

ΙΟΥΛΙΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2013 ΤΟΜΟΣ 102 ΤΕΥΧΟΣ 4

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Ρευματοειδής αρθρίτιδα και τρίτη ηλικία
 Μυελοϋπερπλαστικά Philadelphia (-) νεοπλάσματα
 Ογκογενής οστεομαλάκυνση
 Καρκίνος και χρώμιο στο πόσιμο νερό
 Η εξέλιξη της δαπάνης υγείας
 Α. Κοραΐς: Ιατρός-Δάσκαλος του Γένους
 Η παρά Ιπποκράτους υδροθεραπεία

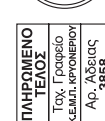
Reumatoid arthritis in the elderly
 Myeloproliferative Philadelphia (-) Neoplasms
 Tumor-induced osteomalacia
 Cancer and chromium through drinking water
 Health expenditure growth
 Ad. Korais: Physician-Teacher of the Greek Nation
 Hippocrates, on hydrotherapy



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JULY-AUGUST 2013 VOLUME 102 No 4



ΠΑΡΗΛΘΟΝ ΤΕΛΟΣ
 Ταχ. Γραφείο
 ΚΕΜΠ, ΚΡΗΝΙΩΝ
 Α.Φ. ΔΕΛΕΤΙΟΣ
 3858

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΙΑ
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αδριανέου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2013

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής
Ε. Μαραγκουδάκης
Χ. Πανόπουλος
Κ. Στάμου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Μ. Καραμάνου
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258
FAX: (+30) 210-69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and Advertising Enquiries:



EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2013 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Μavρανδονίς

Secretary General

Α. Γαλήνας

Dep. Secretary General

Δ. Δημητρουλόπουλος

Treasurer

Π. Αθανασίου

Members

Chr. Kalantzis
E. Maragoudakis
Ch. Panopoulos
K. Stamou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Πεφάνης

Dep. Editor in Chief

Δ. Τηνιακός

Members

Α. Adamopoulos
Π. Athanassiou
Α. Alexopoulou
Π. Kalocheritis
Α. Karaitianou-Velonaki
Ι. Karaitianos
Μ. Karamanou
Α. Karafoulidou
Α. Kiroudi-Voulgari
Χ. Kostalos
Η. Migdalis
Ν. Papantoniou
Θ. Peppas
Λ. Rallidis
Γ. Sakorafas
Κ. Syrigos
Π. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και τρίτη ηλικία. 239
Π. Αθανασίου

Μυελοϋπερπλαστικά Philadelphia-αρνητικά νεοπλάσματα. Ταξινόμηση και προγνωστικοί παράγοντες. 245
Θ. Μαρινάκης

Ογκογενής οστεομαλάκυνση. Αιτιοπαθογένεια-διάγνωση-θεραπεία. 257
Π.Ν. Συγκελλάκης

Καρκίνος και χρώμιο στο πόσιμο νερό. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. 269
Ε.Π. Χριστοφορίδου, S.N. Kales, K. Χατζησταύρου, Α. Λινού

Ειδικό άρθρο

Η εξέλιξη της δαπάνης υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες και προσδιοριστικοί παράγοντες. 281
Ε. Καραμπλή, Αικ. Χατζάκη, Ν. Πολύζος, Κ. Σουλιώτης, Γ. Κυριόπουλος

Ιστορία της ιατρικής

Αδαμάντιος Κοραΐς: Ο Ιατρός-Δάσκαλος του Γένους. 290
Γ.Α. Ρηγάτος

Η παρά Ιπποκράτους υδροθεραπεία. 297
Γρ.Ι. Τσουκαλάς, Μ.Ν. Σγάντζος

Contents

Reviews

Rheumatoid arthritis in the elderly. 239
P. Athanassiou

Myeloproliferative Philadelphia-negative neoplasms. Classification and current prognostication. 245
Th. Marinakis

Tumor-induced osteomalacia. Pathogenesis-diagnosis-treatment. 257
P.N. Singhellakis

Cancer and chromium through drinking water. A systematic review of literature. 269
E.P. Christoforidou, S.N. Kales, K. Hadjistavrou, A. Linos

Special article

Determinants of health expenditure growth in developed countries. 281
E. Karampli, E. Chatzaki, N. Polyzos, K. Souliotis, J. Kyriopoulos

History of medicine

Adamantios Korais: The Physician who became the Teacher of the Greek Nation. 290
G.A. Rigatos

Hippocrates, on hydrotherapy. 297
Gr.I. Tsoucalas, M.N. Sgantzios

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και τρίτη ηλικία

Π. Αθανασίου

Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) στους ηλικιωμένους ορίζεται ως η ΡΑ που εισβάλλει μετά την ηλικία των 60 ετών. Συγκριτικά με τη ΡΑ στους νεότερους ασθενείς χαρακτηρίζεται από μικρότερο λόγο γυναικών προς άνδρες και συχνά εισβάλλει οξείως με γενικά συμπτώματα. Υπάρχουν δύο υποομάδες ΡΑ στους ηλικιωμένους. Η πρώτη υποομάδα έχει την κλασική κλινική εικόνα της ΡΑ ενώ η δεύτερη έχει κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή της ρευματικής πολυμυαλγίας. Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των κυκλικών κιτρινωμένων πεπτιδίων μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τη δεύτερη υποομάδα από την αληθή ρευματική πολυμυαλγία. Η θεραπεία της ΡΑ στους ηλικιωμένους χρειάζεται σωφροσύνη και προσοχή επειδή υπάρχει ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ηλικία και αφορά κυρίως στη νεφρική λειτουργία, στο κυκλοφορικό και στο πεπτικό σύστημα. Ο λόγος κινδύνου προς όφελος πρέπει να εκτιμάται με ακρίβεια για κάθε έναν ασθενή. Οι ηλικιωμένοι δεν πρέπει να στερούνται της χορήγησης των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων αλλά και των βιολογικών παραγόντων που μπορεί να θέσουν υπό έλεγχο τη νόσο και να προστατεύσουν τον ασθενή από την αναπηρία, διαφυλάσσοντας την κινητικότητά του.

Λέξεις ευρετηρίου Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ηλικιωμένοι, anti-CCP αντισώματα, τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, βιολογικοί παράγοντες.

1. Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα στους ηλικιωμένους ορίζεται ως η ΡΑ που εισβάλλει μετά την ηλικία των 60 ετών. Ο επιπολασμός της ΡΑ που ει-

Αλληλογραφία: Π. Αθανασίου, Εθνικής Αντιστάσεως 161, 551 34 Θεσσαλονίκη
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

Rheumatoid arthritis in the elderly

P. Athanassiou

Department of Rheumatology, “St. Paul’s” General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Rheumatoid arthritis (RA) in the elderly is defined as RA developing after the age of 60 years. Compared to RA in younger patients it is characterized by a lower female to male ratio and frequently presents acutely with constitutional symptoms. There are two subgroups of RA in the elderly. The first subgroup has the classic RA clinical picture while the second has a clinical picture similar to polymyalgia rheumatica. The detection of anti-CCP antibodies will aid in the differential diagnosis of the second subgroup from frank polymyalgia rheumatica. The treatment of RA in the elderly should be instituted with care and caution because of the danger which is related to age and refers mainly to the renal, cardiovascular and gastrointestinal systems. The benefit to risk ratio should be estimated precisely for each individual patient. Elderly RA patients should be offered the opportunity to be treated with DMARDs and biological agents, which may control the disease and protect the patient from disability and loss of mobility.

Key words Rheumatoid arthritis, elderly, anti-CCP antibodies, DMARDs, biological agents.

σβάλλει μετά την ηλικία των 60 ετών στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 2%. Υπάρχουν δύο υποομάδες ΡΑ στους ηλικιωμένους. Η πρώτη υποομάδα έχει την κλασική κλινική εικόνα της ΡΑ ενώ η δεύτερη έχει κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή

Corresponding author: P. Athanassiou, 161 Ethnikis Antistaseos street, GR-551 34 Thessaloniki, Greece
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

της ρευματικής πολυμυαλγίας. Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των κυκλικών κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων (αντι-CCP αντισωμάτων) μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τη δεύτερη υποομάδα από την αληθή ρευματική πολυμυαλγία.¹

Η θεραπεία της ΡΑ στους ηλικιωμένους χρειάζεται σωφροσύνη και προσοχή επειδή υπάρχει ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ηλικία και αφορά κυρίως στη νεφρική λειτουργία, στο καρδιαγγειακό και στο πεπτικό σύστημα. Ο λόγος κινδύνου προς όφελος πρέπει να εκτιμάται με ακρίβεια για κάθε έναν ασθενή.² Οι θεραπευτικοί στόχοι, ωστόσο, πρέπει να τίθενται, καθώς η απειλή της απώλειας κινητικότητας θέτει τον ηλικιωμένο σε μεγάλο κίνδυνο για μόνιμη απώλεια της ανεξαρτησίας του, αυξάνοντας το κοινωνικό φορτίο της νόσου στην ηλικιακή αυτή ομάδα των ασθενών. Οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να υπακούουν στην επιτακτική ανάγκη να διατηρείται η κινητικότητα και η ποιότητα ζωής του ηλικιωμένου. Οι ηλικιωμένοι δεν πρέπει να στερούνται της χορήγησης των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων αλλά και των βιολογικών παραγόντων που μπορεί να θέσουν υπό έλεγχο τη νόσο και να προστατεύσουν τον ασθενή από την αναπηρία, διαφυλάσσοντας την κινητικότητά του.

2. Κλινική εικόνα

Η ΡΑ είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων που έχουν αρθρικό υμένα και από εξωαρθρικές εκδηλώσεις.³ Η προσβολή των τενόντων είναι συχνή και κλινικά προεξάρχει στην πρώιμη νόσο. Η ΡΑ μπορεί να προσβάλλει οιαδήποτε άρθρωση, αλλά συχνότερα προσβάλλει τις μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς μεσοφαλαγγικές και μετααρσοφαλαγγικές αρθρώσεις, όπως και τους καρπούς και τα γόνατα. Οι αρθρικές και περιαρθρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ευαισθησία και οίδημα των αρθρώσεων, πρωινή δυσκαμψία και περιορισμό της κινητικότητας των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Η κλινική εικόνα κατά την εισβολή της ΡΑ ποικίλει, αλλά η ήπια εισβολή με πόνο και συμμετρικό οίδημα των μικρών αρθρώσεων είναι συχνή. Η οξεία ή υποξεία εισβολή της ΡΑ παρατηρείται σε περίπου 25% των α-

σθενών, αλλά η νόσος μπορεί να εισβάλλει και με μονοαρθρική προβολή, εξωαρθρικές εκδηλώσεις, τενοντορογονίτιδα, με εισβολή δίκην πολυμυαλγίας και γενικά συμπτώματα όπως κακουχία, κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό. Μπορεί, επίσης, να εισβάλει με επεισόδια ολιγοαρθρίτιδας χωρίς υπολειπόμενες ακτινολογικές βλάβες, ενώ η εισβολή δίκην πολυμυαλγίας μπορεί κλινικά να μην είναι δυνατόν να διαφοροδιαγνωσθεί από τη ρευματική πολυμυαλγία σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η ΡΑ είναι, χαρακτηριστικά, μια συμμετρική διαβρωτική νόσος.

Η ΡΑ στους ηλικιωμένους χαρακτηρίζεται από μικρότερο λόγο γυναικών προς άνδρες ήτοι συγκριτικά με τη ΡΑ στους νεότερους ασθενείς προσβάλλει περισσότερους άνδρες.⁴ Συχνά, εισβάλλει οξέως με γενικά συμπτώματα και μπορεί να έχει την εικόνα πολυμυαλγίας⁵ (πίν. 1). Συχνά, επίσης, προσβάλλεται η κατ'ώμον άρθρωση. Σε αναδρομική μελέτη 1185 ασθενών με ΡΑ που έγινε στην Αίγυπτο βρέθηκαν 348 ασθενείς με ΡΑ σε ηλικιωμένους μέσης ηλικίας 67,1±6,6 ετών και διάρκεια νόσου 9,95±7,2 έτη από τους οποίους 40,5% ήταν άνδρες.⁶ Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων παρατηρήθηκε περισσότερο στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Ρευματοειδή οζίδια παρατηρήθηκαν σε μικρότερο ποσοστό στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ (6,8%) από ό,τι στους νεότερους. Συμπτώματα ρευματικής πολυμυαλγίας παρατηρήθηκαν αποκλειστικά στους η-

Πίνακας 1. Διαφορές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) μεταξύ νεότερων και ηλικιωμένων ασθενών

ΡΑ σε νέους	ΡΑ σε ηλικιωμένους
<60 έτη	>60 έτη
Η πλειονότητα των προσβαλλόμενων είναι γυναίκες	Προσβάλλεται ίσος αριθμός ανδρών και γυναικών
Υποξεία εισβολή	Οξεία εισβολή
Προσβάλλει κυρίως τις μικρές αρθρώσεις χειρών και ποδών	Προσβάλλει κυρίως τις εγγύς μεγάλες αρθρώσεις
Είναι διαβρωτική	Συνήθως είναι μη διαβρωτική
Έχει λιγότερες συστηματικές εκδηλώσεις	Περισσότερες συστηματικές εκδηλώσεις και υψηλούς δείκτες φλεγμονής
Ρευματοειδής παράγοντας, γενικά, θετικός	Ρευματοειδής παράγοντας, γενικά, αρνητικός

λικιωμένους ασθενείς με ΡΑ και αφορούσαν σε 25 ασθενείς (7,2%). Η ενεργότητα νόσου ήταν αυξημένη στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με τους νεότερους. Στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ευαίσθητων ($P=0,01$) και εξοιδημένων ($P=0,01$) αρθρώσεων σε σχέση με τους νεότερους. Ο δείκτης DAS28 ήταν $4,3 \pm 2,3$ στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ και ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν στους νεότερους ασθενείς. Ο δείκτης VAS του πόνου ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με τους νεότερους. Αντίθετα, ο δείκτης HAQ ήταν 0,26 στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ, σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με τους νεότερους.

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Στη ΡΑ στους ηλικιωμένους παρατηρούνται υψηλότερες τιμές ταχύτητας καθίζησης και CRP από ό,τι στους νεότερους ασθενείς. Στη μελέτη των ασθενών με ΡΑ που έγινε στην Αίγυπτο η ΤΚΕ και η CRP ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ηλικιωμένους με ΡΑ σε σχέση με τους νεότερους ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά βαρύτερη αναιμία στους ηλικιωμένους με ΡΑ. Αντιθέτως, ο ρευματοειδής παράγων ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό θετικός στους νεότερους ασθενείς με ΡΑ.

Υπάρχουν δύο υποομάδες ΡΑ στους ηλικιωμένους. Η πρώτη υποομάδα έχει την κλασική κλινική εικόνα της ΡΑ ενώ η δεύτερη έχει κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή της ρευματικής πολυμυαλγίας. Η ανίχνευση των αντι-CCP αντισωμάτων μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τη δεύτερη υποομάδα από την αληθή ρευματική πολυμυαλγία.¹ Σε εργασία μελετήθηκε η κλινική χρησιμότητα των αντι-CCP αντισωμάτων στη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από τη ρευματική πολυμυαλγία, στους ηλικιωμένους.⁷ Σε δείγματα ορού από 67 ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ και από 49 ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία ανιχνεύθηκαν τα αντι-CCP αντισώματα και τα επίπεδα του ρευματοειδούς παράγοντα. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 41 ασθενείς με ΡΑ με ηλικία εισβολής <60 έτη και 24 υγιή άτομα. Στην ομάδα με ΡΑ ηλικιωμένων,

65% είχαν θετικά αντι-CCP αντισώματα, ενώ κανένας από τους ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία και κανένας από την ομάδα ελέγχου δεν είχε αντι-CCP. Στην ομάδα των ασθενών με ΡΑ ηλικιωμένων, σε 10 παρατηρήθηκε εισβολή με συμπτώματα πολυμυαλγίας, εκ των οποίων 2 είχαν θετικά αντι-CCP, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντι-CCP και ρευματοειδούς παράγοντα. Η εργασία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παρουσία αντι-CCP αντισωμάτων σε ασθενή με κλινικά συμπτώματα ρευματικής πολυμυαλγίας υποδηλώνει ισχυρά την παρουσία ΡΑ.

4. Θεραπεία

Η στρατηγική θεραπείας της ΡΑ έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η πρώιμη εφαρμογή των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs) είναι η βάση της νέας αυτής θεραπευτική στρατηγικής. Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα μεταβάλλουν τη φυσική πορεία της νόσου στη ΡΑ και η πρώιμη επιθετική παρέμβαση καταλήγει σε καλύτερη έκβαση όσον αφορά στις δομικές μεταβολές και την αναπηρία. Η έλευση των βιολογικών παραγόντων έχει αυξήσει ακόμη περισσότερο τις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΡΑ. Σημαντικό ποσοστό των ατόμων με ΡΑ είναι ηλικιωμένοι, ενώ περίπου ένα τρίτο των ασθενών έχουν τα πρώτα συμπτώματα μετά την ηλικία των 60 ετών. Παρά ταύτα, πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς με ΡΑ δεν λαμβάνουν τη βέλτιστη θεραπεία. Αν και οι λόγοι γι' αυτό δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, φαίνεται ότι οι κλινικοί ιατροί διστάζουν να χρησιμοποιήσουν DMARDs στην ομάδα των ηλικιωμένων, λόγω αμφιβολιών όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια χρήσης τους, στον πληθυσμό αυτόν. Η γήρανση συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των χορηγούμενων παραγόντων. Φαίνεται ότι η φαρμακοκινητική, κυρίως λόγω μεταβολών της νεφρικής κάθαρσης, ευθύνεται για αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών από κάποια DMARDs. Οι ηλικιωμένοι είναι ευπαθείς σε λοιμώξεις περισσότερο από τους νέους, καθιστώντας την πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων μέσω εμβολια-

σμού ιδιαίτερα σημαντική. Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι τα DMARDs και μερικοί βιολογικοί παράγοντες είναι εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή στους ηλικιωμένους όσο και στους νέους. Για τον λόγο αυτόν οι ηλικιωμένοι με PA δεν θα πρέπει να εξαιρούνται από τη χορήγηση της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής για τη νόσο τους. Θα πρέπει να λαμβάνουν DMARDs και βιολογικούς παράγοντες σύμφωνα με τις ανάγκες τους.⁸ Ταυτόχρονα, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό κίνδυνο από ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών και να αναγνωρίζουν την ανάγκη να προσαρμόζουν τη θεραπεία στα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η νεφρική λειτουργία, η συννοσηρότητα, η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων και να χρησιμοποιούν την ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Η αντιμετώπιση της PA στους ηλικιωμένους χρειάζεται προσοχή λόγω των κινδύνων που εξαρτώνται από την ηλικία και που σχετίζονται με το νεφρικό, κυκλοφορικό και πεπτικό σύστημα. Κανένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των νεότερων ασθενών, όπως τα αναλγητικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα DMARDs και οι βιολογικοί παράγοντες δεν πρέπει να αποκλείεται από τη θεραπεία της PA στους ηλικιωμένους.² Ο λόγος κινδύνου προς όφελος από τα φάρμακα πρέπει να εκτιμάται με ακρίβεια για κάθε άρρωστο. Τα σύγχρονα DMARDs και οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αυξήσει τις θεραπευτικές ευκαιρίες και επιλογές για τους ηλικιωμένους ασθενείς με PA. Η πρόγνωση της PA δεν είναι καλύτερη στους ηλικιωμένους από ό,τι στους νέους, η φαρμακευτική αντιμετώπιση είναι τόσο αποτελεσματική και ασφαλής όσο στους νέους, και οι ίδιοι αυστηροί θεραπευτικοί στόχοι για την αντιμετώπιση της PA που χρησιμοποιούνται στους νέους πρέπει να εφαρμόζονται και στους ηλικιωμένους ασθενείς.⁹ Η επιθετική θεραπεία της PA δεν θα πρέπει να αποφεύγεται στον γηριατρικό πληθυσμό μόνο λόγω της μεγάλης ηλικίας.¹⁰ Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται, να λαμβάνεται υπ' όψιν η συννοσηρότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων¹¹ και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, ενώ πρέπει να υπάρ-

χει συνεργασία μεταξύ του παθολόγου και του ρευματολόγου για να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή έκβαση.

Σε μελέτη εκτιμήθηκε, εντός 2 ετών από τη διάγνωση της PA, η σχέση μεταξύ δεικτών της νόσου, καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας σε ασθενείς με PA με εισβολή πριν και μετά την ηλικία των 65 ετών.¹² Η οροθετικότητα για το ρευματοειδή παράγοντα ή τα αντι-CCP αντισώματα, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση, τα επίπεδα της CRP, η ΤΚΕ και ο δείκτης VAS του πόνου σχετίζονταν με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε ασθενείς των οποίων η νόσος εισέβαλε πριν την ηλικία των 65 ετών. Μεταξύ των ασθενών που η νόσος τους εισέβαλε μετά την ηλικία των 65 ετών η ελάττωση της CRP, της ΤΚΕ, του δείκτη HAQ και η χρήση μεθοτρεξάτης ελάττωσαν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η χρήση γλυκοκορτικοειδών τον αύξησε. Η CRP, η ΤΚΕ και ο δείκτης HAQ σχετιζόταν με τον κίνδυνο θανάτου σε αμφότερες τις ομάδες των ασθενών. Η οροθετικότητα και ο δείκτης VAS του πόνου σχετιζόταν με ελάττωση της επιβίωσης στους νεότερους ασθενείς ενώ η χρήση γλυκοκορτικοειδών στους ηλικιωμένους. Από τα αποτελέσματα αυτά οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της νόσου σε όλες τις ομάδες των ασθενών.

Το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας στις οδηγίες του για τη θεραπεία της PA συνέστησε πρώιμη επιθετική θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα.¹³ Η στενή παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπευτική αγωγή είναι το κλειδί, και εάν ο έλεγχος της νόσου δεν είναι επαρκής, οι οδηγίες υποδεικνύουν αλλαγή του τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου, συνδυασμένη θεραπεία ή τη χρήση βιολογικών παραγόντων.

Η Επιτροπή των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για τη Διασφάλιση της Ποιότητας έχει γνωματεύσει ότι όλοι οι ασθενείς με PA θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ένα τροποποιητικό της νόσου φάρμακο.¹⁴ Ακόμη, από 204 ρευματολόγους που συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο με θέμα τη θεραπεία της PA, 80% υποστήριξαν

την άποψη της πρώιμης επιθετικής θεραπείας με DMARDs.¹⁵

Η τρέχουσα αντιμετώπιση της ΡΑ στους ηλικιωμένους βασίζεται περισσότερο σε υποθέσεις από ό,τι σε δεδομένα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς λαμβάνουν χαμηλότερες δόσεις μεθοτρεξάτης. Είναι λιγότερο πιθανό να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό DMARDs, είναι πιθανότερο να λαμβάνουν πρεδνιζόνη και λιγότερο συχνά αντιμετωπίζονται με βιολογικούς παράγοντες.¹⁶ Έρευνα σε ασθενείς στην κοινότητα έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς και αυτοί που δεν ήταν υπό τη θεραπευτική παρακολούθηση από ρευματολόγο ήταν λιγότερο πιθανό να λαμβάνουν DMARDs και αποτελούν ομάδα στόχο για παρέμβαση, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας της θεραπευτικής αγωγής και κατ' επέκταση της ποιότητας ζωής.

Σε έρευνα που έγινε για τη συνταγογράφηση βιολογικών παραγόντων σε ηλικιωμένους ασθενείς φάνηκε ότι 215 (44%) από 487 ασθενείς με ΡΑ είχαν λάβει συνταγή για χορήγηση ενός αντι-TNFα.¹⁷ Η ηλικία ήταν σημαντικός παράγοντας που επηρέαζε την απόφαση για το είδος και τον χρόνο της συνταγογράφησης. Για την ίδια περίοδο παρακολούθησης οι ηλικιωμένοι ασθενείς ελάμβαναν λιγότερα βιολογικά φάρμακα βάσει της διάρκειας νόσου και των συννοσηροτήτων. Το DAS28 score έπρεπε να είναι σημαντικό μεγαλύτερο, κατά μέσον όρο, από ό,τι αυτό νεότερων ασθενών πριν να εξετασθεί η χορήγηση βιολογικού παράγοντα. Έχει, ωστόσο, αποδειχθεί βιβλιογραφικά ότι και η ινφλιξιμάμπη και η ετανερσέπτη είναι αποτελεσματικές τόσο στους ηλικιωμένους ασθενείς όσο και στους νεότερους και ότι δεν έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ηλικιωμένους από ό,τι έχουν στους νέους ασθενείς.

Η φροντίδα των ηλικιωμένων ασθενών γενικά επηρεάζεται από αρνητικά στερεότυπα. Οι Frankel et al¹⁵ έχουν υποστηρίξει την άποψη ότι θα πρέπει να εκπαιδευθούν οι ιατροί ώστε να παρέχεται ισόνομη φροντίδα υγείας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ασθενών και να αντιλαμβάνονται τις προκαταλήψεις που μπορεί να υπάρχουν προς τους ασθενείς της τρίτης ηλικίας. Ο όρος ageism δηλαδή η προκατάληψη προς τους ηλικιωμένους

ασθενείς εισήχθη το 1969 από τον γεροντολόγο Robert N. Butler¹⁸ για να ορίσει την προκατάληψη έναντι των ηλικιωμένων, που βασίζεται μόνον στη χρονολογική ηλικία και τη σχετική αναπηρία. Διατηρείται με τη μορφή κυρίως αρνητικών προτύπων και μύθων που σχετίζονται με τον ηλικιωμένο ασθενή. Ο Butler διατύπωσε την άποψη ότι στη σύγχρονη κουλτούρα της κοινωνίας μας όπου επικρατούν τα πρότυπα της νεότητας και της παραγωγικότητας καλλιεργείται και υπάρχει προσωπική απέχθεια και δυσαρέσκεια προς το γήρας, τη νόσο και την αναπηρία. Οι νέοι και οι μεσήλικες αισθάνονται αμηχανία απέναντι στο γήρας και τη νόσο και φόβο προς την αδυναμία, την έλλειψη χρησιμότητας και τον θάνατο. Η κουλτούρα της νεότητας και παραγωγικότητας, ο φόβος του θανάτου αλλά και ιατρική έρευνα που έγινε σε ιδρυματοποιημένους ηλικιωμένους, μας οδηγούν σε αυτή την προκατάληψη. Η προκατάληψη αυτή οδηγεί στην παροχή λιγότερης προληπτικής ιατρικής φροντίδας, λιγότερης διαγνωστικής προσπέλασης και ελλείμματα φροντίδας με παροχή ανεπαρκούς και απρόσφορης θεραπείας και ιατρικής φροντίδας. Υπάρχει ανάγκη για προγράμματα αντιμετώπισης της προκατάληψης έναντι των ηλικιωμένων όσο αφορά στην παροχή σε αυτούς προληπτικής και θεραπευτικής ιατρικής φροντίδας.

