν την άποψη ότι δεν είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ένα ενιαίο σύνολο κατευθυντηρίων οδηγιών. Προσδοκούν από τους ειδικούς που είναι εξοικειωμένοι με τις συνθήκες του τόπου τους να τροποποιήσουν τις προτάσεις και να δημιουργήσουν πρακτικές οδηγίες που θα βοηθήσουν στην καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας να παράσχουν την καλύτερη δυνατή φροντίδα.

S. Antonopoulos, MD, PhD, EHS, Internist Physician Director of 2nd Department of Internal Medicine, Tzanio General Hospital.

P. Mistyilis, Trainee Internist Physician, Tzanio General Hospital

REFERENCES

1. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:3-15.
2. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JI Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357.

Παραπομπή

Σ. Αντωνόπουλος, Π. Μιστολής. Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης και της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης ISH/ASH. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2):196-206.

Συγγραφέας επικοινωνίας

Σταύρος Αντωνόπουλος, E-mail addresses: stavantono@yahoo.gr

Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης

Παθολόγος - Διαβητολόγος

Συντονιστής Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου,

Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΙ

Την τελευταία 20ετία υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στην θεραπεία του ΣΔΙΙ. Οι τρεις θεραπευτικές κατηγορίες στα τέλη της δεκαετίας του '80 έχουν γίνει πλέον έντεκα και οι θεραπευτικές εναλλακτικές δυνατότητες έχουν πολλαπλασιασθή.

Συγχρόνως τα τελευταία χρόνια έχουν τροποποιηθεί και οι θεραπευτικές στρατηγικές. Από το 2006 και μετά οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι των μεγάλων επιστημονικών εταιριών προσδιορίζουν θεραπευτικούς βηματισμούς σύμφωνα με τα δεδομένα πολλών προοπτικών μελετών και μετααναλύσεων. Κοινός παρανομαστής των τελευταίων πάντως αλγόριθμων (ADA, EASD 2012-EDE 2013) είναι η μετφορμίνη σαν εναρκτήριο φαρμακευτική αγωγή, οι πέντε εναλλακτικές θεραπευτικές πτυχές του 2^{ου} θεραπευτικού βήματος σαν προσθήκη στη μετφορμίνη (σουλφονουρίες, αναστολείς GLP-1, αγωνιστές GLP-1, πιογλιταζόνη, ινσουλίνη) βάσει κριτηρίων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, και η ιδιαίτερη αξιολόγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικής αγωγής στο 3^ο θεραπευτικό βήμα.

Πριμοδοτείται ιδιαίτερα επίσης το στοιχείο της εξατομίκευσης της αγωγής και το στοιχείο της ασθενοκεντρικής προσέγγισης που σέβεται και απαντά στις προτιμήσεις, ανάγκες, αξίες και επιλογές ζωής του ασθενούς. Μία τέτοια ασθενοκεντρική προσέγγιση διασφαλίζει την επικοινωνία, την αποδοχή συμμετοχής, την συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή άρα και την αποτελεσματικότητα και επιτυχία της θεραπείας.

Σ' αυτά τα πλαίσια θεραπευτικής στρατηγικής οι εξελίξεις στην αντιδιαβητική αγωγή είναι την τελευταία διετία ραγδαίες και ενισχύουν τις δυνατότητες επιτυχούς εξατομικευμένης και ασθενοκεντρικής ιατρικής.

Περιγράφουμε τις κυριώτερες από αυτές τις εξελίξεις:

ΙΝΚΡΕΤΙΝΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

Οι ινκρετινικές αγωγές, είναι οι νέες αγωγές στο ΣΔΙΙ που κυριάρχησαν την τελευταία 7ετία. Κατηγοριοποιούνται στους αναστολείς DPP-4 και στους αγωνιστές GLP-1. Στο πεδίο των αναστολέων DPP-4 πολύ σύντομα θα έχουμε και στη χώρα μας την κυκλοφορία ενός νέου βελτιωμένου, με ειδικές ιδιότητες αναστολέα DPP-4 την λιναγλιπτίνη. Η λιναγλιπτίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες (χορηγείται επομένως άπαξ ημερησίως) και μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κατά 94% από τα χοληφόρα και μόνο κατά 6% από τα νεφρά.