Η προκατάληψη έναντι των ηλικιωμένων είναι ανάγκη να πάψει να διατρέχει την παροχή φροντίδας και περίθαλψης στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΡΑ. Μεγάλο μέρος του οικονομικού φορτίου που αφορά στην υγεία δαπανάται για την αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων. Μεγάλο μέρος αυτής της δαπάνης μπορεί να αποφευχθεί με την παροχή καλύτερης και καταλληλότερης ιατρικής φροντίδας. Το κόστος της ΡΑ για την κοινωνία είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό των φαρμάκων που απαιτούνται για την αντιμετώπισή της. Με την εφαρμογή των οδηγιών του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολεγίου για την αντιμετώπιση της ΡΑ σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας, και με τον υπολογισμό του λόγου κινδύνου οφέλους, το προσωπικό, οικογενειακό και κοινωνικό φορτίο της βαριάς αυτής νόσου, που μπορεί να προκαλέσει αναπηρία, μπορεί να μειωθεί.

Βιβλιογραφία

1. Belostocki KB, Paget SA. Inflammatory rheumatologic disorders in the elderly. Unusual presentations, altered outlooks. *Postgrad Med* 2002, 111:72–83
 2. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G et al. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drug Ag* 2005, 22:809–822
 3. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998, 27(Suppl 1):18–24
 4. Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000, 26:517–526
 5. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A et al. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000, 18:49–50
 6. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR et al. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insight Arthr Musculoskelet Disord* 2010, 3:25–31
 7. Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43:655–657
 8. Dvaz-Borjón A. Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drug Ag* 2009, 26:273–293
 9. Ben Dhaou B, Boussema F, Aydi Z et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: ten cases report. *Tunis Med* 2012, 90:442–445
 10. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics* 2009, 64:22–28
 11. Gardner G, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drugs. Potential effects in older patients. *Drug Ag* 1995, 7:420–437
 12. Ajeganova S, Andersson ML, Frostegård J et al. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: A 10-year observational cohort study. *J Rheumatol* 2013 (Epub ahead of print)
 13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2012, 64:625–639
 14. Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN et al. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthr Rheum* 2007, 57:928–934
 15. Fraenkel L, Rabidou N, Dhar R. Are rheumatologists' treatment decisions influenced by patients' age? *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:1555–1557
 16. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J et al. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1226–1229
 17. Radovits BJ, Fransen J, Eijsbouts A et al. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48:906–910
 18. Butler RN. Ageism: a forword. *J Soc Issues* 1980, 36:8–11
-

Μυελοϋπερπλαστικά Philadelphia αρνητικά νεοπλάσματα Ταξινόμηση και προγνωστικοί παράγοντες

Θ. Μαρινάκης

Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το 2008 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας βασίστηκε και σε νεότερες πληροφορίες για να κατατάξει τα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα. Έτσι στον διαγνωστικό αλγόριθμο προστέθηκε η κατάδειξη του παθολογικού κλώνου, που τεκμηριώνεται πλέον και με την παρουσία της JAK2V617F μετάλλαξης ή άλλων λιγότερο συχνών μοριακών δεικτών καθώς και την παρουσία ιστολογικών ευρημάτων από τη βιοψία μυελού. Στα «κλασικά» Ph αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (Ph-MYN) περιλαμβάνονται η Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ), η Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και η Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση (ΠΜΙ). Λιγότερο συχνά Ph-MYN είναι η Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, η Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη, η Μαστοκυττάρωση και άλλες νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων, που αναφέρονται ως Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα αταξιόμητα. Ως παράγοντες κινδύνου για την ΑΠ και την ΙΘ αναγνωρίζονται σήμερα η ηλικία >60 ετών και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί, που δεν διαθέτουν κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες, ενώ αντίθετα αυτοί, που έχουν και έναν παράγοντα κινδύνου χαρακτηρίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στην ΠΜΙ βαθμολογώντας παράγοντες με ανεξάρτητη

Myeloproliferative Philadelphia negative neoplasms Classification and current prognostication

Th. Marinakis

Department of Clinical Haematology, General Hospital of Athens “G. Gennimatas”, Athens, Greece

ABSTRACT In the revised World Health Organization classification system for Chronic Myeloid Neoplasms (2008) the diagnostic algorithms for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis have been substantially changed to include informations regarding JAK2V617F and similar activating mutations as well as pertinent histologic features of the bone marrow biopsy as diagnostic criteria. The Philadelphia negative Myeloproliferative Neoplasms category includes the three classic MPN: Polycythemia Vera, (PV), Essential Thrombocythemia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF), as well as Chronic Neurotrophilic Leukemia, Chronic Eosinophilic leukemia not otherwise specified, Mastocytosis and Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. Patients with PV and ET should be defined as high risk if age is greater than 60 years or there is a history of previous thrombosis. For PMF several prognostic scoring systems have been proposed based on some adverse prognostic factors for survival including advanced age, marked anemia, leukocytosis, constitutional symptoms and presence of circulating blasts. Risk stratification in PMF should start with the International Prognostic Scoring System, IPSS for newly diagnosed patients and dynamic IPSS for patients during the disease course with the addition of cytogenetics evaluation and transfusion status. This prognostic assessment of

αρνητική προγνωστική αξία (μεγάλη ηλικία, αναιμία, συστηματικά συμπτώματα, λευκοκυττάρωση, παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα) διάφορα προγνωστικά συστήματα έχουν σχεδιαστεί σε σχέση με την επιβίωση, όπως το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (IPSS) και το δυναμικό Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (DIPSS). Τα παραπάνω συστήματα συμβάλλουν σημαντικά στην εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με ΠΜΙ.

Λέξεις ευρετηρίου Philadelphia αρνητικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα, αληθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, πρωτοπαθής μυελοϊνώση, προγνωστικοί παράγοντες, ταξινόμηση.

Αλληλογραφία: Θ. Μαρινάκης, Αιματολογική Κλινική ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Λεωφ. Μεσογείων 154, 115 27 Αθήνα
e-mail: tpmarin1@otenet.gr

patients with PMF may be useful for treatment decision-making.

Key words Myeloproliferative Philadelphia-negative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, current prognostication, classification.

Corresponding author: Th. Marinakis, Clinical Haematology, "G. Gennimatas" General Hospital of Athens, 154 Mesogion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: tpmarin1@otenet.gr

1. Ιστορική αναδρομή-Ταξινόμηση

Ο William Dameshek χρησιμοποίησε το 1951 για πρώτη φορά τον όρο «Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, ΜΥΔ» (Myeloproliferative Disorders, MPDs), για να ομαδοποιήσει τέσσερα νοσήματα με μεγάλη συνάφεια μεταξύ τους, τόσο από κλινικής, όσο και από παθοφυσιολογικής άποψης. Η ομάδα αυτή περιελάμβανε τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, την Αληθνή Πολυκυτταραιμία (ΑΠ), την Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και την Πρωτοπαθή Μυελοϊνώση (ΠΜΙ), τα οποία και αποτέλεσαν τις «κλασικές ΜΥΔ». ¹ Μεταγενέστερες μελέτες ξεχώρισαν τη ΧΜΛ από την ομάδα αυτή καθώς διαλευκάνθηκε η παθογένειά της, η χαρακτηρισιζόμενη από την παρουσία του χρωμοσώματος Philadelphia (Ph) και του χιμαιρικού γονιδίου *BCR ABL*.

Το 2001, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) κατέταξε τις κλασικές ΜΥΔ στην ευρύτερη κατηγορία των «Χρονίων Μυελοϋπερπλαστικών Νοσημάτων» (Chronic Myeloproliferative Diseases, CMPDs), που συμπεριελάμβανε επίσης τη Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, τη Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία/

Υπερρωσινοφιλικό Σύνδρομο και τα αταξινόμητα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα. ² Τα νοσήματα αυτά αποτελούσαν μια ετερογενή ομάδα με κοινό χαρακτηριστικό τους τη κλωνική υπερπλασία της μυελικής σειράς, που αντιστοιχούσε στο περιφερικό αίμα σε αύξηση των κοκκιοκυττάρων, των αιμοπεταλίων ή/και των ερυθροκυττάρων χωρίς να συνοδεύεται από δυσερυθροποίηση, δυσπλασία της κοκκιώδους σειράς ή μονοκυττάρωση.

Επειδή συχνά υπάρχουν ομοιότητες των Χρονίων Μυελοϋπερπλαστικών Νοσημάτων με αντιδραστικές μορφές, που μπορεί να συμπεριφέρονται ανάλογα, τα επόμενα έτη ακολούθησε προσπάθεια κατάδειξης κλωνικότητας σ' αυτά τα νοσήματα. Στη καθημερινή πρακτική αυτό δεν είναι συχνά εφικτό, εάν η κυτταρογενετική μελέτη δεν είναι δυνατή ή εάν ο καρυότυπος αποδειχθεί φυσιολογικός. Από το 2005 παρατηρήθηκε σημαντική εξέλιξη με την ταυτοποίηση στο γονίδιο *JAK2* στο εζώνιο 14 της επίκτητης μετάλλαξης *JAK2V617F*. ^{3,4} Η μετάλλαξη αυτή, που θέτει την κινάση *JAK2* σε κατάσταση συνεχούς δραστηριοποίησης και οδηγεί σε συνεχή πολλαπλασιασμό των

αιμοποιητικών κυττάρων, ανευρίσκεται στο 95% τουλάχιστον των περιπτώσεων με ΑΠ και στο 50% των περιπτώσεων με ΙΘ και ΠΜΙ.⁵ Τα επόμενα έτη αναδείχθηκαν νέες μεταλλάξεις, όπως της MPLW515K/L στο γονίδιο του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης MPL, που ανευρίσκεται στην ΠΜΙ σε ποσοστό 5–10% (και σπανιότερα στην ΙΘ), καθώς και αυτές στο γονίδιο JAK2 στο εξώνιο 12, που ήταν πιο ειδικές στην ΑΠ σε μικρότερα ποσοστά.⁵ Είναι σαφές ότι τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να κάνουν τη διάγνωση αυτών των νοσημάτων πιο ευχερή από την «προ-JAK2» εποχή.

Το 2008 ο WHO βασίστηκε σε νεότερες και προϋπάρχουσες πληροφορίες σε κλινικό, φαινοτυπικό και γενετικό επίπεδο για να κατατάξει τα αιματολογικά νοσήματα.⁶ Έτσι στην αναθεωρημένη έκδοση του WHO (2008)⁷ για τις Χρόνιες Μυελικές Νεοπλασίες ο όρος «νόσημα» έχει αντικατασταθεί από τον όρο «νεοπλασμα», τόσο για τα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα, που μετονομάζονται πλέον σε Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (MYN), όσο και για τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα/Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα.

- Έγινε δυνατή η ενσωμάτωση στα διαγνωστικά κριτήρια και μοριακών δεικτών πιο ειδικών για τα MYN και στον διαγνωστικό αλγόριθμο προστέθηκε η κατάδειξη παθολογικού κλώνου, που τεκμηριώνεται με την παρουσία της JAK2V617F μετάλλαξης ή άλλων λιγότερο συχνών μοριακών δεικτών καθώς και η παρουσία ιστολογικών ευρημάτων από τη βιοψία μυελού.
- Για τη διάγνωση της ΙΘ μειώθηκε ο απαιτούμενος αριθμός ΑΜΠ από $600 \times 10^9/L$ σε $450 \times 10^9/L$.
- Οι περιπτώσεις της Χρόνιας Ηωσινοφιλικής Λευχαιμίας/Υπερηωσινοφιλικού Συνδρόμου εντάχθηκαν πλέον στα Μυελικά και Λεμφικά Νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία και αναδιατάξεις των γονιδίων PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, ενώ εάν δεν ανιχνεύονται οι παραπάνω αναδιατάξεις καθώς και το χιμαιρικό γονίδιο BCR ABL, αυτές κατατάσσονται πλέον στη κατηγορία της Χρόνιας Ηωσινοφιλικής Λευχαιμίας μη άλλως ταξινομούμενης.
- Τέλος, η Μαστοκυττάρωση περιλαμβάνεται πλέον στην κατηγορία των MYN.

Έτσι στα «κλασικά» Ph αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (Ph-MYN) περιλαμβάνονται η Αληθής Πολυκυτταραιμία, η Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση και η Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση. Λιγότερο συχνά Ph-MYN αναφερόμενα και ως «μη κλασικά ή παραλλαγές Ph-MYN» είναι η Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, η Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη, η Μαστοκυττάρωση και άλλες νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων, χωρίς κάποια ιδιαίτερη κλινική, φαινοτυπική ή μοριακή σφραγίδα (Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, αταξινομήτα)^{7,8} (πίν. 1).

2. Κλασικά Philadelphia αρνητικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

2.1. Διαγνωστική προσέγγιση

Οι τρεις κλινικές οντότητες Αληθής Πολυκυτταραιμία, Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση και Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά: το κύτταρο που έχει υποστεί εξαλλαγή είναι το πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, η κυτταρική ωρίμανση είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, εμφανίζουν αλληλοεπικάλυψη στην κλινική εικόνα και στην περίπτωση της ΑΠ και ΙΘ μπορεί να καταλήξουν σε ινωτικές αλλοιώσεις στον μυελό των οστών. Στην περίπτωση αυτή η τελική κατάληξη μπορεί

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των μυελικών νεοπλασιών και μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων (WHO 2008)⁷

1. Οξεία μυελογενής λευχαιμία
2. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
3. Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα
 - 3.1. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, BCR-ABL1 θετική
 - 3.2. Αληθής πολυκυτταραιμία
 - 3.3. Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση
 - 3.4. Πρωτοπαθής μυελοϊνωση
 - 3.5. Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
 - 3.6. Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία, μη άλλως ταξινομούμενη
 - 3.7. Μαστοκυττάρωση
 - 3.8. Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, αταξινομήτα
4. Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα
5. Μυελικά και λεμφικά νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία και αναδιατάξεις των γονιδίων PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1

να είναι η «δευτεροπαθής μυελοϊνώση» (μετα-πολυκυτταραιμική/μετα-θρομβοκυτταραιμική μυελοϊνώση).

Η ανεύρεση μιας από τις μεταλλάξεις που προαναφέρθηκαν πιστοποιεί την ύπαρξη κλωνικού MYN και αποκλείει την αντιδραστική ερυθροκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση ή μυελοϊνώση. Όμως η παρουσία τους δεν διαχωρίζει τον υπότυπο MYN – εκτός ίσως από τις μεταλλάξεις στο εξόνιο 12 του JAK2, που δεν έχουν αναφερθεί σε άλλα MYN εκτός της ΑΠ και τις μεταλλάξεις του MPL, που δεν έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με ΑΠ.

Σε ασθενείς με αυξημένη αιμοσφαιρίνη η ανάδειξη της μετάλλαξης JAK2V617F επιτρέπει τη διάγνωση της ΑΠ σε περισσότερες από 95% των περιπτώσεων, ενώ σε 2% περίπου των ασθενών με ΑΠ ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο εξόνιο 12 του JAK2. Για τη διάγνωση της ΙΘ απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 450 \times 10^9/L$, αποκλεισμός

της αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης και άλλων MYN, που παρουσιάζονται με θρομβοκυττάρωση και κυρίως της ΧΜΛ, όπου ο αποκλεισμός της με τεχνικές PCR ή FISH είναι υποχρεωτικός. Θετικότητα για JAK2V617F ή MPL μετάλλαξη καλύπτει μόνο το 60–70% των περιπτώσεων ΙΘ και επομένως ιστολογική εκτίμηση οστεομυελικής βιοψίας είναι αναγκαία για τον καθορισμό της διάγνωσης. Στην ΠΜΙ επίσης η ιστολογική εξέταση παίζει σημαντικό ρόλο καθώς ανευρίσκεται εκτεταμένη εναπόθεση κολλαγόνου και ρετικουλίνης, χωρίς βεβαίως αυτή η εναπόθεση από μόνη της να είναι διαγνωστική, αφού σε μικρή σχετικά έκταση μπορεί να ανευρεθεί και σε ΑΠ και ΙΘ. Και στην περίπτωση της ΠΜΙ πρέπει να αποκλείεται η ΧΜΛ, ενώ η ανεύρεση μεταλλάξεων JAK2V617F ή MPL αποκλείει την αντιδραστική μυελοϊνώση.

Τα διαγνωστικά κριτήρια παρατίθενται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO 2008 για τα κλασικά Ph- αρνητικά μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα.⁸

Κριτήρια	Αληθής πολυκυτταραιμία (ΑΠ)	Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)	Πρωτοπαθής μυελοϊνώση (ΠΜΙ)
Μείζονα	1. Hb > 18,5 g/dL (άνδρες) και > 16,5 g/dL (γυναίκες) ή Hb ή Hct > 99η εκατοστιαία θέση των ορίων αναφοράς για την ηλικία, το φύλο ή το υψόμετρο διαβίωσης ή Hb > 17 g/dL (άνδρες) και > 15 g/dL (γυναίκες), αν συνδέεται με σταθερή αύξηση ≥ 2 g/dL από τη βασική τιμή ενός ατόμου και η αύξηση δεν σχετίζεται με διόρθωση σιδηροπενικής αναιμίας ή Αυξημένη μάζα ερυθρών > 25% της μέσης φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής 2. Παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη	1. Αιμοπετάλια $\geq 450 \times 10^9/L$ 2. Μυελός με αυξημένο αριθμό μεγακαρουκυττάρων χωρίς σημαντική αύξηση της κοκκιδώδους ή της ερυθράς σειράς 3. Δεν πληρούνται τα κριτήρια για ΑΠ, ΠΜΙ, ΧΜΛ, ΜΔΣ, ή άλλο μυελικό νεόπλασμα 4. Παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη ή Αποκλεισμός αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης	1. Αυξημένος αριθμός μεγακαρουκυττάρων με ατυπία, σε συνδυασμό με ίνωση από αυξημένη εναπόθεση ρετικουλίνης ή/και κολλαγόνου ή Σε απουσία ίνωσης, ο αυξημένος αριθμός μεγακαρουκυττάρων πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένη κυτταροβρίθεια, χαρακτηρισζόμενη από αύξηση της κοκκιδώδους σειράς και συχνά μείωση της ερυθράς σειράς (πρωίνωτική κυτταρική φάση της νόσου) 2. Δεν πληρούνται τα κριτήρια για ΑΠ, ΧΜΛ, ΜΔΣ, ή άλλο μυελικό νεόπλασμα 3. Παρουσία της JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη ή Αποκλεισμός αντιδραστικής ίνωσης
Ελάσσονα	1. Μυελός με υπερπλασία των τριών κυτταρικών σειρών 2. Ελαττωμένα επίπεδα EPO στον ορό 3. Ανάπτυξη ενδογενών αποικιών ερυθροβλαστών	Απαραίτητα και τα 4	1. Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση 2. Αυξημένη LDH 3. Αναιμία 4. Ψηλαφητή σπληνομεγαλία
Διαγνωστικοί συνδυασμοί	2 μείζονα + 1 ελάσσον ή το πρώτο μείζον + 2 ελάσσονα		Και τα 3 μείζονα + 2 ελάσσονα

2.2. Προγνωστικοί παράγοντες στην αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία

2.2.1. *Θρομβωτικά επεισόδια.* Επειδή οι εφαρμοζόμενες θεραπείες στα κλασικά Ph-MYN αποβλέπουν στην ελάττωση του κινδύνου για θρόμβωση και αιμορραγία, τόσο στην ΑΠ, όσο και στην ΙΘ, η κατάταξη σε ομάδες κινδύνου σε αυτά τα νοσήματα έχει σχεδιαστεί με βάση την πιθανότητα που έχουν οι ασθενείς αυτοί να εμφανίσουν θρομβωτικό επεισόδιο.

Έτσι, ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίζονται σήμερα η ηλικία >60 ετών και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης.^{9,10}

Ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί, που δεν διαθέτουν κανένα από τους παραπάνω παράγοντες, ενώ αντίθετα αυτοί, που έχουν έστω και έναν παράγοντα κινδύνου χαρακτηρίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να λαμβάνουν κυτταροστατική αγωγή.⁹

Στη μελέτη ECLAP δείχθηκε ότι από τους ασθενείς με ΑΠ, τόσο αυτοί ηλικίας >65 ετών, όσο και αυτοί με ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών και μάλιστα αυτοί που είχαν και τους δύο παράγοντες εμφάνιζαν πολύ μεγαλύτερο.¹¹ Ανάλογα ευρήματα σε σχέση με τη μεγάλη ηλικία και με ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με ΙΘ.¹²

Υπάρχει επιπλέον και μια ενδιάμεση ομάδα, που αποτελείται από ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που έχουν όμως επιβαρυντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες (υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή έναντι των καρδιαγγειακών επιβαρυντικών παραγόντων, ενώ δεν συνιστάται κυτταροστατική αγωγή.^{9,13}

Σύμφωνα με το Βρετανικό Medical Research Council-PT1 τα κριτήρια για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για ΙΘ περιλαμβάνουν ηλικίες 40–60 έτη χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης, με απουσία υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και τιμές ΑΜΠ <1500×10⁹/L. Παρουσία των τριών τελευταίων παραγόντων σε νεότερους ασθενείς <60 έτη χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης ή αιμορραγίας μπορεί να τους κατα-

τάξει σε κατηγορία υψηλού κινδύνου, ενώ μόνο οι ασθενείς ηλικίας <40 έτη χωρίς τα παραπάνω προβλήματα είναι αυτοί που χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου.¹⁴

Κατ' εξαίρεση, ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου μπορούν να λάβουν κυτταροστατική θεραπεία, όταν υπάρχει: (α) πτωχή ανοχή στις αφαιμάξεις, (β) προσδευτική αύξηση των λευκών, (γ) προσδευτική συμπτωματική σπληνομεγαλία, (δ) μη ελεγχόμενα σοβαρά συμπτώματα της νόσου και (ε) αύξηση των αιμοπεταλίων >1500×10⁹/L⁹.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν έχει συμπεριληφθεί ακόμη στους παράγοντες κινδύνου, καθώς δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του αριθμού τους και της εμφάνισης θρομβωτικών ή αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά είναι γεγονός ότι θρομβοκυττάρωση με ΑΜΠ >1500×10⁹/L σχετίζεται με επίκτητη νόσο von Willebrand και αιμορραγική διάθεση.¹⁵

Όσον αφορά στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, από τη μελέτη ECLAP δεν αποδείχθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ υψηλού αιματοκρίτη έως 50% και αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση.¹⁶

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα μελετών που προσπαθούν να αποδείξουν συσχέτιση μεταξύ λευκοκυττάρωσης και θρομβώσεων σε ασθενείς με ΜΥΝ:

Στη μελέτη ECLAP διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΑΠ και αριθμό λευκών >15×10⁹/L παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με αυτούς με αριθμό λευκών <10×10⁹/L.^{16,17} Οι Wolanskyj et al σε μια σειρά 332 ασθενών με ΙΘ παρατήρησαν ότι αριθμός λευκών >15×10⁹/L σχετιζόταν με μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με άλλους με χαμηλότερο αριθμό.¹⁸ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από μια σειρά 439 ασθενών με ΙΘ από τους Carobbio et al.¹⁹ Σε άλλη μελέτη σε 605 ασθενείς με ΙΘ και λευκοκυττάρωση δεν επιβεβαιώθηκε η παραπάνω συσχέτιση, πιθανόν λόγω της εφαρμοζόμενης θεραπείας.²⁰ Άλλες αναφορές επιβεβαίωσαν ότι μόνο η ηλικία >60 έτη και προηγηθέν θρομβωτικό επεισόδιο αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και όχι

η παρουσία λευκοκυττάρωσης.²¹ Σε άλλη μελέτη σε 407 ασθενείς με ΑΠ και ΙΘ αναφέρθηκε ότι η παρουσία λευκοκυττάρωσης κατά τη διάγνωση, με τιμές ΑΜΠ < 1000 × 10⁹/L, δεν προαναγγέλλει αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση. Αντίθετα, η μεγάλη ηλικία σχετιζόταν με αρτηριακή θρόμβωση σε ασθενείς με ΑΠ και η υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης με φλεβικές θρομβώσεις σε ασθενείς με ΙΘ.²²

Έχει μελετηθεί και η πρόγνωση της παρουσίας της μετάλλαξης JAK2V617F στην ΑΠ και ΙΘ:

Το γεγονός ότι ασθενείς με ΙΘ θετικοί στη μετάλλαξη εμφανίζονται με υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης και λευκών, με μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων και με υπερκυτταρικό μυελό με έντονη αιμοποίηση, έχει οδηγήσει κάποιους ερευνητές στην υπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς με ΙΘ θα μπορούσαν να πάσχουν από κάποια «άτυπη» μορφή ΑΠ.²³ Οι Vannucchi et al παρατήρησαν ότι οι ομοζυγώτες JAK2V617F ασθενείς με ΑΠ και ΙΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές αιματοκρίτη και λευκών και σημαντικότερη σπληνομεγαλία σε σχέση με τους ετεροζυγώτες. Ειδικότερα οι ασθενείς με ΑΠ εμφάνιζαν πιο συχνά κνησμό.²⁴

Έχει αναφερθεί επίσης ότι ασθενείς με ΙΘ θετικοί στη μετάλλαξη JAK2V617F παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά φλεβικών θρομβώσεων σε σχέση με τους ασθενείς με αμετάλλακτο το γονίδιο. Η τελευταία παρατήρηση επιβεβαιώθηκε σε αρκετές αναφορές,^{25-27,29} αλλά υπήρξαν και άλλες, που δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της JAK2V617F μετάλλαξης και του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια.^{23,28,30}

Εκτός από την παρουσία ή όχι της μετάλλαξης JAK2V617F έχει μελετηθεί και ο ρόλος του φορτίου της, όσον αφορά στην πρόγνωση της ΑΠ και ΙΘ:

Μελέτη της GIMEMA μεταξύ 323 ασθενών με ΑΠ (67,8% ετερόζυγοι, 32,2% ομόζυγοι) και 639 ασθενών με ΙΘ (40,2% αμετάλλακτοι, 57,6% ετεροζυγώτες, 2,2% ομοζυγώτες) δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα και στον τύπο των θρομβώσεων μεταξύ ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών στη ΑΠ, ενώ οι ομοζυγώτες με ΙΘ εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό θρομβώσεων σε σχέση με αυτούς που ήταν αρνητικοί στη μετάλλαξη.²⁴ Σε άλλη προοπτική μελέτη σε 173 ασθενείς με ΑΠ

που μετρήθηκε το αλληλικό φορτίο JAK2V617F στη διάγνωση, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με >75% ποσοστό αλληλίου σε κοκκιοκύτταρα παρουσίασαν κατά 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο φορτίο αλληλίου.³¹ Αντίθετα, οι Tefferi et al μελέτησαν το φορτίο JAK2V617F στον μυελό των οστών σε 77 ασθενείς με ΑΠ σε διάφορες στιγμές μετά τη διάγνωση και διαπίστωσαν ότι το φορτίο της μετάλλαξης δεν σχετιζόταν με σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάντα.¹⁰ Αντικρουόμενες είναι και οι αναφορές για συσχέτιση μεταξύ φορτίου του αλληλίου και θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΘ.^{29,30,32}

Απομένει ερώτημα στο μέλλον, εάν και κατά πόσον άλλοι παράγοντες, όπως η θρομβοκυττάρωση, η λευκοκυττάρωση, ή η παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F μπορεί να αποτελέσουν έναν νέο πρόσθετο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο.

2.2.2. Λευχαιμική εκτροπή – Εξέλιξη σε δευτεροπαθή μυελοϊνωση – Επιβίωση. Η διάμεση επιβίωση στην ΑΠ και στην ΙΘ υπερβαίνει τη 15ετία και ο κίνδυνος να αναπτυχθεί στη 10ετία μυελοϊνωση (<4% και 10% αντίστοιχα) ή λευχαιμία (<2% και 6% αντίστοιχα) είναι σχετικά μικρός.³³

Στη μελέτη ECLAP,²² ασθενείς από σύνολο 1638 με ΑΠ παρουσίασαν εκτροπή σε οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΟΛ/ΜΔΣ) μετά από 8,4 έτη από τη διάγνωση. Η μεγάλη ηλικία ήταν η σημαντικότερη ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετιζόταν με τον κίνδυνο εκτροπής της ΑΠ προς ΟΛ/ΜΔΣ.³⁴ Επίσης είναι γνωστό ότι τα κυτταροστατικά αποτελούν τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εκτροπή της ΑΠ σε ΜΔΣ/ΟΛ. Και ενώ ο σχετικός κίνδυνος εκτροπής των ασθενών με ΑΠ σε θεραπεία με υδροξυουρία ήταν μικρός, αυτός των ασθενών που ελάμβαναν βουσουλφάνη, πιποβρομάνη ή ραδιενεργό φωσφόρο (μόνα ή σε συνδυασμό) ήταν πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΠ, που υποβάλλονταν σε αφαιμάξεις ή ελάμβαναν ιντερφερόνη.³⁴ Σε άλλη μελέτη σε 459 ασθενείς με ΑΠ δείχθηκε ότι εκτός από την ηλικία (>60 έτη) και η λευκοκυττάρωση (>15 × 10⁹/L) και η αρτηριακή θρόμβωση, κατά τη διάγνωση, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για μειωμένη επιβίωση σε ΑΠ.³⁵

Τέλος η λευκοκυττάρωση ($>15 \times 10^9/L$), κατά τη διάγνωση, της ΑΠ θεωρήθηκε επίσης παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη σε μετα-πολυκυτταραιμική μυελοϊνωση.³⁶

Οι Gangat et al (2007) μετά από παρακολούθηση 605 ασθενών με ΙΘ για 84 μήνες διαπίστωσαν λευχαιμική εκτροπή σε ποσοστό 3,3%. Δείχθηκε ότι η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για τη μειωμένη επιβίωση, όσο και για τη λευχαιμική εκτροπή.³² Συμπληρωματικά, άλλοι παράγοντες με σημαντικό ρόλο στην επιβίωση ήταν η μεγάλη ηλικία (>60 έτη), η λευκοκυττάρωση ($>15 \times 10^9/L$), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Για τη λευχαιμική εκτροπή σε ΙΘ ενοχοποιήθηκε επιπλέον και η θρομβοκυττάρωση (ΑΜΠ $>1000 \times 10^9/L$), αλλά όχι η κυτταροστατική αγωγή. Επίσης δεν δείχθηκε ότι η παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F επηρεάζει τη λευχαιμική εκτροπή ή την επιβίωση.³²

Σε ανάλογη μελέτη 605 ασθενών με ΙΘ οι Passamonti et al (2008) διαπίστωσαν εξέλιξη σε μυελοϊνωση σε ποσοστό 2,8% (κίνδυνος 3,9% στη 10ετία) και για την εξέλιξη αυτή δείχθηκε να σχετίζεται η αναιμία. Λευχαιμία διαπιστώθηκε σε 14 ασθενείς (2,3%) σε διάμεσο χρόνο 11 έτη μετά τη διάγνωση (κίνδυνος 2,6% στη 10ετία). Η μεγάλη ηλικία (>60 έτη) στη διάγνωση εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση της λευχαιμίας και όχι η προηγηθείσα κυτταροστατική αγωγή. Παρατηρήθηκε διάμεση επιβίωση 22,3 έτη και η ηλικία >60 έτη στη διάγνωση και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης θεωρήθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την επιβίωση.²¹

2.3. Προγνωστικοί παράγοντες στην πρωτοπαθή μυελοϊνωση

Αντίθετα από την ΑΠ και την ΙΘ, όπου οι θεραπευτικές στρατηγικές αποβλέπουν κυρίως στην ελάττωση του κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο, στην ΠΜΙ η θεραπεία αποσκοπεί στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης και εάν είναι δυνατόν στην ίαση με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Εάν αυτοί οι δύο στόχοι δεν είναι εφικτοί, τότε η θεραπεία είναι απλώς παρηγορητική και αποβλέπει στην ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα

της νόσου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.⁹ Για τους παραπάνω λόγους τα προγνωστικά συστήματα για την ΠΜΙ έχουν σχεδιαστεί με στόχο τον υπολογισμό της επιβίωσης και όχι την πιθανότητα θρομβωτικού επεισοδίου κατά την πορεία της νόσου.

Από ιστορικής άποψης, ευρήματα στο περιφερικό αίμα κατά τη διάγνωση, όπως αναιμία ($Hb < 10$ g/dL) και λευκοπενία ($WBC < 4 \times 10^9/L$) ή λευκοκυττάρωση ($WBC > 30 \times 10^9/L$), ήταν οι πιο σημαντικές μεταβλητές αναφορικά με την πρόγνωση. Για τον λόγο αυτόν και οι μεταβλητές αυτές αποτέλεσαν τα κριτήρια της Lille (Dupriez score, 1996)³⁷ (πίν. 3).

Το 2009, η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για την Έρευνα και Θεραπεία της Μυελοϊνωσης (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment, IWG-MRT) ανέλυσε αναδρομικά περισσότερες από χίλιες περιπτώσεις ΠΜΙ κατά τη διάγνωση και ανέπτυξε ένα Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (International Prognostic Scoring System, IPSS), το οποίο περιελάμβανε 5 παράγοντες με ανεξάρτητη αρνητική προγνωστική αξία: ηλικία >65 ετών, αναιμία ($Hb < 10$ g/dL), συστηματικά συμπτώματα, λευκοκυττάρωση ($WBC > 25 \times 10^9/L$) και παρουσία βλαστών ($\geq 1\%$) στο περιφερικό αίμα.³⁸ Βαθμολογώντας την παρουσία 0 (χαμηλού κινδύνου), 1 (ενδιάμεσου κινδύνου-1), 2 (ενδιάμεσου κινδύνου-2), ή περισσότερων παραγόντων (υψηλού κινδύνου) αναδείχθηκαν 4 ομάδες κινδύνου με σημαντικές διαφορές στη διάμεση επιβίωση με 135, 95, 48, και 27 μήνες αντίστοιχα³⁸ (πίν. 3).

Ακολούθως έγιναν προσπάθειες, ώστε να είναι δυνατό να εφαρμοστεί το IPSS καθόλη τη διάρκεια της νόσου, αλλά και σε άλλες ηλικίες, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να καταλήξουν σε ένα «δυναμικό» IPSS (dynamic IPSS, DIPSS),³⁹ σύμφωνα με το οποίο η εμφάνιση οποιουδήποτε από τους παραπάνω 5 παράγοντες κατά την πορεία της νόσου αποτελεί γεγονός επιβαρυντικό της πρόγνωσης. Από τους 5 αυτούς παράγοντες, η αναιμία ($Hb < 10$ g/dL) είχε τη μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική αξία. Η αξιολόγηση προέβλεπε 2 βαθμούς για την αναιμία και 1 βαθμό για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Έτσι διαμορφώθηκαν 4 ομάδες κινδύνου: χαμηλού κινδύνου (0 βαθμοί),

Πίνακας 3. Προγνωστικά συστήματα για την πρωτοπαθή μυελοϊνώση (ΠΜΙ)

Παράγοντες κινδύνου (ΠΚ)	Lille (1996) ³⁷ (στη διάγνωση της ΠΜΙ)	IPSS (2009) ³⁸ (στη διάγνωση της ΠΜΙ)	DIPSS (2011) ³⁹ (ισχύει καθόλη τη διάρκεια της ΠΜΙ)	DIPSS (2011) Plus ⁴⁰
Αναιμία (Hb<10 g/dL)	x	x	x	x
Αριθμός λευκών	x (<4 ή >30×10 ⁹ /L)	x (>25×10 ⁹ /L)	x	x
Βλάστες στο περιφερικό αίμα		x	x	x
Συστηματικά συμπτώματα*		x	x	x
Ηλικία >65 ετών		x	Και για ηλικίες <65 έτη	x
Δυσμενής καρυότυπος#				x
Αιμοπετάλια <100×10 ⁹ /L				x
Εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθρών				x
Ομάδα χαμηλού κινδύνου	Χωρίς ΠΚ Μέση επιβίωση 93 μήνες	Χωρίς ΠΚ Μέση επιβίωση 135 μήνες	Λευκά>25×10 ⁹ /L Σχετικός κίνδυνος: 1,7	0 βαθμοί Μέση επιβίωση 185 μήνες
Ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου-1	1 ΠΚ	1 ΠΚ Μέση επιβίωση 95 μήνες	Hb<10 g/dL Σχετικός κίνδυνος: 3,7	1 βαθμός Μέση επιβίωση 78 μήνες
Ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου-2	Μέση επιβίωση 26 μήνες	2 ΠΚ Μέση επιβίωση 48 μήνες		
Βλάστες στο περιφερικό αίμα ≥1% Σχετικός κίνδυνος: 2,59	2-3 βαθμοί Μέση επιβίωση 35 μήνες			
Ομάδα υψηλού κινδύνου	2 ΠΚ Μέση επιβίωση 13 μήνες	≥3 ΠΚ Μέση επιβίωση 27 μήνες	Συστηματικά συμπτώματα	
Σχετικός κίνδυνος: 3,04	4-6 βαθμοί Μέση επιβίωση 16 μήνες			

*Απώλεια βάρους >10%, νυκτερινοί ιδρώτες, πυρετός, #1-2 κυτταρογενετικές ατυπίες με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες βλάβες: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23, ή σύνθετος καρυότυπος (≥3 κυτταρογενετικές ατυπίες)

ενδιάμεσου-1 (1 ή 2 βαθμοί), ενδιάμεσου-2 (3 ή 4 βαθμοί) και υψηλού κινδύνου (5 ή 6 βαθμοί). Η διάμεση επιβίωση στις παραπάνω ομάδες αντιστοιχεί σε απροσδιόριστο χρόνο για την πρώτη ομάδα και 14,2, 4 και 1,5 έτη στις υπόλοιπες.

Το 2011 το DIPSS εξελίχθηκε ακόμη περισσότερο καθώς προστέθηκαν σε αυτό ακόμη 3 παράγοντες (καρυότυπος, αριθμός αιμοπεταλίων και εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθρών), που αποδείχτηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μειωμένης επιβίωσης και μετονομάστηκε σε DIPSS Plus.⁴⁰ Σε αυτό ο καρυότυπος θεωρείται δυσμενής, εάν περιέχει 1-2 κυτταρογενετικές ατυπίες με οποιαδήποτε από τις βλάβες +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23, ή σύνθετος καρυότυπος (≥3 κυτταρογενετικές ατυπίες). Η διάμεση επιβίωση στις 4 παραπάνω ομά-

δες αντιστοιχεί σε 185 μήνες στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και 78, 35 και 16 μήνες στις ομάδες ενδιάμεσου-1, ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου.

Νεότερες και πρόσφατες προσπάθειες πρόγνωσης της εξέλιξης σε ΠΜΙ στηρίχθηκαν σε ευρήματα από τον καρυότυπο: διακρίθηκαν 4 ομάδες κινδύνου με βάση τον καρυότυπο: ευνοϊκός καρυότυπος (+9, 20q-, 13q), φυσιολογικός, δυσμενής (σύνθετος καρυότυπος, +8) και καρυότυπος με άλλες ανωμαλίες. (International Prognostic Scoring system-independent cytogenetic risk categorization).⁴¹

Όπως φαίνεται, στα παραπάνω προγνωστικά συστήματα, δεν έχει θέση η παρουσία της JAK2V617F μετάλλαξης καθώς η ύπαρξή της ή μη δεν σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Η έλλειψη προγνωστικής αξίας της παραπάνω με-

τάλλαξης αναδείχθηκε σε 2 μελέτες, που κατέδειξαν μειωμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ΠΜΙ με ελαττωμένο φορτίο JAK2 V617F σε σχέση με ασθενείς με αυξημένο φορτίο του μεταλλαγμένου γονιδίου.^{42,43}

Πρόσφατα διερευνήθηκε και ο ρόλος του παράγοντα TNFα στην παθογένεια των Ph-MYN.⁴⁴ Οι ερευνητές έδειξαν ότι ο TNFα, ένας κατεχοχίνη αρνητικός ρυθμιστικός παράγοντας της αιμοποίησης, αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή της κλωνικής ανάπτυξης των MYN. Συγκεκριμένα, η έκφραση του μεταλλαγμένου γονιδίου JAK2V617F οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα TNFα, καταστέλλοντας έτσι τη φυσιολογική αιμοποίηση, ενώ παράδοξως παρατηρήθηκε βιολογική αντίσταση των JAK2V617F-θετικών προγονικών κυττάρων στη δράση του TNFα και αυξημένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των πιο ώριμων νεοπλασματικών κυττάρων μυελικής σειράς υπό την επίδραση του TNFα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αυξημένες συγκεντρώσεις TNFα παρατηρήθηκαν και στο πλάσμα ασθενών με JAK2V617F αρνητικά MYN, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχουν γενετικές βλάβες, που οδηγούν σε ενεργοποίηση της οδού JAK-STAT και υπερπαραγωγή TNFα. Γνωρίζοντας ήδη ότι ο TNFα έχει σημαντικό αιτιολογικό ρόλο στην έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και στην εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων, πιθανώς ο παράγοντας αυτός να αποτελέσει μία ακόμη προγνωστική μεταβλητή και να συμβάλει με τον τρόπο αυτόν στην ορθότερη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου.

3. Μη κλασικά Philadelphia αρνητικά μυελοϊπερπλαστικά νεοπλάσματα

3.1. Χρονία ουδετεροφιλική λευχαιμία

Είναι σπάνιο νόσημα, καθώς μόνο περί τις 150 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί συνολικά. Απαντάται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα και χαρακτηρίζεται από λευκοκυττάρωση (λευκά $>25 \times 10^9/L$ με περισσότερα από 80% ουδετερόφιλα και ραβδοκύτταρα), ηπατοσπληνομεγαλία και απουσία του χιμαιρικού γονιδίου BCR ABL. Ο μυελός των οστών εμφανίζει υπερπλασία μόνο της κοκκιώδους σειράς χωρίς ίνωση ή δυσπλαστικές

αλλοιώσεις. Για τη διάγνωση της νόσου, απαιτείται αποκλεισμός της αντιδραστικής λευκοκυττάρωσης, της παρουσίας BCR ABL και αναδιατάξεων των γονιδίων PDGFRA, PDGFRB και FGFR1.

Λόγω της σπανιότητας της νόσου, δεν έχει καταστεί δυνατή η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων. Η επιβίωση των ασθενών ποικίλλει από 6 μήνες έως και περισσότερο από 20 έτη. Μόνο η εμφάνιση μυελοδυσπλαστικών χαρακτηριστικών κατά την πορεία της νόσου σηματοδοτεί πιθανόν την εξέλιξη της σε ΟΜΛ.⁴⁵

3.2. Χρονία ηωσινοφιλική λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη

Αποτελεί ένα MYN, στο οποίο ανευρίσκεται αυτόνομος, κλωνικός πολλαπλασιασμός ηωσινοφίλων στον μυελό, στο περιφερικό αίμα και στους ιστούς, με κύριο χαρακτηριστικό την ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (ηωσινόφιλα $>1,5 \times 10^9/L$). Για τη διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητη η απόδειξη της κλωνικότητας των ηωσινοφίλων (κυτταρογενετικός κλώνος ή HUMARA X-linked ανάλυση πολυμορφισμού), η απουσία BCR ABL και αναδιατάξεων των γονιδίων PDGFRA, PDGFRB και FGFR1, η απουσία inv(16)(p13.1q22) ή t(16;16)(p13.1;q22) και αριθμός βλαστών $>5\%$ στον μυελό ή $>2\%$ στο περιφερικό αίμα. Εάν δεν είναι δυνατή η κατάδειξη της κλωνικότητας, τίθεται η διάγνωση του ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου ή της ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλίας.

Ως δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί η παρουσία εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας, η παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα, ο αυξημένος αριθμός (αλλά $<20\%$) βλαστών στον μυελό, οι κυτταρογενετικές ατυπίες και οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις στις υπόλοιπες σειρές του μυελού.⁴⁶

3.3. Μαστοκυττάρωση

Η μαστοκυττάρωση αποτελεί ομάδα νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη συσσώρευση μαστοκυττάρων σε έναν ή περισσότερους ιστούς. Διακρίνεται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: τη δερματική και τη συστηματική. Πρόκειται για σπάνια νόσο με άγνωστη επίπτωση. Στα παιδιά, το 80% των περιπτώσεων εμφανίζεται στο

πρώτο έτος της ζωής και συνήθως πρόκειται για δερματικές μορφές της νόσου, που βελτιώνονται ή υποχωρούν πλήρως στην εφηβεία. Αντίθετα, οι ενήλικες με μαστοκυττάρωση έχουν συνήθως τη συστηματική μορφή της νόσου. Στον πίνακα 4 περιγράφονται τα κριτήρια διάγνωσης της συστηματικής μαστοκυττάρωσης.

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι η καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων, η απουσία δερματικής μαστοκυττάρωσης, η θρομβοπενία, η αυξημένη LDH, η αναιμία, η μεγάλη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, η παρουσία δυσπλαστικών στοιχείων στη γενική αίματος, η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και η ηπατοσπληνομεγαλία. Επίσης το ποσοστό και η μορφολογία των μαστοκυττάρων στον μυελό έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί επιπρόσθετοι και ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση έχει και η μορφή της νόσου, καθώς πρόκειται για μια ετερογενή νοσολογική οντότητα, που περιλαμβάνει από απλές δερματικές βλάβες μέχρι νεοπλάσματα υψηλής κακοήθειας. Ασθενείς με επιθετική νόσο, όπως η μαστοκυτταρική λευχαιμία, έχουν πολύ

μικρή επιβίωση, ενώ αυτοί με ήπια, συστηματική μαστοκυττάρωση έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Η μαστοκυττάρωση που εντοπίζεται αποκλειστικά στον μυελό των οστών έχει άριστη πρόγνωση, ενώ εάν συνδέεται με άλλη κλωνική αιματολογική κακοήθεια, η κλινική πορεία και η πρόγνωση συνήθως καθορίζονται από τη συνυπάρχουσα αιματολογική νόσο.⁴⁷

3.4. Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, αταξινόμητα

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά κλινικά, μορφολογικά και εργαστηριακά MYN χωρίς όμως να εμφανίζουν τα κριτήρια των MYN. Περιλαμβάνουν αρχικά στάδια ΑΠ, ΙΘ ή ΠΜΙ, που δεν έχουν παρουσιάσει ακόμη τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά στοιχεία, προχωρημένα στάδια MYN, όπου η προέχουσα ίνωση επηρεάζει τα υπόλοιπα ή περιπτώσεις με σαφή ευρήματα MYN, όπου συνυπάρχουσα νεοπλασία ή φλεγμονή επηρεάζει τα υπόλοιπα. Η πρόγνωση των παραπάνω ασθενών ακολουθεί αυτή της ανάλογης ομάδας που τα χαρακτηριστικά της ομοιάζουν περισσότερο.⁴⁸

Πίνακας 4. Διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO 2008 για τη συστηματική μαστοκυττάρωση⁴⁷

Κριτήρια	
Μείζονα	1. Παρουσία στη βιοψία μυελού ή/και σε άλλο εξωλεμφαδενικό όργανο, πολυεστιακών πυκνών αθροίσεων μαστοκυττάρων, όπως αναγνωρίζονται με τη χρώση για τρυπτάση ή άλλες ειδικές χρώσεις
Ελάσσονα	1. Άτυπη μορφολογία σε >25% των μαστοκυττάρων σε τομές οστεομελικής βιοψίας, μυελικά επιχρίσματα ή άλλους εξωμυελικούς ιστούς 2. Ανίχνευση της μετάλλαξης KITD816V στον μυελό, στο περιφερικό αίμα ή σε άλλο εξωλεμφαδενικό όργανο 3. Έκφραση των δεικτών CD2 ή/και CD25 στα μαστοκύτταρα του μυελού ή άλλων εξωδερματικών θέσεων 4. Επίπεδα τρυπτάσης ορού >20 ng/mL
Διαγνωστικοί συνδυασμοί	1 μείζον+1 ελάσσον ή τουλάχιστον 3 ελάσσονα

Βιβλιογραφία

- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951, 6:372–375
- Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO Histological classification of Chronic Myeloproliferative Diseases. In: Jaffe ES (eds) *World Health Organization Classification of Tumors: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2001:17–44
- James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005, 434:1144–1148
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005, 365:1054–1061
- Levine RL, Gilliland GD. Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008, 112:2190–2198
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007, 110:1092–1097

7. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH (ed) *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France, 2008:18–30
8. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008, 22:14–22
9. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011, 29:761–770
10. Vannucchi AM, Barbui T. Stratified management of essential thrombocythemia and polycythemia vera. In: *Hematology Education*. The Education Program for the Congress of the EHA 2008, 2:201–208
11. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005, 23:2224–2232
12. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990, 8:556–562
13. McMullin MF, Bareford D, Campbell P et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005, 130:174–195
14. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005, 130:153–165
15. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelets counts. *Semin Thromb Hemost* 1997, 23:425–431
16. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Eng J Med* 2004, 350:114–124
17. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007, 109:2446–2452
18. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:159–166
19. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and JAK2 mutation status. *Blood* 2007, 109:2310–2313
20. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood* 2007, 109:4105
21. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008, 93:1645–1651
22. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009, 115:5740–5745
23. Campbell PJ, Scott LM, Buck G et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005, 366:1945–1953
24. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007, 110:840–846
25. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica* 2007, 92:135–136
26. Heller PG, Lev PR, Salim JP et al. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur J Haematol* 2006, 77:210–216
27. Cheung B, Radia D, Pantelidis P et al. The presence of the JAK2V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2006, 132:244–245
28. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A et al. Clinical implications of the JAK2V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2005, 19:1847–1849
29. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007, 109:2279–2284
30. Pemmaraju N, Moliterno AR, Williams DM et al. The quantitative JAK2V617F neutrophil allele burden does not correlate with thrombotic risk in essential thrombocytosis. *Leukemia* 2007, 21:2210–2212
31. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Prospective identification of high risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007, 21:1952–1959
32. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007, 21:270–276
33. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis: current management and prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008, 83:491–497
34. Finazzi G, Caruso V, Marchiali R et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005, 105:2664–2670
35. Gangat N, Strand J, Li CY et al. Leucocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2007, 138:354–358
36. Passamonti F, Rumi E, Caramella M et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood* 2008, 111:3383–3387
37. Dupriez B, Morel P, Demory JL et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996, 88:1013–1018
38. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009, 113:2895–2901
39. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group