Αυτή η ιδιότητα δίνει στη λιναγλιπτίνη το προνόμιο να χορηγείται σε όλο το φάσμα της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) του διαβήτη ακόμα και στο στάδιο 5 χωρίς αλλαγή της δόσης, με ικανή αποτελεσματικότητα (μείωση της HbA1c κατά 0,6% στη σοβαρή ΧΝΝ) και ασφάλεια (όχι υπογλυκαμίες). Αθροιστικά δεδομένα 19 τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III. Δείχνουν μείωση κατά 22% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Παρ' όλα αυτά αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της αντίστοιχης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με «σκληρά» καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία.

Στο χώρο της θεραπείας με τους αναστολείς DPP-4 πρόσφατα είναι τα σημαντικά δεδομένα που προέκυψαν από την μελέτη SAVOR (διάρκεια 2,2 ετών) με χορήγηση σαξαγλιπτίνης σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η σαξαγλιπτίνη απέδειξε στη μελέτη ότι έχει ουδέτερη δράση στη καρδιά, δεν αυξάνει τον κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας ή δερματικών διαταραχών ή λοιμώξεων του ανωτέρου αναπνευστικού (ζητήματα που αποτελούσαν ερωτηματικό για όλους τους αναστολείς). Μία μικρή αύξηση συχνότητας νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε αυτούς που λαμβάνουν σαξαγλιπτίνη, αποδόθηκε (μετά από posthoc αναλύσεις) ότι συνέβαινε σε αυτούς που ήδη στην έναρξη της μελέτης είχαν αυξημένο σημαντικά το NT - proBNP (και άρα ισχυρή υποψία υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας).

Στο πεδίο των αγωνιστών GLP-1 η θεραπευτική μας φαρέτρα μέσα στο 2014 ενισχύεται με ένα αξιολογικό νέο αγωνιστή GLP-1 την λιξισενατίδη. Αγωνιστής βραχείας δράσεως με χρόνο ημίσειας ζωής 2-4h που έχει 4 - 5 φορές μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα GLP-1 (σε σύγκριση με το ανθρώπινο GLP-1), γεγονός που του επιτρέπει την άπαξ ημερησίως χορήγηση. Κυρίως «γευματικός» αγωνιστής GLP-1, αφού κατ' εξοχήν μειώνει τα μεταγευματικά σάκχαρα, ενώ στις μελέτες φάσης III η λιξισενατίδη συνδέθηκε με μείωση 0,7% - 1% της HbA1c και με μέση μείωση του σωματικού βάρους 1 - 3 kg.

Πολύ ελπιδοφόρα είναι επίσης τα νέα για τον εβδομαδιαίο αγωνιστή GLP-1. Η εξενατίδη μακράς διάρκειας (exenatide LAR, η εξέλιξη της απλής εξενατίδης byetta που χορηγείται δις ημερησίως) είναι ο νέος εβδομαδιαίος αγωνιστής GLP-1 που και αυτός εντός του 2014 θα κυκλοφορήσει. Η εξενατίδη ενθυλακώνεται σε μικροσφαιρίδια από τα οποία (μετά την υποδόρια ένεση) εκκρίνεται παρατεταμένα κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας. Από την σειρά των μελετών DURATION φάνηκε ότι η εξενατίδη LAR παρουσιάζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στη γλυκαιμική ρύθμιση (στις 24 εβδομάδες μειώνει την HbA1c 1,6% έναντι 0,9% της απλής εξενατίδης - byetta- και 1,1% της pioglitazone) και στην απώλεια βάρους (μείωση 2,5 kg έναντι 1,3 kg της byetta). Συχνές βέβαια οι γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα η ναυτία (13%), όμως λιγότερες σε συχνότητα συγκριτικά με την απλή εξενατίδη. Η ιατρική κοινότητα αλλά και οι ασθενείς αναμένουν με εξαιρετικό ενδιαφέρον την κυκλοφορία αυτής της νέας αγωγής που η εβδομαδιαία διάρκεια της δίνει σημαντικά συγκριτικά πλεονεκτήματα.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

Μια νέα, πολλά υποσχόμενη, αντιδιαβητική θεραπεία είναι η θεραπεία με τους αναστολείς SGLT-2.