- for Myelofibrosis Research and Treatment). *Blood* 2010, 115:1703–1708
40. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol* 2011, 29:392–397
41. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2010, 115:496–499
42. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009, 114:1477–1483
43. Tefferi A, Lasho TL, Huang J et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* 2008, 22:756–761
44. Fleischman AG, Aichberger KJ, Luty SB et al. TNF α facilitates clonal expansion of JAK2V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011, 118:6392–6398
45. Bain BJ, Brunning RD, Vardiman JW et al. Chronic neutrophilic leukaemia. In: Swerdlow SH et al (eds) *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France, 2008:38–39
46. Bain BJ, Gilliland DG, Vardiman JW et al. Chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH et al (eds) *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France, 2008:51–53
47. Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH et al (eds) *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France, 2008:54–63
48. Kvasnicka HM, Bain BJ, Thiele J et al. Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow SH et al (eds) *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press Lyon, France, 2008:64–65
-

Ογκογενής οστεομαλάκυνση Αιτιοπαθογένεια-διάγνωση- θεραπεία

Π.Ν. Συγκελλάκης

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Πρόσφατα το παρανεοπλασματικό σύνδρομο της ογκογενούς οστεομαλάκυνσης αναγνωρίζεται συχνότερα χάρις στις προόδους ως προς την αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και εντόπιση. Προκαλείται από μικρούς, βραδείας αναπτύξεως, μεσεγχυματικού τύπου όγκους, που εκκρίνουν τη νεοανακαλυφθείσα ορμόνη FGF_{23} , με αποτέλεσμα υποφωσφοραιμία από αύξηση της νεφρικής απέκκρισης φωσφόρου και ελάττωση της $1-25(OH)_2D$. Κλινικά εκδηλώνεται με ποικίλα και προσοδευτικά επιδεινούμενα συμπτώματα (μυϊκή αδυναμία, οστικά άλγη, κατάγματα) καθώς και οστεομαλάκυνση ή ραχίτιδα. Η διαφορική διάγνωση από τις άλλες υποφωσφοραιμίες δεν είναι εύκολη, ιδιαίτερα δε από ορισμένες μορφές υποφωσφοραιμικής ραχίτιδας με ίδια κλινικά και βιοχημικά ευρήματα και αύξηση του FGF_{23} . Αλλά και η ανεύρεση των όγκων αυτών είναι πολλές φορές δυσχερής ακόμα και με τις νεότερες απεικονιστικές τεχνικές λειτουργικής και ανατομικής εντοπίσεως και –σε ορισμένες περιπτώσεις– με εκλεκτική λήψη φλεβικού αίματος για μέτρηση του FGF_{23} ή και παρακέντηση για κυτταρολογική εξέταση και εκτίμηση του FGF_{23} . Η επιτυχής αφαίρεση του νεοπλάσματος συνεπάγεται ταχεία ίαση. Επί αδυναμίας εντοπίσεως αναγκαία είναι η αντιμετώπιση της υποφωσφοραιμίας, και επί εμφανίσεως τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού η χορήγηση ασβεστι-

Tumor-induced osteomalacia Pathogenesis-diagnosis- treatment

P.N. Singhellakis

Medical Department, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Recently, oncogenic osteomalacia or tumor-induced osteomalacia (TIO) gained a growing recognition due to the advances concerning aetiology and pathogenesis. This very interesting paraneoplastic syndrome originates from very small mesenchymal tumors, usually benign, which over-secrete the newly identified phosphate and vitamin D regulated hormone, fibroblast growth factor 23 (FGF_{23}). The unregulated hypersecretion of FGF_{23} from TIO tumors results to hypophosphatemia (due to impairment of renal tubular phosphate reabsorption) and to low levels of $1-25(OH)_2D$; these changes explain the clinical manifestations of the disease (bone pain, fractures, muscle weakness and osteomalacia or rickets). TIO diagnosis should exclude all the other genetic and acquired cases of hypophosphatemia. Furthermore, because the TIO tumors are difficult to locate, a step-wise approach utilizing functional imaging (FDG-PET/CT, octreoscan) followed by anatomical imaging (CT, MRI) and if necessary selective venous sampling with measurement of FGF_{23} , is usually successful. Excision of the tumor with wide margins rapidly heals the disease. When tumors cannot be identified, medical treatment of hypophosphatemia is necessary. A new promising approach to this end is the use of monoclonal antibodies that target FGF_{23} interaction with his receptor. In case of non-identified TIO

ομιμητικών. Νεότερες θεραπευτικές μέθοδοι όπως χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του FGF₂₃ υπόσχονται αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση. Επί αστοχίας ανευρέσεως του όγκου απαραίτητο είναι να επαναλαμβάνεται ο απεικονιστικός έλεγχος κατά περιόδους, μέχρι εντοπίσεως.

Λέξεις ευρετηρίου Ογκογενής οστεομαλάκυνση, παρανεοπλασματικό σύνδρομο, αυξητικός παράγων ινοβλαστών (FGF₂₃), φωσφοροουρικό μεσεγχυματικοί όγκοι, υποφωσφοραιμία, συγγενείς ραχίτιδες, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του FGF₂₃, τριτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός, ασβεστομιμητικό, δραστική D (1-25(OH)₂D, 1α(OH)D).

Αλληλογραφία: Π.Ν. Συγκελλάκης, Γράμμου 2, 172 34 Αθήνα
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η ογκογενής οστεομαλάκυνση (tumor induced osteomalacia, TIO) αποτελεί ένα «γοητευτικό» παρανεοπλασματικό σύνδρομο που προκαλείται από μικρούς ενδοκρινικούς όγκους μεσεγχυματικής προελεύσεως και χαρακτηρίζεται από υποφωσφοραιμία λόγω νεφρικής απώλειας φωσφόρου και από ελαττωμένη ή αναλογικά ελαττωμένη 1-25(OH)₂D παρά την υποφωσφοραιμία.¹⁻³ Όταν εμφανιστούν οι αρχικές κλινικές εκδηλώσεις (συνήθως καθυστερημένα λόγω βραδείας αναπτύξεως του όγκου) είναι προοδευτικά επιδεινούμενες και θορυβώδεις αλλά όχι χαρακτηριστικές (μυοσκελετικοί πόνοι, έντονη αδυναμία-καταβολή). Τέτοιες εκδηλώσεις είναι ασυνήθιστες στις συγγενείς υποφωσφοραιμικές ραχίτιδες.¹⁻³ Όμως το πιο χαρακτηριστικό και εντυπωσιακό του συνδρόμου είναι ότι η εντόπιση και αφαίρεση του όγκου οδηγεί σε ταχεία και πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.¹⁻³ Ως προς την αιτιοπαθογένεια, ήταν φανερό πως κάποια φωσφοροουρική ουσία που εκκρίνεται από τον όγκο είναι υπεύθυνη. Κατά καιρούς διάφορες φωσφοροτονίνες (MEPE, DMP1, ERP-4, FGF1) είχαν ενοχοποιηθεί.¹⁻⁵ Τελικά υπερέκκριση της πρόσφατα ανακαλυφθείσης φωσφοροου-

tumor, imaging studies should be repeated periodically.

Key words Oncogenic osteomalacia (tumor-induced osteomalacia, TIO), paraneoplastic syndrome, fibroblast growth factor (FGF₂₃), phosphaturic mesenchymal tumors, hypophosphatemia, hereditary rickets, monoclonal antibodies against FGF₂₃, tertiary hyperparathyroidism, calcimimetic, active vitamin D (1-25(OH)₂D, 1α(OH)D).

Corresponding author: P.N. Singhellakis, 2 Grammou street, GR-172 34 Athens, Greece
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

ρικής ορμόνης, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF₂₃), διαπιστώθηκε ότι αποτελεί την αιτία του συνδρόμου.¹⁻³

Βέβαια, υποφωσφοραιμία δεν παρατηρείται μόνο στην ογκογενή οστεομαλάκυνση, ούτε ο FGF₂₃ είναι αυξημένος μόνο στο σύνδρομο αυτό.¹⁻⁷ Για τους λόγους αυτούς κρίθηκε σκόπιμη πρώτα η συνοπτική παρουσίαση των πρόσφατων γνώσεών μας ως προς τον μεταβολισμό του φωσφόρου, για τον οποίο ελάχιστα ήταν γνωστά (σε αντίθεση προς εκείνο του ασβεστίου) καθώς και εκείνων της νέας αυτής ορμόνης (του FGF₂₃). Κατόπιν, θα γίνει αναφορά στην ογκογενή οστεομαλάκυνση και στη διαφοροδιάγνωση από άλλες υποφωσφοραιμικές καταστάσεις με ή χωρίς αύξηση του FGF₂₃, καθώς και στις νεότερες εξελίξεις ως προς την εντόπιση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

2. Φυσιολογία και μεταβολισμός του φωσφόρου

2.1. Φωσφόρος

Πολλές κυτταρικές λειτουργίες απαιτούν την παρουσία φωσφόρου, όπως η σύνθεση και ο μεταβολισμός των πυρηνικών οξέων, η ενδο-

κυττάρια μεταφορά σημάτων, ο μεταβολισμός των λιπών και η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης, η μυϊκή λειτουργία και ο ενεργειακός μεταβολισμός, η δραστηριότητα των ενζύμων και η επιμετάλλωση του σκελετού.^{4,5,7} Στα θηλαστικά η μεγαλύτερη ποσότητα φωσφόρου βρίσκεται στον σκελετό (10 g/100 g ξηρού –χωρίς λίπους– οστού).^{4,7} Συγκριτικά, άλλοι ιστοί περιέχουν πολύ μικρές ποσότητες της τάξεως του δεκάτου του γραμμαρίου.^{4,7} Οπωσδήποτε όμως η ευρεία κατανομή του φωσφόρου στον οργανισμό και η σημαντική του συμμετοχή στις κυτταρικές λειτουργίες έχουν ως αποτέλεσμα η ανεπάρκεια φωσφόρου να προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, ραβδομύωση, ανεπαρκή λειτουργία των λευκοκυττάρων, αδυναμία επιμεταλλώσεως του σκελετού που οδηγεί σε ραχίτιδα ή οστεομαλάκυνση.¹⁻⁷

Περίπου το 65% του φωσφόρου της διαίτης απορροφάται από το λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλο και νήστιδα).¹⁻⁷ Η 1–25(OH)₂D μόνο εν μέρει επηρεάζει (αυξάνει) την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου.⁴⁻⁷ Ο ελεύθερος φωσφόρος στο αίμα διηθείται στα νεφρικά σπειράματα και –σε φυσιολογικές συνθήκες– το 85–95% επαναπορροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (σωληναριακή επαναπορρόφηση) μέσω των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου 2α και 2c.³⁻⁷ Εν προκειμένω, η παραθορμόνη (PTH) αναστέλλει την επαναπορρόφηση του φωσφόρου μέσω ενδοκυτταρώσεως (αναστολής) του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου 2α και ελαττώνει τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα.³⁻⁷ Επιπλέον η PTH κινητοποιεί ασβέστιο και φωσφόρο από τον σκελετό και διεγείρει την 1α-υδροξυλάση στους νεφρούς με αποτέλεσμα αύξηση της 1–25(OH)₂D στο αίμα.⁴⁻⁸ Η δράση της 1–25(OH)₂D στους νεφρούς είναι λιγότερο κατανοητή.³⁻⁸ Χρονία χορήγηση αναστέλλει τον συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου 2α και προκαλεί φωσφορουρία, ενώ οξεία χορήγηση των μεταβολιτών της D μειώνει την απέκκριση του φωσφόρου.^{3,7,8} Όμως, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο FGF₂₃ και η PTH είναι πολύ πιο σημαντικοί για την ομοιοστασία του φωσφόρου από ό,τι η 1–25(OH)₂D,³⁻⁸ όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια.

2.2. Αυξητικός παράγων των ινοβλαστών (FGF₂₃)

Παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα.⁴⁻⁷ Μερικοί άλλοι ιστοί (λεπτό έντερο, καρδιά, θύμος, χοριοειδές πλέγμα εγκεφάλου) παράγουν μικρές ποσότητες με άγνωστη προς το παρόν σημασία.⁴⁻⁷ Η έκκρισή του αυξάνεται από τον φωσφόρο, την 1–25(OH)₂D και ελαττώνεται από τον ίδιο και ορισμένες φωσφοροτονίνες (PHEX, DMP1, ENPP1) που δρουν κυρίως στον σκελετό με μηχανισμούς που δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί.⁴⁻⁷ Ο παραγόμενος FGF₂₃ υφίσταται γλυκοζυλίωση ενδοκυτταρίως από μία γαλακτο-ζάμινο-τρανσφεράση (GALNT₃), διαδικασία απαραίτητη για να προστατευτεί από ταχεία ενζυματική διάσπαση.⁴⁻⁷

Ο FGF₂₃, αν και ανήκει στην οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, δεν έχει το τμήμα της θειικής ηπαρίνης και αυτό του επιτρέπει να δρα ως ορμόνη.⁴⁻⁷ Όμως για να δράσει πρέπει να συνδεθεί, στο μεν αμινικό του άκρο με έναν από τους 4 ειδικούς υποδοχείς του (FGFR1-4), στο δε καρβοξυλικό με τον συνυποδοχέα Klotho (KL).³⁻⁷ Το σύμπλεγμα αυτό (FGF₂₃+FGFR+Klotho) μειώνει στους νεφρούς την έκφραση των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου 2α και 2c στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια και ελαττώνει τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης με αποτέλεσμα φωσφορουρία, υποφωσφοραιμία και αναλογικά ελάττωση της 1–25(OH)₂D.⁴⁻⁸ Φαίνεται επίσης πως η φωσφορουρική δράση του FGF₂₃ εξαρτάται εν μέρει και από την PTH.³⁻⁷ Η σχέση αυτή ερμηνεύει γιατί ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό (και επομένως χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη PTH), που –ως γνωστόν– συνοδεύεται από αυξημένες τιμές φωσφόρου αίματος, παρουσιάζουν και υψηλά επίπεδα FGF₂₃.^{3,9} Δηλαδή, επί ελλείψεως PTH, ο FGF₂₃ δεν μπορεί να εκδηλώσει τις συνήθεις δράσεις του (φωσφορουρία, υποφωσφοραιμία). Η διαπίστωση αυτή ενισχύεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι σε καταστάσεις με αύξηση του FGF₂₃ (Π10, υποφωσφοραιμική ραχίτιδα σχετιζόμενη με το Χ-χρωμόσωμα-ΧLH) η πρόκληση ιατρογενούς υποπαραθυρεοειδισμού με το ασβεστιομιμητικό Cinacalcet (Mimpara) αυξάνει την επαναπορρόφηση φωσφόρου (μείωση της φωσφορουρίας) και τον φωσφόρο στο αίμα.^{3,10,11}

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ο συνυποδοχέας *Klotho* εμφανίζεται κυρίως στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια.⁴⁻⁷ Ως εκ τούτου πιθανολογείται ότι εκτός από τη δράση του μέσω συνδέσεως με τον FGF_{23} , ασκεί και ανεξάρτητη δράση στην έκφραση των διόδων ασβεστίου και καλίου στη θέση αυτή.³⁻⁷ Φαίνεται ακόμα πως ο *Klotho* συμμετέχει στη ρύθμιση της παραγωγής $1-25(OH)_2D$ στους νεφρούς (έλλειψη του διεγείρει την 1α -υδροξυλάση, ενώ αύξηση της $1-25(OH)_2D$ αυξάνει την έκφραση του γονιδίου *Klotho*).^{4,7,8}

Βέβαια, πιο σημαντική αλληλορύθμιση επιτυγχάνεται μεταξύ FGF_{23} και $1-25(OH)_2D$.³⁻⁷ Συγκεκριμένα, η $1-25(OH)_2D$ διεγείρει την παραγωγή FGF_{23} στα οστά και μάλιστα ανεξάρτητα από μεταβολές του φωσφόρου στο αίμα.⁴⁻⁷ Ακόμα, αύξηση του FGF_{23} μειώνει την έκφραση της 1α -υδροξυλάσης και αυξάνει εκείνη της 24 -υδροξυλάσης στους νεφρούς, με αποτέλεσμα μείωση της $1-25(OH)_2D$ που με τη σειρά της μειώνει την έκφραση του FGF_{23} στα οστά.⁴⁻⁸ Υπάρχει δηλαδή ένας μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης μεταξύ του ενδοκρινικού συστήματος της D και του FGF_{23} .

Θα πρέπει ακόμα να σημειωθεί πως και άλλες ουσίες, όπως η $FRP-4$, $MEPE$, $FGF7$, $DMP1$, σχετίζονται με πρόκληση φωσφοροουρίας, και μάλιστα έχει προταθεί να ονομάζονται και αυτές (όπως η $PHEX$ και η $ENPP1$) φωσφοροτονίνες.^{3-7,12} Όμως, το σύνολο σχεδόν των σημερινών δεδομένων συνηγορεί για το ότι ο FGF_{23} αποτελεί την κύρια και πιθανότατα τη μοναδική φωσφοροτονίνη με κλινικές εκδηλώσεις.^{3,6,7}

Οι πολύπλοκες διαδικασίες παραγωγής, ενεργοποίησης μέσω συνδέσεως με ειδικούς υποδοχείς ($FGFR1-4$) και τον συνυποδοχέα *Klotho* σε τριαδικό σύμπλεγμα, και οι πολύπλοκοι και πολλαπλοί μηχανισμοί δράσεως του FGF_{23} δείχνουν τη μεγάλη σημασία του στη ρύθμιση πλήθους κυτταρικών λειτουργιών, με κύριο στόχο την ομοιοστασία του φωσφόρου. Για τον λόγο αυτόν ο FGF_{23} έχει ονομαστεί και ορμόνη του φωσφόρου.³⁻⁸ Επιπλέον, η τεράστια σημασία του FGF_{23} στην κυτταρική λειτουργία φαίνεται και από το γεγονός ότι σε ποντικούς με έλλειψη του γονιδίου FGF_{23} ή του *Klotho* αναπτύσσεται σύνδρομο ανάλογο με εκείνο της πρόωρης γήρανσης στον άνθρωπο (μείωση προσδόκιμου επιβίωσης, ατρο-

φία δέρματος, στειρότητα, αρτηριοσκλήρυνση, οστεοπόρωση, εμφύσημα).^{8,13,14} Στον άνθρωπο έλλειψη του γονιδίου FGF_{23} δεν έχει περιγραφεί, ενώ η μοναδική –προς το παρόν– αδρανοποιός μετάλλαξη του *Klotho* (χωρίς όμως πλήρη έλλειψη δραστηριότητας του συνυποδοχέα αυτού) σε 1 έφηβη δεν συνοδεύτηκε, προς το παρόν, από ευρήματα πρόωρης γήρανσης.¹⁴

Ανεξαρτήτως αυτών, το τελικό αποτέλεσμα των δράσεων του FGF_{23} στις βιοχημικές παραμέτρους περιλαμβάνει φωσφοροουρία και ελάττωση του φωσφόρου και της $1-25(OH)_2D$ στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει και υπασβεστιαϊμία.⁴⁻⁶

Υποφωσφοραιμία από υπερέκκριση FGF_{23} παρατηρείται –εκτός από σύνδρομο της ογκογενούς οστεομαλάκυνσης– και σε ορισμένες συγγενείς ραχίτιδες 3–7 (πίν. 1). Όμως, στις υπόλοιπες συγγενείς ραχίτιδες, στα σύνδρομα Fanconi (κληρονομικά ή επίκτητα) και σε διάφορες άλλες καταστάσεις παρατηρείται ελάττωση του FGF_{23} ³⁻⁷ (πίν. 1). Αντίθετα, υπερφωσφοραιμία από έλλειψη ή ανεπάρκεια δράσεως του FGF_{23} παρατηρείται στο σύνδρομο της ογκοειδούς ασβεστώσεως (tumoral calcinosis, TC) και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.^{5-7,15}

3. Ογκογενής οστεομαλάκυνση (Τ10)

3.1. Κλινική εικόνα

Το σύνδρομο της Τ10 εκδηλώνεται προσδευτικά με άτυπα, όχι χαρακτηριστικά συμπτώματα για χρόνια. Συνήθως εμφανίζονται ασαφείς οστικοί πόνοι, μυϊκή αδυναμία και καταβολή, καθώς και πολλαπλά κατάγματα.¹⁻³ Επιπλέον, στα παιδιά παρατηρείται καθυστέρηση στην ανάπτυξη του ύψους και ραχίτιδα.^{2,3,16} Τα ασαφή συμπτώματα οδηγούν αρχικά σε εσφαλμένη διάγνωση μυοσκελετικών ή ρευματικών παθήσεων, ακόμα και ψυχικών διαταραχών.^{1-3,17} Εφόσον καθυστερήσει να γίνει η διάγνωση, τα συμπτώματα προσδευτικά επιδεινώνονται. Στους ενήλικες τα συμπτωτικά κατάγματα των σπονδύλων προκαλούν ελάττωση του ύψους, κύφωση, τροπιδοειδή θώρακα, καθώς και σημαντικό περιορισμό της δραστηριότητας και μεγάλη εξασθένηση του οργανισμού. Η όλη κατάσταση μοιάζει με τις περιγραφές των πρώτων παραμελημένων περιπτώσεων του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.¹⁻³

Πίνακας 1. Κυριότερα αίτια υποφωσφοραιμίας –εκτός της ογκογενούς οστεομαλάκυνσης (Τ10)–, υπεύθυνα γονίδια και είδος μεταλλάξεων (γενετικά αίτια), επίπεδα ή δραστικότητα FGF_{23} , και ιδιαίτερα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα

Αιτιολογία/νόσος	Γονίδιο (μεταλλάξεις)	FGF_{23}	Ιδιαίτερα κλινικά/εργαστηριακά χαρακτηριστικά
<i>Γενετικά αίτια</i>			
α. Συγγενείς ραχίτιδες			
1. Αυτοσωματική επικρατούσα (ADHR)	FGF_{23} ή KL (ετερόζυγες ενεργοποιητικές)	↑	Ποικίλη ηλικία έναρξης, αυτόματη ύφεση και υποτροπή
2. Φυλοσύνδετη X-χρωμοσώματος (XLH)	PHEX (ετερόζυγες αδρανοποιητικές)	↑	Έναρξη στην παιδική ηλικία, οδοντοπάθεια (υποπλασία σμάλτου, τερηδόνα, αποστήματα)
3. Αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARHR)	DMP1 (ετερόζυγες αδρανοποιητικές)	↑	Αυξημένη οστική πυκνότητα σπονδυλικών σωμάτων. Συχνή συγγένεια εξ αίματος γονέων
4. Κληρονομική με υπερασβεστιαμία (HHRH)	SLC34A3 (ομόζυγες αδρανοποιητικές)	↓	Αυξημένη $1-25(OH)_2D$, υπερασβεστιουρία, χαμηλή ΡΤΗ, νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση
5. X-χρωμοσώματος υπολειπόμενη (XLRH/v.Dent)	CLCN5 (Dent 1) ή OLR1–20%-(Dent 2) (ετερόζυγες αδρανοποιητικές)	↓ (πολύ πιθανό)	Επίπτωση στους άρρενες, αυξημένη $1-25(OH)_2D$, υπερασβεστιουρία, πρωτεϊνουρία, νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση, νεφρική ανεπάρκεια
β. Σύνδρομα FANCONI (κληρονομικά)	Ποικίλα	↓	Αμινοζουρία, πρωτεϊνουρία με χαμηλό μοριακό βάρος, ασβεστιουρία, εγγύς σωληναριακή νεφρική οξέωση, γλυκοζουρία
<i>Επίκτητα αίτια</i>			
1. Νεφρική σωληναριακή βλάβη από φάρμακα ή τοξίνες ή χημικές ουσίες: αμινογλυκοσίδες, χημειοθεραπευτικά, αντι-ηικά, βαρέα μέταλλα (Cd, Cr, Pb, As), εγκαύματα, τολουένιο, 6-μερκαπτοπουρίνη, παρασιτοκτόνα		↓	Ποικίλα, ανάλογα με την αιτία
2. Λοιπά: πολλαπλούν μυέλωμα, δυσπρωτεϊναιμίες, μεταμοσχεύσεις, ολική παρεντερική διατροφή, επανασίτιση, ρύθμιση διαβητικής κετοξέωσης, διαιτητική ανεπάρκεια			

Η προοδευτική αλλά βραδεία πορεία του συνδρόμου οφείλεται στο γεγονός ότι οι όγκοι που το προκαλούν (μικροί μεσεγχυματικής προελεύσεως και με ιστολογικά χαρακτηριστικά καλοήθειας ακόμα και όταν εμφανίζουν μεταστάσεις) έχουν αργή εξέλιξη.¹⁻³ Σήμερα χαρακτηρίζονται ως φωσφοροουρικοί μεσεγχυματικής προελεύσεως όγκοι (μικτές ποικιλίες με συνδετικό ιστό, ή ομοιάζουσες με οστεοβλάστωμα ή οστεοποιητικό ή μη ίνωμα).^{1,3,18,19} Όπως ήδη αναφέρθηκε, το κύριο βιοχημικό χαρακτηριστικό εύρημα του συνδρόμου είναι η υποφωσφοραιμία (από μειωμένη σωληναριακή επαναπορρόφηση του φωσφόρου),¹⁻³ που σήμερα μπορεί να μην γίνει αντιληπτή νω-

ρίς, επειδή πολλά εργαστήρια δεν περιλαμβάνουν πλέον τη μέτρηση των φωσφορικών αίματος στον συνήθη βιοχημικό έλεγχο με τους αυτόματους αναλυτές.³ Σημειώνεται, ακόμα, πως το σύνδρομο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις, όπως ο καρκίνος του προστάτη, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, κακοήθεις νόσοι του αιματοποιητικού, νευροϊνωμάτωση, σύνδρομο επιδερμικού σπίλου, πολυοστική ινώδης δυσπλασία.³ Στις περιπτώσεις αυτές η πρωτοπαθής νόσος είναι κατά κανόνα έκδηλη και η διάγνωση εύκολη. Σκόττιμο είναι η ογκογενής οστεομαλάκυνση (Τ10) από τις αιτίες αυτές να αναφέρεται ως δευτεροπαθής.

Η πρωτοπαθής ΤΙΟ φαίνεται ότι δεν είναι τόσο σπάνια όσο παλαιότερα πιστεύαμε.³ Πάνω από 400 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα από την εποχή των δύο πρώτων δημοσιεύσεων των McCane (1947)²⁰ και Prader (1959).²¹ Είναι χαρακτηριστικό ότι, ενώ μεταξύ των δύο πρώτων δημοσιεύσεων μεσολάβησαν 12 χρόνια, την τελευταία 10ετία έχουν περιγραφεί πάνω από 200 περιπτώσεις.³ Φυσικά αυτό οφείλεται στην αύξηση των γνώσεών μας ως προς την αιτιοπαθογένεια και παθοφυσιολογία του συνδρόμου και τη διαπίστωση (Jonson et al 2003)²² ότι η υπερέκκριση του FGF₂₃ αποτελεί την κυρία αιτία του.

3.2. Προσέγγιση στη διάγνωση και διαφορική διαγνωστική

Αν και το κύριο βιοχημικό εύρημα του συνδρόμου είναι η υποφωσφοραιμία, αυτή παρατηρείται και σε άλλες νόσους ή καταστάσεις που θα πρέπει ν' αποκλειστούν.¹⁻³ Γενικά τα αίτια της υποφωσφοραιμίας μπορεί να διαχωριστούν σε γενετικά και επίκτητα (πίν. 1).

Στα γενετικά αίτια περιλαμβάνονται οι συγγενείς ραχίτιδες και τα γενετικά σύνδρομα Fanconi.^{1-7,23} Οι 3 πρώτες κληρονομικές ραχίτιδες (πίν. 1) παρουσιάζουν τα ίδια βιοχημικά ευρήματα με την ΤΙΟ. Σ' αυτές ο FGF₂₃ είναι αυξημένος με άμεσο ή έμμεσο μηχανισμό.³⁻⁷ Η αυτοσωματική επικρατούσα (ADHR) αποτέλεσε την αιτία ανακαλύψεως του γονιδίου FGF₂₃. Συγκεκριμένα η ομάδα του Econs et al²⁴ διαπίστωσε ετερόζυγη ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου που είχε ως συνέπεια παραγωγή FGF₂₃ ανθεκτικού στην πρωτεόλυση, όπως επιβεβαιώθηκε λίγο αργότερα, όταν έγινε δυνατή η μέτρηση της ορμόνης στο αίμα.²⁵ Στη νόσο αυτή η ραχίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί σε διάφορες ηλικίες (ακόμα και σε ενήλικες), να υποχωρήσει αυτόματα και να επανεμφανιστεί.³⁻⁷ Στην ADHR μπορεί να προστεθεί και η μοναδική περίπτωση υποφωσφοραιμικής ραχίτιδος από ενεργοποιητική μετάλλαξη του συνυποδοχέα Klotho, που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα του FGF₂₃.³⁻⁷

Η φυλοσύνδετη του Χ-χρωμοσώματος (XLH) οφείλεται σε ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις το γονιδίου PHEX που κωδικοποιεί μια μεμβρανική ενδοπεπτιδάση, με αποτέλεσμα αύ-

ξηση του FGF₂₃ (ελαττωμένη διάσπαση, αύξηση παραγωγής). Είναι η πιο συχνή, εκδηλώνεται στη μικρή παιδική ηλικία και συνοδεύεται από προβλήματα οδόντων (υποπλασία σμάλτου, αποστήματα, τερηδόνα).³⁻⁷ Η σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARHR) οφείλεται σε ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου *DMP1* (Dentin Matrix Protein 1) που ενεργεί στην οδό δράσεως του FGF₂₃ αλλά σε υψηλότερο επίπεδο (όπως και η PHEX), με αποτέλεσμα και στην περίπτωση αυτή να παρατηρείται αύξηση του FGF₂₃ στο αίμα.³⁻⁷ Χαρακτηρίζεται από σχετική αύξηση της οστικής πυκνότητας των σπονδυλικών σωμάτων και είναι συχνή σε άτομα με γονείς που έχουν στενή εξ αίματος συγγένεια^{3,26} (πίν. 1). Η διαφορική διάγνωση των μορφών αυτών της συγγενούς ραχίτιδος (ιδίως των δύο πρώτων) υποβοηθείται σημαντικά από τη λεπτομερή λήψη του ιστορικού (ηλικία έναρξης, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του ύψους, οικογενειακό ιστορικό).¹⁻³

Άλλες συγγενείς υποφωσφοραιμικές ραχίτιδες που θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν (πίν. 1) είναι η κληρονομική με υπερασβεστιουρία (HHRH) που οφείλεται σε ομόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του συμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου (SLC34A3) και η υπολειπόμενη του Χ-χρωμοσώματος (XLRH) -v. του Dent- που οφείλεται είτε σε ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου ανταλλαγής χλωρίου (Cl⁻/H⁺) και μεταβολής των ηλεκτρικών φορτίων στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια -CLCN5- (Dent 1), είτε εκείνων (20% των περιπτώσεων) του τμήματος της φωσφοριδουλ-ινοσιτόλης διφωσφορικής φωσφατάσης της πρωτεΐνης OCRL1 - (Dent 2).^{3-7,26,27} Οι δύο αυτές συγγενείς υποφωσφοραιμικές ραχίτιδες διαφέρουν από τις προηγούμενες επειδή παρουσιάζουν αύξηση της 1-25(OH)₂D, με αποτέλεσμα υπερασβεστιουρία, νεφρασβέστωση ή και νεφρολιθίαση.^{3-7,26,27} Η XLRH συνοδεύεται και από πρωτεϊνουρία χαμηλού μοριακού βάρους.^{3,27}

Τα γενετικά σύνδρομα Fanconi οφείλονται σε πιο γενικευμένη νεφρική σωληναριοπάθεια και -εκτός από τη ραχίτιδα ή οστεομαλάκυνση και την υποφωσφοραιμία- (αποτέλεσμα της υπερφωσφορουρίας) παρουσιάζουν ως κύρια και χαρακτηριστικά ευρήματα την αμινοξουρία, την πρωτεϊνουρία χαμηλού μοριακού βάρους, την απώ-

λεια διττανθρακικών και την ασβεστιουρία.^{3,23,26} Ο FGF₂₃ είναι ελαττωμένος στην HHRH, στα σύνδρομα Fanconi και πιθανότατα και στην HLRH για την οποία –προς το παρόν– ελλείπουν σχετικές αναφορές^{3-7,23,26} (πίν. 1).

Στα επίκτητα αίτια υποφωσφοραιμίας (πίν. 1) –εκτός του συνδρόμου της ογκογενούς μαλάκυνσης (TIO)– ανήκουν οι διάφορες επίκτητες μορφές του συνδρόμου Fanconi ως αποτέλεσμα νεφρικής σωληναριακής βλάβης (συνήθως γενικευμένης) από φάρμακα, τοξίνες ή άλλες χημικές ουσίες.^{3,27,28} Στα αίτια αυτά περιλαμβάνονται τα εγκαύματα, η δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα (κάδμιο, χρώμιο, αρσενικό, μόλυβδος) ή άλλες χημικές ουσίες (τολουένιο, 6-μερκαπτοπουρίνη, φυτοπαρασιτοκτόνα – paraquat), φάρμακα όπως ορισμένα αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδες, παλαιότερες τετρακυκλίνες), χημειοθεραπευτικά (ιδίως cis-πλατίνη), τα αντι-iiικά adefovir, cidofovir, tenofovir, το βαλπροϊκό νάτριο (αντιεπιληπτικό γνωστό ως Depaquine).^{3,27-30} Ακόμα, υποφωσφοραιμία (ως αποτέλεσμα υπερφωσφορουρίας) μπορεί να προκληθεί από πολλαπλούν μυέλωμα και άλλες δυσπρωτεϊναιμίες, στη μεταμόσχευση οργάνων, στην ολική παρεντερική διατροφή, το σύνδρομο επανασίτισης, σε διαιτητική ανεπάρκεια και κατά τη ρύθμιση διαβητικής κετοξέωσης.^{3,27-30} Στα σύνδρομα Fanconi τα γνωστά ευρήματα στα ούρα ποικίλλουν ανάλογα με την έκταση της νεφρικής σωληναριακής βλάβης. Μπορεί ακόμα να παρατηρηθεί μεταβολική οξέωση και –επί προσβολής των άπω σωληναρίων– υπερκαλιουρία και υποκαλιαιμία.^{3,27-30} Η 1–25(OH)₂D είναι συνήθως ελαττωμένη, επειδή πάσχει η υδροξυλίωση της D στους νεφρούς λόγω της βλάβης των εγγύς νεφρικών σωληναρίων.^{3,27-30} Βέβαια, το χαρακτηριστικό διαφοροδιαγνωστικό εύρημα είναι και πάλι τα επίπεδα του FGF₂₃ στο πλάσμα, που είναι χαμηλά στις περιπτώσεις νεφρικής σωληναριακής βλάβης αλλά αυξημένα στο σύνδρομο TIO⁷⁻²⁸ (πίν. 1).

3.3. Επιβεβαίωση της διάγνωσης

Όταν τα συμπτώματα είναι επίμονα και παρατηρείται σταθερή υποφωσφοραιμία, αυξάνει το ενδεχόμενο ύπαρξης του συνδρόμου που γίνεται ακόμα μεγαλύτερο αν επιβεβαιωθεί η παρουσία νεφρικής απώλειας φωσφόρου. Τούτο εκτιμάται

με προσδιορισμό (%) της νεφρικής σωληναριακής απορροφήσεως φωσφόρου (%TRP) και της μέγιστης σωληναριακής απορροφήσεως φωσφόρου διορθωμένης για τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (TMP/GFR).^{3,31}

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την ορθή μέτρηση και εκτίμηση κάθε μιας από τις δύο αυτές παραμέτρους αποτελούν η χρησιμοποίηση των ιδίων μονάδων μέτρησης (συμβατικές ή του διεθνούς συστήματος SI) και η αποφυγή λήψεως συμπληρωμάτων φωσφόρου.^{3,31-34} Η αιμοληψία και η συλλογή ούρων μπορεί να γίνει σε οιονδήποτε χρόνο ως προς τον υπολογισμό της %TRP, αλλά μόνο σε νηστεία για την TMP/GFR.^{3,31-34}

Ο υπολογισμός της (%TRP) (φυσιολογικά όρια 85–95%) γίνεται με τον τύπο:

$$100 \times \left\{ 1 - \frac{\text{φώσφορος ούρων}}{\text{κρεατινίνη ούρων}} \right\} \times \left\{ \frac{\text{κρεατινίνη ορού}}{\text{φώσφορος ορού}} \right\}$$

Ο τρόπος υπολογισμού της TMP/GFR εξαρτάται από τις τιμές της TRP. Συγκεκριμένα, αν η (%TRP) είναι <86% τότε η TMP/GFR εκτιμάται από το γινόμενο TRP×φώσφορος ορού. Αν η TRP είναι >86% τότε υπολογίζεται από τον τύπο: TMP/GFR=0,3×TRP/(1–0,8×TRP)×φώσφορος ορού.^{3,31} Οι φυσιολογικές τιμές της TMP/GFR κυμαίνονται ευρέως από 2,5–8,0 mg/dL και εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία. Οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται στα νεογνά και μέχρι την ηλικία των 2 ετών (3,5–8,0 mg/dL).^{3,31-34}

Εφόσον επιβεβαιωθεί ότι η υποφωσφοραιμία οφείλεται σε νεφρική απώλεια φωσφόρου, θα πρέπει να εξεταστούν και να αξιολογηθούν και οι λοιπές βιοχημικές εξετάσεις που σχετίζονται ή χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Βέβαια, η διαπίστωση ελαττωμένων ή αναλογικά ελαττωμένων τιμών της 1–25(OH)₂D δεν αποτελεί μόνο χαρακτηριστικό εύρημα του συνδρόμου, αφού παρατηρείται και σε ορισμένες (όπως ήδη αναφέρθηκε) μορφές συγγενούς υποφωσφοραιμικής ραχίτιδος, καθώς και στα σύνδρομα Fanconi.^{2-9, 16,17,23,27} Το ασβέστιο και η PTH αίματος βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια, όμως μερικές φορές η PTH είναι αυξημένη ως αποτέλεσμα δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού (2θούς ΥΠΘ) από την ελάττωση της 1–25(OH)₂D.³⁻⁷ Όμως και αυτό δεν αποτελεί χα-

ρακτηριστικό διαγνωστικό εύρημα του συνδρόμου, όπως και η αλκαλική φωσφατάση που βρίσκεται συνήθως μετρίως αυξημένη.^{2,3} Εν προκειμένω, η πιο σημαντική εξέταση είναι –εφόσον τούτο είναι εφικτό– η μέτρηση στο πλάσμα (όχι στον ορό) του FGF₂₃.^{2,3,22} Η ορμόνη αυτή μπορεί να μετρηθεί (μέθοδος Elisa) με δύο διαφορετικούς τρόπους. Ο πρώτος, που αποτελεί την ευρύτερα γνωστή αλλά λιγότερο ευαίσθητη τεχνική, χρησιμοποιεί αντίσωμα που αναγνωρίζει το καρβοξυλικό άκρο του μορίου (Immunotropics Int, CA, USA). Ο δεύτερος, πολύ πιο ευαίσθητος και ειδικός, με αντίσωμα που αναγνωρίζει αποκλειστικά τα ακέραια μόρια της ορμόνης (Kainos Inc., Tokyo, Japan), μπορεί προς το παρόν να χρησιμοποιηθεί σχεδόν μόνο από ερευνητικά εργαστήρια.^{3,15,35}

Πόσο η πρώτη τεχνική μπορεί να δώσει «εσφαλμένα» αποτελέσματα, είχαμε την ευκαιρία να το διαπιστώσουμε προσωπικά σε άρρωστη με το σύνδρομο της tumoral calcinosis που αποτελεί τον αντίποδα της Π10.¹⁵ Συγκεκριμένα στην άρρωστη αυτή η αδυναμία γλυκοζυλίωσης του FGF₂₃ είχε ως αποτέλεσμα ταχεία διάσπασή του, με συνέπεια ανεπάρκεια της δράσης του και απότοκο υπερφωσφοραιμία. Μέτρηση του FGF₂₃ στο πλάσμα έδωσε με την πρώτη τεχνική πολύ υψηλές τιμές –7πλάσιες των ανωτάτων φυσιολογικών ορίων– και αυτό γιατί η τεχνική αυτή αναγνωρίζει και τα χωρίς βιολογική δράση θραύσματα της ορμόνης με καρβοξυλικό άκρο, ενώ με τη δεύτερη (που αναγνωρίζει μόνο τα ακέραια μόρια) οι τιμές ήταν πολύ χαμηλές, όπως άλλωστε αναμενόταν.¹⁵

Πέρα από τις επιφυλάξεις αυτές ως προς τη μέτρηση του FGF₂₃, η διαπίστωση ότι η υποφωσφοραιμία οφείλεται σε νεφρική απώλεια φωσφόρου από αύξηση του FGF₂₃ δεν σημαίνει κατ' ανάγκην ότι πρόκειται οπωσδήποτε για σύνδρομο Π10. κι αυτό γιατί την ίδια κλινική εικόνα και τα ίδια βιοχημικά ευρήματα παρουσιάζουν και οι τρεις μορφές της συγγενούς υποφωσφοραιμικής ραχίτιδας (ADHR, XLH και ARHR), με μόνη διαφορά ότι οι ραχίτιδες αυτές είναι κληρονομικές ενώ το σύνδρομο Π10 επίκτητο.^{2,3-7} Γι' αυτό λεπτομερής λήψη του οικογενειακού ιστορικού είναι απαραίτητη, και αν είναι εφικτό και σχετική γονιδιακή ανάλυση.^{3,16,17} Αν τα δεδομένα συνηγορούν για σύνδρομο Π10, είναι αναγκαία η λεπτομερής φυσι-

κή εξέταση του σώματος και να ερευνηθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης πρόσφατα κάποιιας μικρής διόγκωσης στην επιφάνεια του σώματος.¹⁻³

3.4. Εντόπιση του όγκου

Η ιεράρχηση των διαδικασιών εντόπισης είναι πολύ χρήσιμη γιατί οι όγκοι στο σύνδρομο Π10 είναι μικροί και πολλές φορές εδράζονται στον υποδόριο ιστό, τη στοματική κοιλότητα, καθώς και στα μικρά οστά των άκρων. Επομένως είναι εύκολο να διαπιστωθούν.¹⁻³ Όμως οι όγκοι αυτοί συνήθως δεν μπορεί να εντοπιστούν με τη φυσική εξέταση.¹⁻³ Γι' αυτό αναγκαία και απαραίτητη είναι η προσφυγή σε απεικονιστικές μεθόδους.¹⁻³ Βέβαια οι σχετικές μέθοδοι παρουσιάζουν διαγνωστικά προβλήματα λόγω του μικρού μεγέθους των όγκων και διαφόρων άλλων τεχνικών δυσχερειών. Για να μειωθεί το ενδεχόμενο αστοχίας απεικονίσως σκόπιμο είναι να χρησιμοποιηθούν οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές που έχουν μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και είναι πιο ειδικές.

Εν προκειμένω η πιο ευαίσθητη μέθοδος εντοπίσεως φαίνεται πως είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με φλουοροδεσοξυγλυκόζη σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (FDG-PET/CT), που όμως δεν είναι ειδική γιατί αναγνωρίζει απλώς περιοχές αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας οι οποίες συχνά δεν είναι όγκοι, όπως περιοχές ενεργού πορώσεως καταγμάτων.^{3,36}

Επειδή πολλοί από τους όγκους του συνδρόμου Π10 έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης, χρήσιμο είναι και το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδιο (συνδέεται με τον υπότυπο 2 και λιγότερο με τον υπότυπο 5 των υποδοχέων) σεσημασμένο με ινδίο (¹¹¹In), ιδιαίτερα αν συνδυαστεί με τομογραφία εκπομπής μονής δέσμης φωτονίων και αξονική τομογραφία (SPECT/CT).^{3,37} Υποστηρίζεται ακόμα πως η χρησιμοποίηση ενός τροποποιημένου μορίου οκτρεοτιδίου (DOTANOC) –που έχει αυξημένη ικανότητα συνδέσεως και με τους δύο υποτύπους (2 και 5) των υποδοχέων της σωματοστατίνης^{3,38}– σεσημασμένου με γάλλιο (⁶⁸Ga) σε τομογραφία PET/CT μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα εντόπισης των όγκων αυτών.^{3,39}

Όταν καμία από τις ανωτέρω απεικονιστικές μεθόδους δεν είναι εφικτό να εφαρμοστεί, μπο-

ρεί να χρησιμοποιηθεί το σπινθηρογράφημα είτε με θάλλιο (^{201}Th) είτε με τεχνητό (^{99}Tc) MIBI, τα οποία όμως φαίνεται να έχουν μικρότερη διαγνωστική αξία.^{3,40,41}

Το απλό σπινθηρογράφημα των οστών με τεχνητό (^{99}Tc -MBP) δεν είναι χρήσιμο για την εντόπιση των όγκων του συνδρόμου T10, επειδή απεικονίζει έντονα περιοχές πρόσφατων καταγμάτων και δημιουργεί σύγχυση.³ Μόνη εξαίρεση αποτελεί όταν απεικονίζονται έντονα οι πλευροχονδρικές συνάψεις σε ενήλικες, εικόνα που θυμίζει το ραχιακό κομβολόγιο στα παιδιά και θεωρείται χαρακτηριστική του συνδρόμου T10.³

Ακόμα, πρόνοια πρέπει να ληφθεί ώστε όλα τα σπινθηρογραφήματα –ανεξαρτήτως μεθόδου– να καλύπτουν ολόκληρο το σώμα «από κεφαλής μέχρι ονύχων» για να μη διαφεύγουν του ελέγχου οι όγκοι σε ακραίες θέσεις.¹⁻³

Εφόσον εντοπιστεί ο όγκος με κάποια από τις λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές, θα πρέπει να προσδιοριστεί και η ακριβής ανατομική θέση του (εκτός αν είναι εμφανής επί υποδορίου ή υποβλεννογόνιου εντοπίσεως). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με απλό ακτινολογικό έλεγχο, αξονική ή μαγνητική τομογραφία της περιοχής.¹⁻³ Οι απεικονιστικές αυτές μέθοδοι μπορεί ενδεχομένως να βοηθήσουν και σε περιπτώσεις στις οποίες οι προηγούμενες ειδικές τεχνικές έδωσαν ασαφή ευρήματα (τυφλές κηλίδες) σε ορισμένα όργανα (εγκέφαλος, ήπαρ, σπλήνας).¹⁻³

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση, όπως σε απεικόνιση περισσότερων από μιας λειτουργικών περιοχών (ιδίως με το FGD-PET) ή εντόπιση σε περιοχή όπου η χειρουργική εξαίρεση ενέχει σημαντικές τεχνικές δυσκολίες. Στις περιπτώσεις αυτές ο εκλεκτικός φλεβικός καθετηριασμός και η λήψη αίματος για τη μέτρηση του FGF_{23} φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα.^{3,42}

Όταν ο όγκος δεν ανευρίσκεται με τις απεικονιστικές τεχνικές οι προσπάθειες εντοπισμού της ανατομικής περιοχής στην οποία βρίσκεται ο όγκος με λήψη φλεβικού αίματος από διάφορες περιοχές του σώματος και μέτρηση του FGF_{23} δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.^{3,42,43} Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και όταν εντοπιστεί η

ανατομική περιοχή και γίνουν –σε δεύτερο χρόνο– πολλαπλές λήψεις αίματος από μικρότερους φλεβικούς κλάδους (αποτέλεσμα από μία –προς το παρόν– περίπτωση).^{3,43} Επίσης επιβεβαίωση ενός ύποπτου όγκου μπορεί να γίνει προεγχειρητικά με παρακέντηση και κυτταρολογική εξέταση του ληφθέντος υλικού, εφόσον η μορφολογία των κυττάρων είναι συμβατή με φωσφορουρικό μεσεγχυματικό όγκο, και ακόμα αν διαπιστωθούν στο υλικό αυτό αυξημένα ποσά FGF_{23} .^{3,44}

Όλα αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι, παρά τη χρησιμοποίηση των νεότερων τεχνικών απεικόνισης καθώς και των άλλων ειδικών μεθόδων, η ανάδειξη των όγκων αυτών δεν είναι ούτε εύκολη ούτε πάντοτε επιτυχής. Γενικά υπολογίζεται ότι 25–30% των όγκων αυτών δεν μπορούν να εντοπιστούν κατά τον πρώτο έλεγχο. Σημειώνεται ακόμα πως οι Chong et al³ σε 31 ασθενείς με το σύνδρομο T10, στους οποίους αποκλείστηκαν γενετικά αίτια υποφωσφοραιμίας, επέτυχαν εντόπιση του όγκου σε 19 (61%). Βέβαια το ποσοστό αυτό επιτυχούς εντόπισης φαίνεται εκ πρώτης όψεως μικρό και μάλιστα για εξειδικευμένο ερευνητικό κέντρο. Όμως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι επρόκειτο για επιπλεγμένους ως επί το πλείστον ασθενείς, και αυτό γιατί οι περισσότεροι είχαν παραπεμφθεί από άλλα κέντρα στα οποία οι προσπάθειες εντοπίσεως απέτυχαν τουλάχιστον μία φορά.³

Όταν οι προσπάθειες απεικόνισης είναι ανεπιτυχείς, θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 1–2 χρόνια με την ελπίδα ότι ο όγκος θα εντοπιστεί τελικά με την πάροδο του χρόνου.¹⁻³

3.5. Θεραπεία

3.5.1. Χειρουργική. Η αφαίρεση του όγκου με ευρεία, πέριξ, εκτομή υγιούς ιστού ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο μεταστάσεων –όσο αυτό είναι δυνατόν– αποτελεί και τη θεραπεία εκλογής.¹⁻³ Η πλήρης αφαίρεση του όγκου συνοδεύεται από ταχεία βελτίωση, δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του FGF_{23} είναι μικρός,^{3,45} περίπου 45 min Συγκεκριμένα, ο φώσφορος ορού επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια μετά 5–10 ημέρες στους ενήλικες, και νωρίτερα στα παιδιά.¹⁻³ Βελτίωση της γενικής καταστάσεως του ασθενούς παρατηρείται μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες. Όμως, ως προς

τον σκελετό, παρόλο που η αποκατάσταση των οστικών βλαβών αρχίζει αμέσως, χρειάζεται συνήθως ένας χρόνος ή και περισσότερο για να παρατηρηθεί σημαντική κλινική βελτίωση.¹⁻³

Σε περιπτώσεις που η χειρουργική αφαίρεση ενέχει δυσκολίες και σοβαρές επιπλοκές μπορεί να δοκιμαστούν άλλες τεχνικές. Πρόσφατα αναφέρθηκε αφαίρεση τέτοιου μικρού όγκου από την κεφαλή μηριαίου σε γυναίκα 40 ετών με χρήση ραδιοσυχνότητας (radiofrequency ablation, RFA) για να διατηρηθεί η κατ' ισχίον άρθρωση.⁴⁶ Παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση της νόσου κατά την επί ένα έτος παρακολούθηση.⁴⁶

Υποτροπή της νόσου μετά από επιτυχή χειρουργική επέμβαση είναι σπάνια. Μετά από χρόνια μπορεί να παρατηρηθούν μεταστάσεις (~5%) συνήθως πνευμονικές, μονήρεις ή –σε προχωρημένες περιπτώσεις– πολλαπλές μικρές εστίες (κεχροειδείς).^{3,19,47} Εν προκειμένω φαίνεται πως η καλύτερη απεικονιστική εξέταση είναι η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (high resolution CT).³ Για τις μεταστάσεις δεν έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική η χορήγηση κάποιου χημειοθεραπευτικού.³