Η νέα θεραπεία βασίζεται στην αναστολή δράσης των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLTs) που διαμεσολαβούν στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και συμβάλλουν στην

επαναρρόφηση γλυκόζης (ως γνωστό καθημερινά 180gr. γλυκόζης διηθούνται το σπείραμα και μόνο 0,8 gr. απεκκρίνονται από τα ούρα το 24ωρο).

Οι SGLTs είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που ενέχονται όχι μόνο στην μεταφορά γλυκόζης αλλά και στη μεταφορά ωσμωτικά δραστικών ουσιών και διαφόρων ιόντων δια μέσου του εντερικού επιθηλίου και του επιθηλίου του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου.

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι SGLTs. Ο SGLT1 που εκφράζεται κυρίως στο γαστρεντερικό τμήμα (και πολύ λιγότερο στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου) και είναι υπεύθυνος για την απορρόφηση της γλυκόζης της τροφής και ο SGLT2 που εκφράζεται κατά προτεραιότητα στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου και είναι υπεύθυνος για την νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου πραγματοποιείται το 90% της συνολικής επαναρρόφησης της γλυκόζης. Με τη δράση του SGLT2 και την συνεπακόλουθη νατριοεξαρτώμενη διαδικασία μεταφοράς γλυκόζης συσσωρεύεται γλυκόζη στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων και ακολούθως η γλυκόζη αυτή με την επίδραση των γλυκομεταφορέων (GLUT2) καταλήγει στο διάμεσο υγρό, στα περισωληναριακά τριχοειδή και τελικά στη κυκλοφορία.

Η αναστολή επομένως των SGLT2 συµμεταφορέων μειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης και συμβάλλει στη μεγαλύτερη απέκκριση της στα ούρα και άρα στη μείωση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα. Σε αυτή την αντιυπεργλυκαιμική δράση της αναστολής των SGLT-2 επένδυσε η φαρμακευτική βιομηχανία και η έρευνα και μετά από πολλά έτη έρευνας (φάσεις I, II, III) και έγκρισης από διεθνείς κανονιστικούς οργανισμούς (FDA και EMEA) προτείνεται η νέα θεραπευτική κατηγορία των γλιφοζινών ή αναστολέων SGLT-2.

Οι πλέον γνωστοί εγκεκριμένοι αναστολείς είναι η νταπαγλιφοζίνη (εντός του έτους κυκλοφορεί και στην Ελλάδα) και η καναγλιφοζίνη. Οι αναστολείς αυτοί είναι απολύτως εκλεκτικοί SGLT-2 αναστολείς (1200 φορές περισσότερο εκλεκτικοί του SGLT-2 συγκριτικά με το SGLT1) και επιτυγχάνουν μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1-4h με χρόνο ημισείας ζωής 12-17h. Μελέτες φάσης III έχουν δείξει μείωση της HbA1c κατά μέσο όρο 0,9% σε διαβητικούς ασθενείς ως μονοθεραπεία και 0,6% ως προσθήκη σε άλλες αντιδιαβητικές αγωγές.

Η γλυκοζουρία που προκαλούν έχει ευεργετικές επιδράσεις στο βάρος των ασθενών (μείωση 2-3kg) ενώ η ωσμωτική διούρηση συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση 4-5mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης). Δεν προκαλούν εξ' άλλου (λόγω της παθοφυσιολογικής δράσης τους) υπογλυκαιμίες. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αύξηση του κινδύνου ουρολοιμώξεων (O.R. =1,4) και των μυκητιασικών αιδιοκολλπικών λοιμώξεων (περίπου 8-10% έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου). Πάντως η μακροχρόνια ασφάλεια των νέων αυτών αγωγών θα τεκμηριωθεί με τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που διενεργούνται αυτή τη περίοδο και θα ολοκληρωθούν στα προσεχή λίγα χρόνια.