3.5.2. Συντηρητική. Όταν ο όγκος δεν εντοπίζεται ή δεν είναι εφικτή η αφαίρεσή του είναι απαραίτητη η συντηρητική αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών, και κυρίως της υποφωσφοραιμίας. Εν προκειμένω η αγωγή είναι η συνήθης για υποφωσφοραιμία.¹⁻³

Βασικά χορηγείται φωσφόρος από του στόματος με στόχο την αύξησή του στο αίμα, στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Η ημερήσια δόση στοιχειακού φωσφόρου κυμαίνεται ανάλογα με την περίπτωση και την ατομική ανταπόκριση από 15–60 mg/kg ή 1–3 g σε 4–6 διηρημένες δόσεις, τόσο για να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα του φωσφόρου στο αίμα όσο και για να αποφευχθούν –κατά το δυνατόν– τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και η διάρροια.¹⁻³ Η ταυτόχρονη με τις δόσεις φωσφόρου χορήγηση τροφής μπορεί να μειώσει τα πεπτικά ενοχλήματα. Όμως, πρέπει να αποφεύγονται τροφές πλούσιες σε ασβέστιο για την αποφυγή σχηματισμού στο έντερο φωσφορικού ασβεστίου που εξουδετερώνει την απορρόφηση και δράση μόνου του φωσφόρου.¹⁻³

Επειδή στο σύνδρομο αυτό είναι συχνή η εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (2θούς ΥΠΘ), είτε ως εκδήλωση της νόσου (από ελάττωση της 1–25(OH)₂D) είτε ως παρενέργεια από τη χορήγηση φωσφόρου, απαραίτητη είναι η χορήγηση δραστικού μεταβολίτη της D όπως καλσιτριόλης (1–25(OH)₂D) ή αλφακαλσιδιόλης (1α(OH)D), ακόμα και προληπτικά.¹⁻³ Η συνήθης δόση για καθέναν από τους μεταβολίτες αυτούς κυμαίνεται από 15–60 ng/kg ημερησίως (αρχική δόση στους ενήλικες 1,5 μg). Περαιτέρω η δόση εξατομικεύεται με στόχο τα επίπεδα της PTH στο αίμα να διατηρούνται στα φυσιολογικά επίπεδα. Συμπληρώματα ασβεστίου από του στόματος χορηγούνται επί σοβαρής οστικής νόσου (στην αρχή), όταν δεν αναστέλλεται επαρκώς η PTH παρά την αυξημένη δόση δραστικού μεταβολίτη της D, σε υπασβεστιαμία και σε πολύ χαμηλό ασβέστιο ούρων.¹⁻³ Όμως, στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται συχνός έλεγχος του ασβεστίου στα ούρα, ώστε να μην προκληθεί υπερασβεστιουρία από τη δραστική D, κατάσταση που ενέχει κίνδυνο εμφανίσεως νεφρασβεστώσεως ή νεφρολιθιάσεως.¹⁻³

Σημειώνεται ακόμα πως η παρατεταμένη χορήγηση φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει 3^η ΥΠΘ, που παλαιότερα αντιμετωπιζόταν με παραθυρεοειδεκτομή, σήμερα όμως αντιμετωπίζεται και συντηρητικά με τη χορήγηση αγωνιστή του υποδοχέα του ασβεστίου Cinacalcet (Mimpara), που με τη δράση του αυτή μειώνει την PTH.^{3,10} Η δυνατότητα χρησιμοποίησής του φαρμάκου για το συγκεκριμένο πρόβλημα προέκυψε από την παρατήρηση ότι η υπερφωσφοραιμία στον υποπαραθυρεοειδισμό συνυπάρχει με ταυτόχρονη αύξηση και του FGF₂₃ που ερμηνεύεται από το ότι, επί απουσίας PTH, ο FGF₂₃ δεν μπορεί να δράσει ώστε να ελαττώσει τον φώσφορο.^{3-7,9} Συνεπώς, η πρόκληση φαρμακευτικού υποπαραθυρεοειδισμού με τη χορήγηση Cinacalcet μπορεί να μειώσει το μέγεθος της υποφωσφοραιμίας από υπερέκκριση FGF₂₃ (όπως στο σύνδρομο TIO και στις συγγενείς ραχίτιδες ADHR, XLH και ARHR).^{3,10,11} Πράγματι, η χορήγηση Cinacalcet στο σύνδρομο TIO¹⁰ και τη συγγενή ραχίτιδα XLH¹¹ αύξησε τον φωσφόρο στο αίμα και έκανε δυνατή τη μείωση της χορηγούμενης ημερήσιας ποσότητας φωσφόρου.^{10,11,43}

Όμως, επειδή το Cinacalcet μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιουρία, είναι απαραίτητη η συχνή μέτρηση του ασβεστίου στα ούρα και επί εμφάνισης υπερασβεστιουρίας η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.^{3,10,11,48} Κατά πόσον η χορήγηση Cinacalcet μπορεί να αναστρέψει πλήρως και την αυτονομία έκκρισης PTH στον 3^η ΥΠΘ, απομένει να διαπιστωθεί στο άμεσο μέλλον.

Προσπάθειες μη χειρουργικής αντιμετώπισης του όγκου με χορήγηση χημειοθεραπευτικών δεν απέδωσαν, προφανώς λόγω κυρίως του βραδέως ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων των μεσεγγυματικών αυτών όγκων.^{1-3,49} Ασφαλώς, σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς συνδρόμου T10 από καρκίνους (μαστού, προστάτη, οστεοσαρκώματος), ή κακοήθων παθήσεων του αιμοποιητικού, η κατάλληλη χημειοθεραπευτική αγωγή, ως κύρια ή συμπληρωματική θεραπεία της εγχειρήσεως, δίνει τα αναμενόμενα κατά περίπτωση αποτελέσματα.

Σημειώνεται ακόμα πως η τοπική ακτινοθεραπεία^{3,50} ή η χορήγηση οκτρεοτιδίου^{3,5} ή καλσιτονίνης^{3,43} δεν αποδείχτηκε ότι έχουν κάποιο σαφές αποτέλεσμα. Όμως, υπάρχει πρόσφατη εξέλιξη με την ανάπτυξη μονοκλωνικού αντισώματος που αναστέλλει τη σύνδεση του FGF₂₃ με τον υποδοχέα του (FGFR1) και προκαλεί αδρανοποίηση της ορμόνης (δηλαδή του FGF₂₃).^{3,52,53} Ήδη γίνονται κλι-

νικές δοκιμές^{3,49} που θα δείξουν αν η αγωγή αυτή είναι αποτελεσματική και στην κλινική πράξη.

4. Επίλογος

Το πολύ ενδιαφέρον παρανεοπλασματικό σύνδρομο της ογκογενούς οστεομαλάκυνσης προκαλείται από μικρούς μεσεγγυματικής προελεύσεως όγκους με ποικίλη εντόπιση και ιστολογική εικόνα καλοήθειας, απατηλής πολλές φορές. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οφείλεται σε υπερέκκριση από το νεόπλασμα της νεοανακαλυφθείσας ορμόνης του FGF₂₃ που ρυθμίζει τον φωσφόρο και τη «βιταμίνη» D και προκαλεί υποφωσφοραιμία από νεφρική απώλεια φωσφόρου και ελάττωση της 1-25(OH)₂D.

Η προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα συγχέεται με εκείνη των άλλων υποφωσφοραιμικών καταστάσεων, ενώ αύξηση του FGF₂₃ παρατηρείται και σε ορισμένες συγγενείς ραχίτιδες. Επειδή η επιτυχής αφαίρεση του όγκου οδηγεί σε ταχεία ίαση, είναι απαραίτητη η εντόπισή του, που δεν είναι εύκολη ακόμα κι όταν χρησιμοποιηθούν οι νεότερες τεχνικές λειτουργικής και ανατομικής εντοπίσεως. Επί αδυναμίας ανευρέσεως του όγκου, η αντιμετώπιση της υποφωσφοραιμίας δίνει χρόνο για επανάληψη του απεικονιστικού ελέγχου, μέχρις ότου αυτός εντοπιστεί ή ανακαλυφθούν αποτελεσματικότερα μέσα συντηρητικής αντιμετώπισης.

Βιβλιογραφία

- Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord* 2001, 2:175-186
- Jan deBeur SM. Tumor induced osteomalacia. *JAMA* 2005, 294:1260-1267
- Chong WH, Molino AA, Chen CC et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18:R53-R77
- Bergwitz C, Zippner C. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF₂₃. *Annu Rev Med* 2010, 61:91-104
- Συγκελλάκης ΠΝ. Ομοιοστασία του φωσφόρου και αιτιοπαθογένεια των σχετιζόμενων γενετικών συνδρόμων. *Ιατρική* 2011, 99:247-258
- Συγκελλάκης ΠΝ. Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου από τις τρεις ορμόνες (PTH, βιταμίνη D, FGF₂₃). Παθήσεις από μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων. *Ιατρική* 2012, 101:250-262
- Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2009, 24:17-25
- Christakos C, Ajibade DY, Dhawan P et al. Vitamin D metabolism. *Pheum Dis Clin N Am* 2012, 38:1-11
- Gupta A, Winer K, Econs MJ et al. FGF₂₃ is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4489-4492
- Geller JL, Khosravi A, Kelly MH et al. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2007, 22:931-937
- Alon US, Lery-Olomucki R, Moore WV et al. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3:658-664
- White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev* 2006, 27:221-241
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997, 390:45-51
- Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homogyous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007, 117:2684-2691
- Ichikawa S, Baujat G, Sayahi A et al. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. *Am J Med Genet* 2010, 152A:896-903
- Hacusler G, Freilinger M, Dominkus M et al. Tumor-induced hypophosphatemic rickets in an adolescent boy-clinical pre-

- sensation, diagnosis and histological findings in growth plate and muscle tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4511–4517
17. Lewiecki EM, Urig E Jr, Williams RC Jr. Tumor-induced osteomalacia: lessons learned. *Arthritis Rheum* 2008, 58:773–777
 18. Weidner N. Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastructural Pathol* 1991, 15:317–333
 19. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1–30
 20. McCance R. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Quart J Med* 1947, 16:33–46
 21. Prader A, Illig R, Uchlinger E et al. Rickets following bone tumor. *Helv Paediat Acta* 1959, 14:554–565
 22. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and x-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003, 348:1656–1663
 23. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Sem Nephrol* 2009, 29:399–411
 24. ADHR Consortium 2000. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. The ADHR consortium. *Nat Genet* 2000, 26:345–348
 25. White KE, Jonsson KB, Carn G et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:497–500
 26. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012, 30:1–9
 27. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5:28–35
 28. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C et al. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003, 41:292–309
 29. Aradami F, Segawa H, Furutani J et al. Fibroblast growth factor 23 mediates the phosphaturic actions of cadmium. *J Clin Invest* 2010, 120:95–108
 30. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J et al. Fanconi's syndrome in HIV⁺ adults: report of a three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004, 19:714–721
 31. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the normogram. *Ann Clin Biochem* 2000, 37:79–81
 32. Stark H, Eisenstein B, Tieder M et al. Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 1986, 44:125–128
 33. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediat Nephrol* 1994, 8:250–251
 34. Payne RB. Renal tubular re-absorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998, 35:201–206
 35. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 91:2055–2061
 36. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR et al. Tumor-induced osteomalacia: a single center experience. *Endocr Practice* 2010, 16:1–19
 37. Duet M, Kerkeni S, Sfar R et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor induced osteomalacia. *Clin Nucl Med* 2008, 33:752–756
 38. Wild D, Macke HR, Waser B et al. ⁶⁸Ga DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptors subtypes 2 and 5. *Europ J Nucl Med Molec Imag* 2005, 32:724
 39. von Falck C, Rodt T, Rosenthal H et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. *Europ J Nucl Molec Imag* 2008, 35:1034
 40. Kizimuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of ²⁰¹Th and ⁹⁹Tc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med* 2004, 18:63–67
 41. Hodgson SF, Clarke BL, Tabben PJ et al. Oncogenic osteomalacia localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract* 2006, 12:35–42
 42. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* 2011, 26:1295–1302
 43. van Bockel G, Ruinemans-Koerts J, Joosten F et al. Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Europ J Endocrinol* 2008, 158:431–437
 44. Sciubba DM, Petteys RJ, Shakur SF et al. En bloc spondylectomy for treatment of tumor – induced osteomalacia. *J Neurosurg Spine* 2009, 11:600–604
 45. Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2374–2377
 46. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L. Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 2007, 357:422–424
 47. Ogoe A, Hotta T, Emura I et al. Recurrent malignant variant of phosphaturic mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Skel Radiol* 2001, 30:99–103
 48. Yavropoulou MP, Kotsa K, Gotzamani-Psarrakou H et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to x-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010, 9:274–278
 49. Bergwitz C, Collins MT, Kamath RS et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 33, 2011. A 56 year old man with hypophosphatemia. *N Eng J Med* 2011, 365:1625–1635
 50. Fuentealba C, Pinto D, Ballesteros F et al. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia associated with a nasal hemangiopericytoma. *J Clin Rheum* 2003, 9:373–379
 51. Paglia F, Dionisi S, Minisola S. Octreotide for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2002, 346:1748–1749
 52. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1879–1888
 53. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Miner Res* 2010, 26:803–810

Καρκίνος και χρώμιο στο πόσιμο νερό Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ε.Π. Χριστοφορίδου,¹ S.N. Kales,²
Κ. Χατζησταύρου,¹ Α. Λινού¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Περιβαλλοντικής Υγείας του Harvard School of Public Health, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η έκθεση στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού αποτελεί καιρίο ζήτημα της δημόσιας υγείας. Πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας εξετάζοντας τον συσχετισμό του καρκίνου με την έκθεση στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού. Έρευνα πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, The Cochrane Library και TOXLINE για δημοσιευμένες μελέτες στα αγγλικά το διάστημα Ιανουάριος 2000–Απρίλιος 2013. Εντοπίστηκαν εννέα οικολογικές μελέτες και μια μετα-ανάλυση. Η πλειοψηφία αυτών διεξήχθη σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις χρωμίου στις πηγές πόσιμου νερού όπως η Κίνα, οι ΗΠΑ, το Μεξικό και η Ελλάδα. Ορισμένες μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά καρκίνου στις παραπάνω περιοχές συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ή ομάδες ελέγχου με χαμηλότερη έκθεση. Η έκθεση στο χρώμιο εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας ομαδικές ή οικολογικές μετρήσεις στο πόσιμο νερό και με τη χρήση βιοδείκτη σε μια μελέτη. Επιπλέον, δύο μελέτες έλεγξαν και για άλλους συγχυτικούς παράγοντες πέραν της ηλικίας. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, η παρατήρηση θετικών συσχετισμών από αρκετές μελέτες αποτελεί ένδειξη για την ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης

Cancer and chromium through drinking water A systematic review of literature

E.P. Christoforidou,¹ S.N. Kales,²
K. Hadjstavrou,¹ A. Linos¹

¹Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece, ²Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Massachusetts, USA

ABSTRACT Exposure to chromium through drinking water is a public health concern. We carried out a systematic review of the existing literature examining the association between cancer and exposure to chromium through drinking water. We searched electronic databases Pubmed, The Cochrane Library and TOXLINE for studies published in English from January 2000 up to April 2013. Nine ecological studies and one meta-analysis were identified. The vast majority of them were carried out in areas with high chromium concentrations in water resources, such as China, USA, Mexico and Greece. Most of the studies reported higher risks of cancer in the above areas compared to the general population or a low chromium exposed control group. Chromium exposure was assessed using group or ecological measurements of chromium in potable water and in one study using a biomarker. Further, two studies presented results with adjustment for potential confounders except for age. Despite few methodological limitations, the observation of statistically significant associations from certain studies carried out in different areas worldwide suggests an association of causality between ingested chromium in high concentrations and cancer. Cancer risk at lower

σε υψηλές συγκεντρώσεις του εξασθενούς χρωμίου (ανώτερες των 50 μg/L) διά της καταπόσεως και της εμφάνισης καρκίνου, πιο συγκεκριμένα καρκίνου στομάχου και πνεύμονος. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε χαμηλές συγκεντρώσεις εξασθενούς χρωμίου και για σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερευνήσεως.

Λέξεις ευρετηρίου Καρκίνος, χρώμιο, εξασθενές χρώμιο, πόσιμο νερό.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Μ. Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Το χρώμιο γενικά

Το χρώμιο (Cr) είναι φυσικό στοιχείο και απαντάται στη φύση σε διάφορες μορφές, τα σθένη των οποίων κυμαίνονται από -2 έως +6. Συνηθέστερες μορφές του είναι το τρισθενές (Cr^{+3}) και το εξασθενές χρώμιο (Cr^{+6}).¹ Το Cr^{+3} εμφανίζεται στους βράχους, το χώμα, το νερό, τον αέρα, την ηφαιστειακή σκόνη, τα φυτά και τα ζώα και αποτελεί την πιο σταθερή κατάσταση σθένους του Cr.^{1,2} Το Cr^{+3} είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον μεταβολισμό της γλυκόζης, του λίπους και των πρωτεϊνών, με συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη από 50 μg/d έως 200 μg/d για τους ανθρώπους,³ ενώ η National Academy of Sciences (ΗΠΑ) πρόσφατα έθεσε ως μέση επαρκή πρόσληψη τα 35 μg/d για τους άνδρες και τα 25 μg/d για τις γυναίκες.⁴ Το Cr^{+3} εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλή έως και μηδενική τοξικότητα μέσω όλων των οδών έκθεσης και δεν έχει καρκινογόνο δράση.⁵⁻⁸ Αντιθέτως, το Cr^{+6} , η περισσότερο οξειδωμένη μορφή του Cr, είναι καρκινογόνο. Παράγεται πρωτίστως στη βιομηχανία και ανθρωπογενώς (π.χ. προϊόν καύσης). Αποτελεί σημαντικό μέταλλο σε ποικιλία βιομηχανιών όπως στην παραγωγή χρωστικών ουσιών και κονιαμάτων, μεταλλικών ελασμάτων, στην επεξεργασία του ξύλου και στη βυρσοδεψία, στη μεταλλουργία, στην υαλουργία και στην παραγωγή πυρίμαχων υλικών όπως πυρότουβλα.^{2,7,9-18} Οι ενώσεις του Cr^{+6} είναι ισχυρά οξειδωτικές και διαβρωτικές.¹²

exposure concentrations and for a short period of time has to be further investigated.

Key words Cancer, chromium, hexavalent chromium, drinking water.

Corresponding author: E.P. Christoforidou, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1.2. Η κατανομή του χρωμίου στο πόσιμο νερό παγκοσμίως

Η παρουσία του Cr σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό έχει αναγνωρισθεί, κατά τα τελευταία 30 χρόνια, ως μεγάλο ζήτημα δημόσιας υγείας σε διάφορες περιοχές του κόσμου.¹⁹⁻²¹ Έχει καταγραφεί έκθεση μέσω του πόσιμου νερού σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50 μg/L για το ολικό Cr (συμπεριλαμβανομένου και του Cr^{+6})²² παγκοσμίως, επίπεδα ιδιαίτερα επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Η έκθεση σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές, στην επαρχία Liaoning της Κίνας και την κοιλάδα Leon στο Μεξικό,¹⁹ ενώ η έκθεση σε χαμηλότερες αλλά επίσης επιβλαβείς συγκεντρώσεις είναι πολύ πιο διαδεδομένη.^{19,23} Η Ολλανδία (0,7-5 μg/L), οι ΗΠΑ (μέχρι και 50 μg/L), η Ινδία (<2 μg/L) και ο Καναδάς ανήκουν στις χώρες όπου το Cr υπάρχει σε διάφορες συγκεντρώσεις στα υπόγεια ύδατα.^{19,24-26} Περίπου το 18% του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ εκτίθεται μέσω του πόσιμου νερού σε επίπεδα Cr της τάξεως των 2-60 μg/L και <0,1% εκτίθεται σε επίπεδα της τάξεως των 60-120 μg/L. Στην Ολλανδία, η συγκέντρωση του Cr στο 76% και 98% των παροχών πόσιμου νερού ήταν αντίστοιχα κάτω των 1 μg/L και 2 μg/L, ενώ σε σχετική έρευνα στον Καναδά υπολογίστηκε μέση συγκέντρωση της τάξεως των 2 μg/L, με μέγιστο τα 14 μg/L σε ακατέργαστο και τα 9 μg/L σε επεξεργασμένο νερό.^{19,24-26}

1.3. Όρια έκθεσης και κανονισμοί σχετικά με το χρώμιο στο πόσιμο νερό

Σύμφωνα με την Environmental Protection Agency (EPA) (ΗΠΑ) το όριο έκθεσης για το ολικό Cr μέσω του πόσιμου νερού είναι τα 100 µg/L (Maximum Contaminant Level, MCL),^{9,27} ενώ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) 16 και τη Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) 7 είναι τα 50 µg/L. Επιπλέον, τόσο η ευρωπαϊκή νομοθεσία όσο και η εθνική^{28,29} τοποθετούν το εν λόγω όριο στα 50 µg/L. Τέλος, όπως αναφέρεται και σε δελτίο τύπου του Υπουργείου Περιβάλλοντος, Ενέργειας και Κλιματικής Αλλαγής (ΥΠΕΚΑ), που αναφέρεται στα κύρια συμπεράσματα της Συνδιάσκεψης για το Εξασθενές Χρώμιο στο Νερό που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα τον Φεβρουάριο του 2011, αναγκαία κρίνεται η αναθεώρηση της νομοθεσίας για το πόσιμο νερό και η θέσπιση αυτόνομων εθνικών και ευρωπαϊκών ορίων για το Cr⁺⁶, καθώς τα υπάρχοντα διεθνή όρια για το ολικό Cr δεν είναι βέβαιο ότι εγγυώνται την προστασία της δημόσιας υγείας.³⁰ Το 2009 η EPA (ΗΠΑ) έθεσε για το Cr⁺⁶ στο πόσιμο νερό το όριο των 0,06 µg/L.³¹

1.4. Επιπτώσεις της οξείας και χρόνιας έκθεσης στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού

Οι επιπτώσεις της οξείας έκθεσης στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού συμπεριλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, έμετο, ναυτία, αιματέμεση και αιμορραγική διάρροια, εγκαύματα στη στοματική κοιλότητα, τον φάρυγγα, τον οισοφάγο, τον στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο και αιμορραγία γαστρεντερικού, γενικά. Οι επιπτώσεις της οξείας έκθεσης στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού μοιάζουν με εκείνες από την οξεία έκθεση σε άλατα άλλων τοξικών μετάλλων όπως το αρσενικό (As) και ο υδράργυρος (Hg) που προκαλούν επίσης διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Επίσης, μπορεί να προκληθεί αναιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, παθολογικές μορφές ερυθροκυττάρων και ενδοαγγειακή αιμόλυση, ηπατοτοξικότητα (ηπατομεγαλία, ίκτερος, υπερχοληρυθριναιμία και τρανσαμινασαιμία), νεφρική ανεπάρκεια (ολιγουρία και ανουρία), κυάνωση και μεταβολική οξέωση, υπόταση και καταπληξία ακόμη και θάνατος. Με βάση τα

εκτιμώμενα ποσά του Cr⁺⁶ που καταναλώνονται, το εύρος των θανατηφόρων δόσεων για το Cr⁺⁶ στον άνθρωπο είναι περίπου μεταξύ 4,1 και 357 mg/kg σωματικού βάρους

Η χρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις Cr⁺⁶ έχει συνδεθεί με προβλήματα στο ήπαρ, τους νεφρούς, το γαστρεντερολογικό και ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και με αιματολογικά προβλήματα. Τέλος, η χρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού έχουν σχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος, του πνεύμονος και του στομάχου, καθώς και νόσου Hodgkin.^{8,11,15,31}

1.5. Η επίδραση της έκθεσης στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού στην επιδημιολογία του καρκίνου

Το 2008 έχει υπολογιστεί ότι οι καινούργιες περιπτώσεις καρκίνου ανέρχονταν στα 12,7 εκατομμύρια και οι θάνατοι από καρκίνο στα 7,6 εκατομμύρια παγκοσμίως.^{32,33} Δεδομένης της επιβάρυνσης που προκύπτει από τον καρκίνο παγκοσμίως, μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχει διεξαχθεί με σκοπό τον εντοπισμό πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. Μεταξύ των πολλών παραγόντων που έχουν διερευνηθεί είναι και η έκθεση στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού η οποία συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου. Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες αναφορικά στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και την έκθεση στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού είναι κυρίως οικολογικές και έχουν διεξαχθεί σε διάφορα μέρη του κόσμου όπως η Κίνα, το Μεξικό και οι ΗΠΑ (Καλιφόρνια και Νεμπράσκα).³⁴⁻⁴⁴

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση όλων αυτών των μελετών που πραγματεύονται την έκθεση του γενικού πληθυσμού στο χρώμιο (Cr και Cr⁺⁶) μέσω του πόσιμου νερού και πώς αυτή σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στον πληθυσμό.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Αναζήτηση σχετικών μελετών

Με σκοπό τον εντοπισμό όλων των περιγραφικών μελετών και των μελετών παρατήρη-

σης που αξιολογούν τον συσχετισμό μεταξύ της έκθεσης στο Cr μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου και χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά και ελεύθερο κείμενο (όπως: heavy metals, chromium, drinking water, ingested water, potable water, water ingestion, cancer, mortality, cohort study, case-control study, ecological study) πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ακόλουθες μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>), The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) και TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) κατά τον Απρίλιο του 2013. Επιπλέον, εξετάστηκαν όλες οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών από σχετικές πρωτότυπες, ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC (hand search). Συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν από τον Ιανουάριο του 2000 μέχρι και τον Απρίλιο του 2013.

2.2. Μεθοδολογία επιλογής σχετικών μελετών

Τα ακόλουθα κριτήρια αποδοχής (inclusion criteria) εφαρμόστηκαν στην επιλογή των περιλήψεων (abstracts) που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφική έρευνα: (1) πρωτογενείς περιγραφικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους, (2) στην αγγλική γλώσσα, (3) που πραγματεύονται τη σχέση καρκίνου (επίπτωση/επιπολασμός/θνησιμότητα) και Cr στο πόσιμο νερό, (4) περιείχαν μετρήσεις του Cr στις πηγές πόσιμου νερού και (5) δημοσιεύθηκαν το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2000–Απρίλιος 2013.

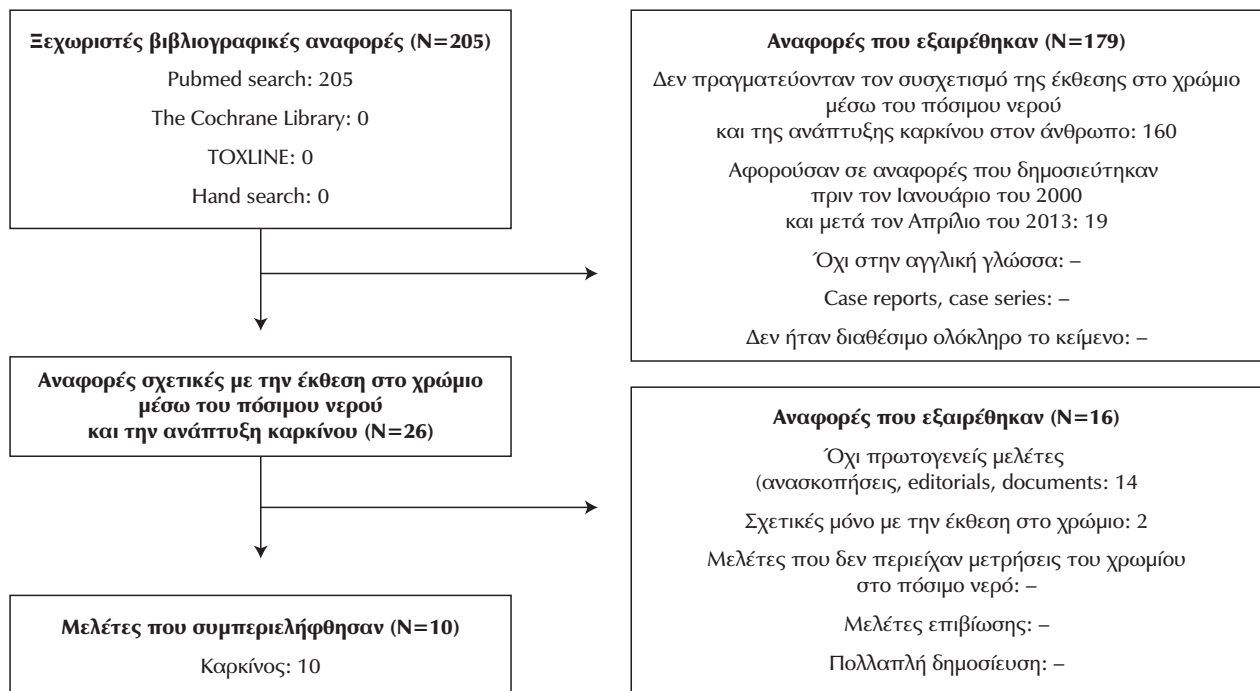
Τα ακόλουθα κριτήρια εξαιρέσεως (exclusion criteria) εφαρμόστηκαν στις περιλήψεις (abstracts) που εντοπίστηκαν στην έρευνα της βιβλιογραφίας: (1) μη πρωτότυπες-πρωτογενείς εργασίες (reviews, editorials), (2) μελέτες που δεν αναφέρονται στον συσχετισμό καρκίνου (επίπτωση/επιπολασμός/θνησιμότητα) και Cr στο πόσιμο νερό, (3) μελέτες όχι σε ανθρώπους, (4) όχι στην αγγλική γλώσσα, (5) μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν τον Ιανουάριο του 2000 και μετά τον Απρίλιο του 2013, (6) μελέτες που δεν περιείχαν μετρήσεις χρωμίου στο πόσιμο νερό, (7) μελέτες επιβίωσης και (8) case series και case reports. Τα

ίδια κριτήρια εφαρμόστηκαν και στα άρθρα που επιλέχθηκαν (πλήρη κείμενα άρθρων). Τα άρθρα που επιλέχθηκαν και εξετάστηκαν αφορούν κυρίως σε οικολογικές μελέτες (περιγραφικές μελέτες) αναφορικά με τον συσχετισμό κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου και έκθεσης στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού. Συμπεριλήφθησαν τόσο αρνητικές όσο και θετικές μελέτες. Σε περίπτωση εντοπισμού διαφορετικών αναφορών της ίδιας μελέτης, συμπεριλήφθηκε η αναφορά με τις πιο επικαιροποιημένες πληροφορίες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στην εικόνα 1.

3. Αποτελέσματα

3.1. Επιλογή σχετικών μελετών

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 205 άρθρα από τα οποία τα 179 εξαιρέθηκαν μετά τη μελέτη των περιλήψεων, καθώς δεν αφορούσαν στον συσχετισμό καρκίνου και Cr στο πόσιμο νερό ή ήταν άρθρα δημοσιευμένα πριν τον Ιανουάριο του 2000 ή μετά τον Απρίλιο του 2013 (εικ. 1). Τα 26 άρθρα των οποίων το πλήρες κείμενο μελετήθηκε αφορούσαν στην έκθεση στο Cr και τον καρκίνο. Αποκλείστηκαν 16 άρθρα καθώς αποτελούσαν ανασκοπήσεις, editorials και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC. Δύο άρθρα επίσης εξαιρέθηκαν διότι αφορούσαν μόνο στην έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού. Τέλος, δεν εξαιρέθηκαν άρθρα λόγω διπλής δημοσίευσης της ίδιας μελέτης ή επειδή ήταν μελέτες επιβίωσης, επρόκειτο για case reports ή case series, δεν ήταν διαθέσιμο ολόκληρο το κείμενο ή ήταν σε άλλη γλώσσα γραμμένα πέραν της αγγλικής. Τούτο οδήγησε σε 9 πρωτογενείς μελέτες σε γενικούς πληθυσμούς οι οποίες συμφωνούσαν με όλα τα κριτήρια αποδοχής μελετών που τέθηκαν αρχικά (inclusion criteria). Εντοπίστηκε και μια σχετική μετα-ανάλυση. Σχετικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν το 2000 δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανάλυση όπως ορίστηκε αρχικά από τα κριτήρια αποδοχής των μελετών, εκτός των μελετών που αφορούν στην περιοχή Liaoning της Κίνας, τη Νεμπράσκα και το Μεξικό, καθώς πρόκειται για μελέτες σταθμούς αναφορικά στο ζήτημα αυτό.^{34,35,37,38,40,41} Το ζήτημα της συσχέτισης της έκθεσης στο Cr μέσω του πόσι-



Εικόνα 1. Διάγραμμα διαδικασίας επιλογής μελετών σχετικά με την έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού και τον καρκίνο

μου νερού και τον καρκίνο έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα έντονα τα τελευταία χρόνια.^{31,45-50}

3.2. Χαρακτηριστικά μελετών

3.2.1. Οικολογικές μελέτες. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας ήταν οικολογικές (παράρτημα, πίν. 1).³⁴⁻⁴⁴ Από αυτές, οι τέσσερις διεξήχθησαν σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις Cr στην περιοχή JinZhou της επαρχίας LiaoNing της Κίνας,^{34,35,37,38} μία στο Μεξικό⁴⁰ και μία στη Νεμπράσκα των ΗΠΑ.⁴¹ Όλες οι μελέτες αφορούσαν τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες. Η έκθεση στο Cr εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε ομαδικές μετρήσεις συγκέντρωσης του Cr είτε οικολογικές σε πόσιμο νερό (βρύσης-tap ή αρτεσιανό-artesian well). Έξι από τις εννέα οικολογικές μελέτες^{34,35,37-39,43} ήταν μελέτες θνησιμότητας. Σύγκριση δεικτών θνησιμότητας λόγω καρκίνου προτυπωμένων ως προς την ηλικία (age standardized cancer mortality rates) μεταξύ γεωγραφικών περιοχών ή κατά τη διάρκεια του χρόνου έκαναν οι μελέτες των Beaumont et al 2008, Kerger et al 2009 και Linos et al 2011.^{37,38,43} Οι υ-

πόλοιπες 3 οικολογικές μελέτες ήταν μελέτες επίπτωσης,⁴⁰⁻⁴² μία εκ των οποίων αφορούσε στην ανάπτυξη λευχαιμίας κατά την παιδική ηλικία.⁴²

3.2.2. Μετα-ανάλυση. Στη μετα-ανάλυση των Cole & Rodu 2005 χρησιμοποιήθηκαν 49 επιδημιολογικές μελέτες βασισμένες σε 84 δημοσιεύσεις από το 1950 σχετικά με την (επαγγελματική ή περιβαλλοντική) έκθεση σε χημικές ουσίες του Cr⁶⁺ και 10 συγκεκριμένες αιτίες θανάτου (καρκίνος πνεύμονα, στομάχου, προστάτου, νεφρού, ΚΝΣ, λευχαιμία, νόσος του Hodgkin και άλλων κακοήθων νεοπλασιών του λεμφο-αιμοποιητικού συστήματος, όλοι οι καρκίνοι, όλες οι αιτίες θανάτου). Η εν λόγω μετα-ανάλυση βασίστηκε στην ομαδοποίηση των συμπεριλαμβανόμενων μελετών ανάλογα με την ποιότητά τους και την παρουσία ή απουσία συγκεκριμένων συγχυτικών παραγόντων, του καπνίσματος και του οικονομικού επιπέδου. Ειδικότερα, αναφορικά στην περιβαλλοντική έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού εντοπίστηκαν 3 μελέτες, των Armienta-Hernandez & Rodriguez-Castillo (1995), των Bednar & Kies (1991) και των Zhang & Li (1997). Συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση μόνο η τελευταία, καθώς οι πρώτες δύο παρουσίαζαν

Πίνακας 1. Περιληψη των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με το χρώμιο στο πόσιμο νερό και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου)

Μελέτη	Είδος μελέτης	Τοποθεσία	Επίπεδο έκθεσης (µg/L)	Αποτελέσματα	Σχόλια
Zhang & Li (1987)	Θνησιμότητα, οκολογική	Zinzhou, Liaoning, Κίνα	2–20.000	Ποσοστό θνησιμότητας από κακοήβεις νεοπλασίες: 71,87–92,66/100.000 Ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο πνεύμονα: 13,17–21,39/100.000 Ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο στομάχου: 27,68–55,17/100.000	Τα ποσοστά θνησιμότητας από κακοήβεις νεοπλασίες γενικά, καρκίνο πνεύμονα και στομάχου είναι υψηλότερα στη ρυπασμένη περιοχή συγκριτικά με τη συνολική επαρχία
Zhang & Li (1997)	Θνησιμότητα, οκολογική	Zinzhou, Liaoning, Κίνα	2–20.000	Ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο ανά 100.000 Ρυπασμένες περιοχές 45,9–68,8 Μη-ρυπασμένες περιοχές 65,4 Επαρχία Liaoning 66,1	Περισσότερο ανάλυση των δεδομένων της μελέτης των Zhang & Li 1987, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας στη ρυπασμένη περιοχή. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της θνησιμότητας από καρκίνο και της έκθεσης στο Cr ⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού
Beaumont et al (2008)	Θνησιμότητα, οκολογική	Zinzhou, Liaoning, Κίνα	2–20.000	RR Όλοι Στοιμ. Πνευμ Λοιπói Μη ρυπασμένες vs 1,13 1,82 1,15 0,86 επαρχία Liaoning 1,23 1,69 1,78 0,92	Τόσο συγκριτικά με τις μη ρυπασμένες περιοχές όσο και με το σύνολο της επαρχίας Liaoning τα ποσοστά θνησιμότητας είναι αυξημένα στην ρυπασμένη περιοχή για όλους τους τύπους του καρκίνου, τον καρκίνο πνεύμονα και στομάχου
Kerger et al (2009)	Θνησιμότητα, οκολογική	Zinzhou, Liaoning, Κίνα	1–20.000	Βιοχημική Αγροτική Αγροτική δύχως Cr ⁺⁶ δύχως Cr ⁺⁶ 71,3* 73,7 81,1 Όλοι 16,9 28,6 34,9 Στοιμάχου 21,4 9,7 17,1 Πνεύμονα	Τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο δεν διέφεραν πολύ μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο Cr ⁺⁶ και τη θνησιμότητα από καρκίνο
Fryzek et al (2001)	Θνησιμότητα, οκολογική	Νότια Καλιφόρνια	-	RR (95%CI): Ρυπασμένη vs Όλοι Πνεύμονα μη ρυπασμένη 0,96 (0,87–1,06) 0,98 (0,83–1,16) Άνδρες 0,87 (0,78–0,97) 1,06 (0,87–1,30) Γυναίκες	Οι διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών δεν ήταν σημαντικές, ούτε στατιστικά σημαντικές.
Armienta-Hernandez & Rodriguez-Castillo (1995)	Επίπτωση, οκολογική	Valey of Leon, Μεξικό	50≥50.000	Cr στα ούρα (ng/ml) Εκτεθειμένοι 27,29±28,0 Μη-εκτεθειμένοι 20,03±8,8	Η συγκέντρωση Cr στα ούρα βρέθηκε υψηλότερη σε άτομα εκτεθειμένα, κυρίως μέσω του αέρα. Ερευνήθηκαν τα ακόλουθα προβλήματα υγείας: διάτρηση του ρινικού διαφραγματος, καρκίνος του πνεύμονα και γενετικές ανωμαλίες. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών
Bednar & Kies (1991)	Επίπτωση, οκολογική	Νεμπράσκα, ΗΠΑ	1–10	Cr vs χρόνιος Συσχετισμός P-value νόσου των πνευμόνων -0,0101 0,0314	Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του Cr και του καρκίνου του πνεύμονα
Durant et al (1995)	Επίπτωση, οκολογική	Woburn, Massachusetts, ΗΠΑ	240	Παρατηρήθηκαν 28	Δεν αναφέρεται σχετικός συσχέτισης
Linos et al (2011)	Θνησιμότητα, οκολογική	Οινόφυτα, Ελλάδα	Μέγιστη τιμή: 156	Όλοι Άνδρες Γυναίκες Ήπατος 1104,2 811,7 3952,3 Πνεύμονα, τραχειάς και βρόγχων 145,1** - - Νεφρών και άλλων οργάνων-του ουροποιητικού 367,8	Αυξημένα SMR (αλλά όχι στατιστικά σημαντικά) παρατηρήθηκαν και για άλλους τύπους καρκίνου όπως χελών, στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα (344), στομάχου (121), γυναικείου μαστού (134), προστάτου (128) και λευχαιμίες (168)

*Group average mortality rate ** SMR

σημαντικούς περιορισμούς. Συμπερασματικά το όριο των 100 ppb (100 µg/L) για το ολικό Cr στο πόσιμο νερό στις ΗΠΑ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου.⁴⁴

3.2.3. *Αξιολόγηση ποιότητας μελετών.* Χρησιμοποιώντας κριτήρια ποιότητας (παράρτημα, πίν. 2), η συνολική ποιότητα των μελετών κρίνεται αρκετά υψηλή. Δύο από τις εννέα οικολογικές μελέτες χρησιμοποίησαν σταθμίσεις και για άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες εκτός της ηλικίας.^{39,43} Έξι από τις εννέα οικολογικές μελέτες στηρίχθηκαν σε αντικειμενικές δοκιμασίες σε >90% των συμμετεχόντων στη μελέτη (όπως ιστολογική επιβεβαίωση του θανάτου ή της παρουσίας νόσου).^{34,35,37-39,42,43} Σε τέσσερις από τις εννέα μελέτες παρουσιάστηκαν εσωτερικές συγκρίσεις μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη.³⁷⁻⁴⁰ Από όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας, μόνο μία εκτίμησε την έκθεση χρησιμοποιώντας βιοδείκτη (biomarker), όπως τα ούρα.⁴⁰ Καμία από τις μελέτες δεν εκτίμησε την έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού σε ατομικό επίπεδο

4. Συζήτηση-Συσχετισμοί μεταξύ της έκθεσης στο χρώμιο μέσω του πόσιμου νερού και καρκίνου

4.1. Οικολογικές μελέτες

4.1.1. *Η περιοχή JinZhou της επαρχίας LiaoNing της Κίνας.* Το 1959 ξεκίνησε η παραγωγή σιδηροχρωμίου (ferrochromium) στο εργοστάσιο παραγωγής χάλυβα, Alloy Plant, της πόλης Zinzhou στην επαρχία Liaoning της νοτιοανατολικής Κίνας.^{50,37,38} Το 1964, αναφέρθηκε από διαμένοντες κοντά στο εργοστάσιο ότι το νερό κοντινών πηγαδιών είχε χρώμα κίτρινο. Η ρύπανση των υπόγειων υδάτων προχώρησε με ταχύ ρυθμό και μέχρι το τέλος του 1965 είχε εξαπλωθεί περίπου στο 41% των πηγαδιών του πλησιέστερου χωριού και στο 96% των πηγαδιών του δεύτερου κοντινότερου χωριού. Cr⁺⁶ εντοπίστηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις (>500 µg/L),⁴⁶ οπότε ξεκίνησαν εργασίες αποκατάστασης και ήδη από το 1967 σημειώθηκε μείωση της συγκέντρω-

Πίνακας 2. Περιληψη των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με το χρώμιο στο πόσιμο νερό και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου)

Όλες οι μελέτες:	Zhang & Li (1987)	Zhang & Li (1997)	Beaumont et al (2008)	Keger et al (2009)	Fryzek et al (2001)	Armentia-Hernandez & Rodriguez-Castillo (1995)	Bednar & Kies (1991)	Durant et al (1995)	Linios et al (2011)
1. Η έκθεση αξιολογήθηκε σε ατομικό επίπεδο;	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
2. Η έκθεση αξιολογήθηκε με τη χρήση κάποιου βιοδείκτη;	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
3. Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε αντικειμενικές δοκιμασίες (ιστολογική επιβεβαίωση) σε > 90% των συμμετεχόντων στη μελέτη;	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
4. Παρουσιάστηκαν εσωτερικές συγκρίσεις μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη;	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
5. Υπήρξε έλεγχος για άλλον συγχυτικό παράγοντα επιπλέον της ηλικίας;	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι

* Προσαρμοσμένο από Longnecker et al (1988)⁵³

σης του Cr. Είκοσι χρόνια αργότερα, το 1987, οι Zhang & Li δημοσίευσαν μελέτη στο περιοδικό Chinese Journal of Preventive Medicine αναφέροντας αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου και πνεύμονα στα χωριά που είχαν εκτεθεί, σε σύγκριση με τη συνολική επαρχία.³⁴ Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες ήταν 71,87–92,66/100.000 κατοίκους έναντι 65,40/100.000 στην περιοχή Taihe, για την ίδια χρονική περίοδο. Αναφορικά στον καρκίνο του πνεύμονα, το αντίστοιχο ποσοστό κυμαινόταν από 13,17 έως 21,39/100.000 έναντι 11,21/100.000 για ολόκληρη την περιοχή. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου (27,68–55,17/100.000).³⁴ Ακολούθησε μια σειρά γεγονότων που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν και ως ατυχή. Το 1997 στο Journal of Occupational and Environmental Medicine (JOEM) οι ίδιοι συγγραφείς φέρονται να δημοσίευσαν, στα αγγλικά αυτή τη φορά, περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της προαναφερθείσας μελέτης, αναφέροντας ότι δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ της θνησιμότητας από καρκίνο και της έκθεσης στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού στην εν λόγω περιοχή.³⁵ Ειδικότερα, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο ανά 100.000 κατοίκους βρέθηκαν για τις ρυπασμένες περιοχές 45,9–68,8, στις μη ρυπασμένες περιοχές 65,4 και σε όλη την επαρχία Liaoning 66,1.³⁵ Στη συνέχεια αποδείχτηκε ότι στην εν λόγω δημοσίευση εμπλέκονταν εταιρία συμβούλων, η ChemRisk, που είχαν προσληφθεί από βιομηχανία που ευθυνόταν για αντίστοιχη ρύπανση στις ΗΠΑ.⁵¹ Το 2006, εννέα χρόνια μετά τη δημοσίευση, ο εκδότης του JOEM απέσυρε το άρθρο αναφέροντας ότι «οικονομικές και πνευματικές παρεμβάσεις από εξωτερικούς παράγοντες στη δημοσιευμένη μελέτη δεν είχαν γνωστοποιηθεί».³⁶

Η πρόσφατη δημοσίευση των Beaumont et al 2008³⁷ παρουσιάζει αποτελέσματα από τον ίδιο εκτεθειμένο στο Cr (μέσω του πόσιμου νερού) πληθυσμό της Κίνας. Βρέθηκε ότι το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου στην εκτεθειμένη περιοχή ήταν αυξημένο συγκριτικά με περιοχές δίχως ρυπασμένο νερό (RR=1,82, CI 1,11–2,91), καθώς και με ολόκληρη την επαρχία

(RR=1,69, CI 1,12–2,44). Το αντίστοιχο ποσοστό για τον καρκίνο του πνεύμονα δεν ήταν πολύ αυξημένο σε σύγκριση με τις μη εκτεθειμένες περιοχές (RR=1,15, CI 0,62–2,07) αλλά ήταν αυξημένο όταν η σύγκριση γινόταν με ολόκληρη την επαρχία (RR=1,78, CI 1,03–2,87).³⁷ Η μελέτη παρουσίαζε ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς που επισημάνθηκαν από τους συγγραφείς και αφορούσαν στην έλλειψη πληροφόρησης σχετικά με τους θανάτους κάθε έτους ξεχωριστά, καθώς και αν οι αρχικοί συγγραφείς Zhang & Li είχαν εντοπίσει την κατοικία των θανόντων.³⁷ Ενδεχομένως, η σημαντικότερη αδυναμία της μελέτης αφορούσε στη σύντομη περίοδο μεταξύ της έναρξης της έκθεσης και της παρατήρησης των αυξημένων ποσοστών θνησιμότητας.⁵⁰ Η έκθεση ξεκίνησε το 1960 αλλά η θνησιμότητα εκτιμήθηκε για την περίοδο 1970–1978, μόλις 10–18 χρόνια μετά την έναρξη της έκθεσης. Ωστόσο, τα ευρήματα σχετικά με τον καρκίνο του στομάχου φαίνονται να συνάδουν με την ένδειξη αυξημένου κινδύνου. Η μελέτη αυτή είναι πολύ σημαντική καθώς είναι απίθανο να ξαναβρεθεί για μελέτη τόσο μεγάλος πληθυσμός (100.000 ανθρωποέτη) εκτεθειμένος σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού. Παρέχει σοβαρές ενδείξεις αλλά με σοβαρούς περιορισμούς.⁵⁰

Η ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη των Kerger B et al 2009 πραγματοποιεί και πάλι ανάλυση των δεδομένων της μελέτης των Zhang και Li (1987) εφαρμόζοντας συγκρίσεις μεταξύ της βιομηχανικής περιοχής TagHezi (Group A), έδρας του εργοστασίου Alloy Plant της JinZhou δίχως Cr⁺⁶ στο νερό, με δύο γειτονικές αγροτικές περιοχές στις οποίες η μία (5 χωριά) μόνο είχε ρύπανση Cr⁺⁶ στο νερό (Group C). Η δεύτερη αγροτική περιοχή (Group B) δίχως ρύπανση Cr⁺⁶ αποτελούνταν από 3 χωριά. Τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο δεν διέφεραν πολύ μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών. Δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης στο Cr⁺⁶ και της θνησιμότητας από καρκίνο. Συγκρίνοντας το ποσοστό θνησιμότητας της βιομηχανικής περιοχής με τις δύο αγροτικές προκύπτει ότι η βιομηχανική περιοχή είναι λιγότερο επιβαρυσμένη

(Group B/Group A: RR=1,70, P=0,05, Group C/Group A: RR=2,07, P=0,005).³⁸

4.1.2. *Η Νότια Καλιφόρνια των ΗΠΑ.* Επί τρεις δεκαετίες (1950–1980) Cr⁺⁶ χρησιμοποιούνταν ως πρόσθετο στους ψύκτες νερού σε εγκαταστάσεις συμπίεσης φυσικού αερίου στη Νότια Καλιφόρνια. Για το χρονικό διάστημα 1989–1998 εξετάστηκαν από τους Fryzek et al 2001³⁹ η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες θανάτου, όλους τους καρκίνους και ειδικότερα τον καρκίνο του πνεύμονα (age-adjusted mortality rates). Οι διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών δεν ήταν σημαντικές, ούτε στατιστικά σημαντικές. Όταν συγκρίνεται η ρυπασμένη με τη μη ρυπασμένη περιοχή ο RR (95% CI) υπολογίζεται για όλους τους καρκίνους ίσος με 0,96 (0,87–1,06) για τους άνδρες και 0,87 (0,78–0,97) για τις γυναίκες. Για τον καρκίνο του πνεύμονα ο RR (95% CI) υπολογίζεται ίσος με 0,98 (0,83–1,16) και 1,06 (0,87–1,30) για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε πιθανώς εκτεθειμένη περιοχή το ποσοστό θνησιμότητας από όλους τους καρκίνους για τις γυναίκες βρέθηκε μικρότερο (στατιστικά σημαντικό) και όχι μεγαλύτερο συγκριτικά με τη μη ρυπασμένη περιοχή.³⁹