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΝΕΟΤΕΡΑ

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων ή βασικής ινσουλίνης και γευματικού υπερταχέως αναλόγου ινσουλίνης και δισκίων (basal - plus σχήμα) είναι τα πλέον συνήθη και δόκιμα ινσουλινοθεραπευτικά σχήματα στον ΣΔ τύπου II. Πρόσφατα στο θεραπευτικό οπλοστάσιο των βασικών ινσουλινών (glargine, detemir) προστίθενται και νέα εξελιγμένα μόρια με μικρότερη μεταβλητότητα - ενδοατομικότητα κατά την διάρκεια του 24ώρου, άρα με πλέον σταθερά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα με συνέπεια μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και

ιδιαίτερα νυχτερινών υπογλυκαιμιών. Τέτοια μόρια είναι η degludec και η πεγκυλιωμένη Lispro. Η degludec μετά τη συμπλήρωση μακρόχρονης φάσης III μελετών, πήρε έγκριση από το FDA και EMA και εντός του έτους θα κυκλοφορεί και στη χώρα μας. Σε σύγκριση με την ινσουλίνη Glargine η Deglutec δείχνει σε μελέτη διάρκειας ενός έτους παρόμοια αποτελεσματικότητα, αλλά σημαντικά λιγότερες (κατά 43%) νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Επίσης η Deglutec (λόγω μακρού χρόνου ημισείας ζωής: 25,4h) μπορεί να χορηγηθεί «ευέλικτα» (με διαστήματα 8 και 40 ωρών μεταξύ των δόσεων) χωρίς να υστερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Η πεγκυλιωμένη Lispro είναι επίσης αξιόλογο ανάλογο μακράς δράσης με διάρκεια δράσης > 36h. Αναμένεται με ενδιαφέρον η ολοκλήρωση των μελετών φάσης III για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συγκεκριμένου αναλόγου.

Όμως το νέο θεραπευτικό στοιχείο που προστέθηκε στο πεδίο της ινσουλινοθεραπείας του διαβήτη τύπου II το 2013 είναι ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικών αγωγών, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αναστολέων και ινκρετινικών αγωγών, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αναστολέων DPP-4, είτε ως συνδυασμός ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1 (λιραγλουτιδη, εξενατιδη). Φαίνεται (από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων) ότι ο συνδυασμός αυτός (και ιδιαίτερα ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1) ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ινσουλινοθεραπείας (επί πλέον μείωση της HbA1c κατά 0,5 έως 0,8%), μειώνει την ποσότητα απαιτούμενων μονάδων ινσουλίνης, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών και εμποδίζει την λόγω της ινσουλίνης πρόσκτηση βάρους.

Φαίνεται επομένως ότι ένας νέος ελκυστικός θεραπευτικός ορίζοντας προβάλλει για τους διαβητικούς τύπου II και ιδιαίτερα τους παχύσαρκους διαβητικούς, στη προοπτική της ινσουλινοθεραπείας: Ο αποτελεσματικός και ασφαλής συνδυασμός βασικής ινσουλίνης, ινκρετινικής αγωγής (με πλέον προνομιακή επιλογή τους αγωνιστές GLP-1) και μετφορμίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gl. Bakris, VA Fonseca, K. Sharma et al Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75(12): 1272-7
2. B. Komoroski, N. Vachharajani, Y. Feng et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol Ther* 2009;85:513-519
3. E. Ferrannini, SJ Ramos, A. Salsali et al Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10): 2217-24
4. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–864.
5. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res* 2012; **29**: 2104–2114.
6. Garber AJ, King AB, Del PS, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes

- (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; **379**: 1498–1507
7. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):38–47.
 8. European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf. Accessed 20 Nov 2013.
 9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
 10. P.-H. Groop, S. Del Prato, M.-R. Taskinen et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diab. Ob. Metab.* 2014;16:560-568
 11. J. Meier. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocr.* 2012;8:728-742
 12. J. Buse, M. Nauck, T. Forst et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. 2013;381:117-124
 13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; **35**: 1364–1379 Erratum in: *Diabetes Care* 2013; **36**: 490.
 14. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; **66**: 446–456.

Παραπομπή

A. Μελιδώνης. Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(2):207-211.