4.1.3. *Η περιοχή Valey of Leon του Μεξικό.* Η επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην κοιλάδα Leon του Μεξικό από τους Armienta- Hernandez και Rodriquez-Castillo⁴⁰ με αξιοσημείωτη ρύπανση από Cr χαρακτηρίζεται από περιορισμένη ανάλυση. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να καθορίσει επαρκώς τον συσχετισμό μεταξύ καρκίνου και έκθεσης στο Cr μέσω του πόσιμου νερού. Οι συγκεντρώσεις Cr⁺⁶ που εντοπίστηκαν στα υπόγεια ύδατα και το πόσιμο νερό από πηγάδια ανέρχονταν στα 60.000 και 500 μg/L αντίστοιχα. Cr⁺⁶ εντοπίστηκε και στον ατμοσφαιρικό αέρα, σε συγκέντρωση 25 μg/m³. Αυξημένες συγκεντρώσεις ολικού Cr βρέθηκαν στα ούρα κατοίκων περιοχής κοντά σε ρυπασμένα υπόγεια ύδατα (27,3±28 ng/mL) συγκριτικά με μη εκτεθειμένους μάρτυρες (20±8,8 ng/mL), ένδειξη της έκθεσης του υπό εξέταση πληθυσμού σε Cr τόσο μέσω του ατμοσφαιρικού αέρα όσο και μέσω του πόσιμου νερού. Ερευνήθηκαν (πόρτα-πόρτα) τα ακόλουθα προβλήματα υγεί-

ας: διατήρηση του ρινικού διαφράγματος, καρκίνος του πνεύμονα και γενετικές ανωμαλίες. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ρυπασμένων και μη περιοχών. Με εξαίρεση τον καρκίνο του πνεύμονα, η εν λόγω μελέτη δεν είναι δηλωτική του συσχετισμού της έκθεσης στο Cr⁺⁶ μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου.⁴⁰

4.1.4. *Η Nebraska των ΗΠΑ.* Οι Bednar & Kies⁴¹ σύγκριναν τα επίπεδα διαφόρων χημικών στοιχείων όπως το αρσενικό (As), το Cr, ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος (Pb), το κάδμιο (Cd) και άλλα στο πόσιμο νερό αναφορικά στα ποσοστά θνησιμότητας σε περιοχές της Νεμπράσκα των ΗΠΑ. Δεδομένα αποκτήθηκαν από το Nebraska Department of Health τόσο για τις συγκεντρώσεις του Cr στο πόσιμο για 453 κοινότητες της Νεμπράσκα και την περίοδο 1986–1987 όσο και τα δεδομένα θνησιμότητας που αφορούσαν το 1986 και κάθε επαρχία της. Η μέση συγκέντρωση για το ολικό Cr ήταν 2 μg/L (εύρος συγκέντρωσης <1–10 μg/L). Δεν αναφέρεται από τη μελέτη το σθένος του Cr που μετρήθηκε. Εφαρμόστηκε η γραμμική συσχέτιση του Pearson με σκοπό την εκτίμηση, ανά επαρχία, της σχέσης των ποσοστών θνησιμότητας και των επιπέδων του Cr στο πόσιμο νερό. Ο συσχετισμός μεταξύ του Cr και της εμφάνισης χρόνιας πνευμονικής νόσου βρέθηκε αρνητικός (–0,01, 0,314). Δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ του Cr και του καρκίνου του πνεύμονα.⁴¹

4.1.5. *Η περιοχή Woburn της Μασαχουσέτης των ΗΠΑ.* Κατά το χρονικό διάστημα 1966–1986 το ποσοστό παιδικής λευχαιμίας στην περιοχή Woburn της Μασαχουσέτης των ΗΠΑ ήταν 4 φορές υψηλότερο από τον εθνικό μέσον όρο. Συγκεκριμένα, αναμένονταν 6 περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας και παρατηρήθηκαν 28. Οι κάτοικοι της περιοχής είναι πιθανό να είχαν εκτεθεί μέσω του πόσιμου νερού σε Cr συγκέντρωσης 240 μg/L και As 70 μg/L. Από την έρευνα που πραγματοποιήθηκε δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ της αυξημένης επίπτωσης της παιδικής λευχαιμίας στην περιοχή και της έκθεσης στο Cr μέσω του πόσιμου νερού.⁴²

4.1.6. *Η περιοχή των Οιοφύτων στη Βοιωτία Ελλάδος.* Πρόσφατα δημοσιεύθηκε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Ιατρική

Σχολή Αθηνών 43 στην περιοχή των Οινοφύτων η οποία υπολόγισε για τους μόνιμους κατοίκους της περιοχής την περίοδο 1999–2009 σε σύγκριση με την περιφέρεια της Βοιωτίας αυξημένο προτυπωμένο πηλίκιο θνησιμότητας (SMR) για ορισμένους τύπους καρκίνου όπως ο πρωτοπαθής καρκίνος ήπατος (SMR=1104, 95% CI 405–2403, $P<0,001$), ο καρκίνος του πνεύμονα (SMR=145, 95% CI 100–203, $P=0,047$) για τους άντρες και τις γυναίκες και ο καρκίνος των νεφρών και άλλων οργάνων του ουροποιογεννητικού (SMR=368, 95% CI 119–858, $P=0,025$) για τις γυναίκες. Η αυξημένη θνησιμότητα (όπως αυτή εκτιμήθηκε για συγκεκριμένους καρκίνους για την περίοδο 1999–2009) στην περιοχή των Οινοφύτων αποτελεί αφορμή της παρούσας εργασίας (μέρος διδακτορικής διατριβής) και σημαντική ένδειξη της καρκινογένεσης των βαρέων μετάλλων μέσω του πόσιμου νερού όπως το As και το Cr για τα οποία έχουν παρατηρηθεί σημαντικές υπερβάσεις των ανώτατων επιτρεπτών ορίων σε μετρήσεις του ΙΓΜΕ, του τμήματος Γεωλογίας και Γεωπεριβάλλοντος του Πανεπιστημίου Αθηνών αλλά και της αρμόδιας Δ/σης του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (ΥΥΚΑ) και του Δήμου Οινοφύτων. Αναλυτικά οι μετρήσεις των διαφόρων μετάλλων στην εν λόγω περιοχή περιγράφονται σε προηγούμενες δημοσιεύσεις.^{43,52}

4.2. Μετα-ανάλυση

Στη μετα-ανάλυση των Cole & Rodu 2005⁴⁴ δεν υπήρχε αυξημένη θνησιμότητα από «όλες τις αιτίες θανάτου» στα εκτεθειμένα στο Cr άτομα. Μια ελάχιστη υπέρβαση παρατηρήθηκε στη θνησιμότητα από «όλους του καρκίνους» (SMR=112) και αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην επιβάρυνση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα (SMR=141), ενώ το SMR ήταν 112 στο σύνολο των μελετών με την καλύτερη ποιότητα και στάθμιση ως προς το κάπνισμα. Το συνολικό SMR για τον καρκίνο του στομάχου ήταν 113, αλλά 82 στο σύνολο των μελετών με στάθμιση ως προς το οικονομικό επίπεδο. Τα ευρήματα δεν είναι αξιοσημείωτα αναφορικά στους υπόλοιπους 6 καρκίνους: προστάτου, νεφρού, ΚΝΣ, λευχαιμία, νόσος του Hodgkin και άλλες

κακοήθεις νεοπλασίες του λεμφο-αιμοποιητικού συστήματος. Στην εν λόγω μετα-ανάλυση φαίνεται ότι η έκθεση στις ουσίες του Cr⁺⁶ συνδέεται ασθενώς με την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ δεν φαίνεται να συνδέεται με καμία από τις υπόλοιπες 7 μορφές καρκίνου που αξιολογήθηκαν. Όπως επισημάνθηκε ήδη αναφορικά στην περιβαλλοντική έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού εντοπίστηκαν από τους συγγραφείς της μετα-ανάλυσης 3 μελέτες, των Armienta-Hernandez & Rodriguez-Castillo (1995), των Bednar & Kies (1991) και των Zhang & Li (1997). Συμπεριλήφθηκε μόνο η τελευταία στη μετα-ανάλυση, καθώς οι πρώτες δύο παρουσίαζαν σημαντικούς περιορισμούς. Το συμπέρασμα σχετικά με την έκθεση στο Cr μέσω του πόσιμου νερού είναι ότι το όριο των 100 ppb (100 µg/L) για το ολικό Cr στο πόσιμο νερό στις ΗΠΑ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου του στομάχου.⁴⁴

5. Συμπεράσματα

Με βάση την ανασκόπηση των διεθνών επιδημιολογικών ευρημάτων στο θέμα και ακολουθώντας ένα συστηματικό πρωτόκολλο ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, η παρούσα εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ (ανώτερες του ανώτατου επιτρεπτού ορίου των 50 µg/L) μέσω του πόσιμου νερού και του κινδύνου εμφάνισης ή θανάτου από καρκίνο γενικά δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, η παρατήρηση θετικών συσχετισμών από την πλειοψηφία των μελετών, που διεξήχθησαν σε διάφορες περιοχές, αποτελεί ένδειξη για την ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ (ανώτερες του ανώτατου επιτρεπτού ορίου των 50 µg/L) διά της καταπόσεως και της εμφάνισης καρκίνου και πιο συγκεκριμένα καρκίνου στομάχου και πνεύμονος.

Αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με το τι συμβαίνει όταν η έκθεση αφορά σε μικρές συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ στο πόσιμο νερό (≤ 50 µg/L) και για σύντομες περιόδους έκθεσης. Ο κίνδυνος

εμφάνισης καρκίνου για χαμηλές συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ στο πόσιμο νερό (≤50 µg/L) και σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερεύνησεως λαμβάνοντας υπόψη και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εκτός της ηλικίας, όπως το κάπνισμα, το φύλλο, η επαγγελματική έκθεση ή και η φυλή.

Είναι τέλος, αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η περιοχή JinZhou της επαρχίας LiaoNing της Κίνας προσομοιάζει ιδιαίτερα στην περιοχή Οινόφυτα της Βοιωτίας, στη χώρα μας. Και οι δύο συνδυάζουν τον αγροτικό και βιομηχανικό χαρακτήρα, διατρέχονται από ποταμό και εμφάνισαν σημαντική ρύπανση από Cr⁺⁶ στις πηγές πόσιμου νερού, η οποία επισημάνθηκε από τους κατοίκους. Φυσικά, η ρύπανση που σημειώθηκε στην JinZhou είναι πρωτοφανής με μέγιστη τιμή Cr⁺⁶ τα 20.000 µg/L, ενώ στα Οινόφυτα τα 156 µg/L (α-

νώτατο επιτρεπτό όριο τα 50 µg/L). Και στις δύο περιοχές, η θνησιμότητα εκτιμήθηκε 10–18 χρόνια μετά την έναρξη της έκθεσης με αναδρομική μελέτη θνησιμότητας.^{34,35,43} Μεθοδολογικοί περιορισμοί παρουσιάστηκαν και στις δύο μελέτες όπως η έλλειψη λεπτομερών δεδομένων σχετικά με τις συγκεντρώσεις του Cr⁺⁶ στις πηγές πόσιμου νερού, παρόλ' αυτά, όπως επισημαίνεται και από τον Καθηγητή Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου του Berkeley στην Καλιφόρνια Allan H. Smith, «είναι προτιμότερη η διεξαγωγή μελετών χαμηλότερης ποιότητας, σε πεδίο υψηλών εκθέσεων, από τη διεξαγωγή μελετών πολύ υψηλής ποιότητας, σε πεδίο χαμηλών εκθέσεων». Ως εκ τούτου, όπως και πάλι σημειώνεται από τον Allan H. Smith «το μέλλον της περιβαλλοντικής επιδημιολογίας βρίσκεται στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπου η διεξαγωγή των μελετών είναι συνήθως δύσκολη».⁵⁰



Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Βιβλιογραφία

1. James BR, Petura JC, Vitale RJ et al. Oxidation-reduction chemistry of chromium: Relevance to the regulation and remediation of chromate-contaminated soils. *J Soil Contam* 1997, 6: 569–580
2. Barnhart J. Occurrences, uses and properties of chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997, 26:3–7
3. Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-collected diet. *Am J Clin Nutr* 1985, 41:1177–1183
4. National Academy of Sciences. Chromium. In: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC, National Academy Press, 2001:6
5. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium (update). Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances Disease Registry, US Public Health Service, 2000
6. US Environmental Protection Agency. Toxicological profile update on hexavalent chromium. Integrated Risk Information System (IRIS). Cincinnati, US Environmental Protection Agency, 1998a
7. International Agency for Research on Cancer. *Chromium, nickel and welding*. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risks Hum, 1990:49
8. World Health Organization. *Environmental health criteria 61: chromium*. Geneva, WHO, 1988
9. US Environmental Protection Agency. *Chromium-6 in Drinking Water*. Office of Water: US Environmental Protection Agency, 2010
10. Toxicological update, Chromium and Hexavalent chromium, *J Appl Toxicol* 1993, 13:225–230
11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for chromium* (update). Agency for Toxic Substances Disease Registry, US Public Health Service, Atlanta, GA, 2008
12. National Toxicology Program (NTP). Chromium hexavalent compounds. In: *Report on Carcinogens*. 11th ed. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005
13. World Health Organization. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO, Geneva, 2003
14. World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality*. 3rd ed. vol. 1 Recommendations. WHO, Geneva, 2004
15. US Environmental Protection Agency. *Hazard Summary for Chromium Compounds*, 2000
16. World Health Organization. *Guidelines for Drinking-water Quality*. 4th ed. WHO, Geneva, 2011

17. Cheryl P, Booker SM. Reflections on Hexavalent Chromium. *Environ Health Perspect* 2000, 108:402–407
18. Rowbotham AL, Levy LS, Shuker LK. Chromium in the environment: an evaluation of exposure of the UK general population and possible adverse health effects. *J Toxicol Environ Health B* 2000, 3:145–178
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for chromium*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008
20. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Cadmium*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008
21. Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B* 2003, 6:227–256
22. Tong S, Schirnding YE, Prapamontol T. *Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions*. Bulletin of World Health Organization, 2007:78
23. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for lead*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007
24. Jemal A, Graubard BI, Devesa SS et al. The association of blood lead level and cancer mortality among whites in the United States. *Environ Health Perspect* 2002, 110:325–329
25. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile mercury*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999
26. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile nickel*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005
27. US Environmental Protection Agency. *Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories*, 2011
28. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption, 1998
29. Κοινή Υπουργική Απόφαση Υ2/2600/2001 – ΦΕΚ-892 Β'/11-7-01) (Διορθ. ασφαλ. στο ΦΕΚ 1082 Β'/14-8-01): Ποιότητα του νερού ανθρώπινης κατανάλωσης, σε συμμόρφωση προς την οδηγία 98/83/ΕΚ του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης της 3ης Νοεμβρίου, 1998
30. ΥΠΕΚΑ, Δελτίο τύπου: Κύρια συμπεράσματα της Συνδιάσκεψης για το Εξασθενές Χρώμιο στο Νερό. Αθήνα, 2011
31. US Environmental Protection Agency. *Toxicological Review of Chromium VI*, 2010
32. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Canc* 2010, 46:765–781
33. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Canc* 2010, 127:2893–2917
34. Zhang JD, Li XL. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zh* 1987, 21:262–264
35. Zhang JD, Li XL. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in water. *J Occup Environ Med* 1997, 39:315–319
36. Brandt-Rauf P. Editorial retraction. *J Occup Environ Med* 2006, 48:749
37. Beaumont J, Sedman RM, Reynolds SD et al. Cancer Mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008, 19:12–23
38. Kerger BD, Butler WJ, Paustenbach DJ et al. Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A* 2009, 72:329–344
39. Fryzek JP, Mumma MT, McLaughlin JK et al. Cancer Mortality in Relation to Environmental Chromium Exposure. *J Occup Environ Med* 2001, 43:635–640
40. Armienta-Hernandez MA, Rodriguez-Castillo R. Environmental exposure to chromium compounds in the valley of Leon, Mexico. *Environ Health Perspect* 1995, 103(Suppl 1):47–51
41. Bednar CM, Kies C. Inorganic contaminants in drinking water correlated with disease occurrence in Nebraska. *J Am Water Resour Assoc* 1991, 27:631–635
42. Durant JL, Chen J, Hemond HF et al. Elevated incidence of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: NIEHS Superfund Basic Research Program Searches for Causes. *Environ Health Perspect* 1995, 103(Suppl 6):93–98
43. Linos A, Petralias A, Christophi CA et al. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece – an ecological study. *Environ Health* 2011, 10: 50–57
44. Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: A series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005, 43:225–231
45. Smith AH, Steinmaus CM. Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annu Rev Publ Health* 2009, 30:107–122
46. Sedman RM, Beaumont J, McDonald TA et al. Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C* 2006, 24:155–182
47. Proctor DM, Otani JM, Finley BL et al. Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review. *J Toxicol Environ Health* 2002, 65:701–746
48. Wilcox AJ, Savitz DA, Samet JM. A Tale of two toxicants lessons from Minamata and Liaoning. *Epidemiology* 2008, 19:1–2
49. Flegal R, Last J, McConnell EE et al. *Scientific review of toxicological and human health issues related to the development of a public health goal for chromium (VI)*. Chromate Toxicity Review Committee, 2001
50. Smith A. Hexavalent chromium, yellow water and cancer A convoluted saga. *Epidemiology* 2008, 19:24–26
51. Egilman DS, Corporate corruption of science-the case of chromium (VI). *Int J Occup Environ Health* 2006, 12:169–176
52. Χριστοφορίδου ΕΠ, Kales SN, Χατζησταύρου Κ και συν. Η περιοχή των Οινόφυτων και η ρύπανση των πηγών πόσιμου νερού από βαρέα μέταλλα. *Ιατρική* 2011, 100:281–287
53. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988, 260:652–656

Η εξέλιξη της δαπάνης υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες και προσδιοριστικοί παράγοντες

Ε. Καραμπλή,¹ Αικ. Χατζάκη,² Ν. Πολύζος,³ Κ. Σουλιώτης,⁴ Γ. Κυριόπουλος¹

¹Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, ²Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ³Τμήμα Κοινωνικής Διοίκησης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Κομοτηνή, ⁴Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Κόρινθος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών η δαπάνη υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες σημείωσε αύξηση με ρυθμό υψηλότερο από τον ρυθμό αύξησης του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ). Αν και η αναγκαιότητα συγκράτησης του ρυθμού αύξησης της δαπάνης υγείας αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας, η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη μεταβολή της δαπάνης υγείας και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων είναι απαραίτητη για τη χάραξη πολιτικής υγείας. Οι κυριότεροι παράγοντες όπως προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία περιλαμβάνουν την τεχνολογική αλλαγή, την ασφάλιση, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το επίπεδο υγείας του πληθυσμού, το διαθέσιμο εισόδημα και τις σχετικές τιμές των αγαθών και υπηρεσιών υγείας. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται η συνοπτική παρουσίαση των ευρημάτων αναφορικά με την επίδραση των ανωτέρω παραγόντων στην ιστορική εξέλιξη της δαπάνης υγείας -τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό. Προκύπτει πως η τεχνολογική αλλαγή, η επέκταση της ασφαλιστικής κάλυψης και η αύξηση του εθνικού εισοδήματος ερμηνεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της ιστορικής αύξησης της δαπάνης υγείας.

Λέξεις ευρετηρίου Δαπάνες υγείας, τεχνολογία υγείας, ηλικία, αύξηση πληθυσμού, εισόδημα, ΑΕΠ.

Αλληλογραφία: Ε. Καραμπλή, Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Λεωφ. Αλεξάνδρου 196, 115 21 Αθήνα
e-mail: ekarabli@esdy.edu.gr

Determinants of health expenditure growth in developed countries

E. Karampli,¹ E. Chatzaki,² N. Polyzos,³ K. Souliotis,⁴ J. Kyriopoulos¹

¹Department of Health Economics, National School of Public Health, Athens, ²Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, ³Department of Social Administration, Democritus University of Thrace, Komotini, ⁴Faculty of Social Sciences, University of Peloponnese, Corinth, Greece

ABSTRACT During the last decades, growth in total health expenditure has exceeded the growth in Gross Domestic Product (GDP) in developed countries. Although the need for cost-containment has been a subject of debate, identifying the drivers of health expenditure growth and understanding their interactions is critical in formulating health policy. Technological change, insurance, demographic characteristics and population health status, income and relative medical price inflation have been identified in the literature as determinants of health expenditure growth. The present paper aims to provide an overview of research findings on the impact of these factors and their interaction on the historical growth of health expenditure. There is a consensus that technological change, expansion of insurance coverage and increases in national income explain the greatest part of health expenditure growth.

Key words Health expenditures, health technology, ageing, population growth, income, gross domestic product.

Corresponding author: E. Karampli, Department of Health Economics, National School of Public Health, 196 Alexandras Ave, GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: ekarabli@esdy.edu.gr

1. Εισαγωγή

Στη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών η συνολική δαπάνη υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες παρουσίασε διαχρονική αύξηση. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η εξέλιξη της κατά κεφαλήν δαπάνης υγείας σε χώρες-μέλη του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) από το 1960 έως το 2010. Από τα στοιχεία που παρουσιάζονται στον πίνακα 1 προκύπτει πως η δαπάνη υγείας παρουσιάζει αυξητική τάση σε όλες τις χώρες, ανεξάρτητα από τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά τους. Ο ρυθμός αύξησης της δαπάνης υγείας δε, ήταν υψηλότερος από τον ρυθμό αύξησης του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ) των χωρών αυτών, δηλαδή του ρυθμού ανάπτυξης της οικονομίας.¹

Εν μέσω της τρέχουσας οικονομικής κρίσης, η δαπάνη υγείας αυξάνεται με μικρότερους ρυθμούς σε σχέση με το παρελθόν σε ορισμένες χώρες όπως οι ΗΠΑ² ενώ στην Ευρώπη, για πρώτη φορά μετά το 1975, η δαπάνη υγείας παρουσίασε μείωση.³ Είναι χαρακτηριστικό πως ο ρυθμός μεταβολής της (αποπληθωρισμένης) δαπάνης υγείας στις ευρωπαϊκές χώρες ήταν -0,6% το 2010, σε σύγκριση με 4,6% κατά μέσον όρο το διάστημα 2000-2009. Συνεπεία αυτού, η δαπάνη υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) έχει διαμορφωθεί σε 9,0% κατά μέσον όρο από 9,2% το 2009.³

Η εξέλιξη αυτή αποδίδεται τόσο σε μέτρα συγκράτησης του κόστους και βελτίωσης της αποδοτικότητας που έχουν υιοθετηθεί, όσο και στις εξελίξεις στο οικονομικό περιβάλλον.^{2,3} Ωστόσο, η δυνατότητα διατήρησης χαμηλού ρυθμού αύ-

ξησης της δαπάνης υγείας μακροχρόνια αποτελεί ερώτημα, καθώς, στο παρελθόν την επαναφορά σε φάση ανάπτυξης της οικονομίας ακολούθησε αύξηση της δαπάνης υγείας με υψηλότερους ρυθμούς από ό,τι στο παρελθόν.⁴ Ο υψηλότερος σε σχέση με την ανάπτυξη της οικονομίας ρυθμός αύξησης της δαπάνης υγείας έχει θεωρηθεί πως μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα των δημοσίων οικονομικών, καθώς υψηλό ποσοστό της δαπάνης υγείας καλύπτεται από το κράτος.⁵ Ενδεικτικά, ποσοστό 75% κατά μέσον όρο της δαπάνης υγείας στις χώρες της ΕΕ αντιστοιχεί στη δημόσια δαπάνη υγείας.³ Ωστόσο, ο διάλογος αναφορικά με την αναγκαιότητα συγκράτησης ή μη της δαπάνης υγείας είναι σε εξέλιξη, καθώς έχει διατυπωθεί και η άποψη πως η αύξηση της δαπάνης υγείας, υπό την προϋπόθεση της αποδοτικής χρήσης των πόρων, ενισχύει την οικονομική ανάπτυξη.^{6,7}

Ανεξάρτητα από την οπτική που μπορεί να υιοθετηθεί, για τη χάραξη πολιτικής υγείας είναι απαραίτητη η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την εξέλιξη (αύξηση ή μείωση) της δαπάνης υγείας, των μηχανισμών μέσω των οποίων ασκείται αυτή η επίδραση και των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των προσδιοριστικών παραγόντων. Οι κυριότεροι παράγοντες όπως προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία η οποία παρουσιάζεται στη συνέχεια, περιλαμβάνουν την επίδραση της τεχνολογικής αλλαγής, της επέκτασης της ασφαλιστικής κάλυψης, των δημογραφικών μεταβολών (αύξηση του πληθυσμού, δημογραφική γήρανση), του διαθέσιμου εισοδήματος και του επιπέδου υγείας του πληθυσμού, καθώς επίσης των μεταβολών στις σχετικές τιμές των αγαθών και υπηρεσιών υγείας. Σε μελέτες που αναφέρονται στις ΗΠΑ, στους προσδιοριστικούς παράγοντες κατατάσσεται και η προκλητή ζήτηση, το αυξανόμενο διοικητικό κόστος του συστήματος υγείας και η αμυντική ιατρική, ωστόσο, η επίδρασή τους εκτιμάται πως είναι μικρή συγκριτικά με την επίδραση των υπολοίπων παραγόντων.^{8,9}

Η επίδραση της τεχνολογικής αλλαγής στην αύξηση της δαπάνης υγείας και οι επιπτώσεις για την πολιτική υγείας, έχουν συζητηθεί εκτενώς αλλού.¹⁰ Συνοπτικά, η τεχνολογική αλλαγή ή

Πίνακας 1. Κατά κεφαλή δαπάνη υγείας σε σταθερές τιμές 2005, επιλεγμένες χώρες, 1960-2010

	ΗΠΑ (US \$)	Αυστραλία (AUS \$)	Φινλανδία (€)	Ισπανία (€)	Ελλάδα (€)	Ιαπωνία (JPY)
1960	793,6	699,9	309,4	-	-	
1970	1461,7	1266,3*	691,3	319,5	-	74.570,7
1980	2307,6	1813,0	1098,5	623,2	773,5 [‡]	146.409,8
1990	3944,3	2336,8	1749,9	987,9	824,4	199.507,4
2000	5399,9	3540,5	1928,3	1387,7	1153,5	285.568,2
2010	7417,9	4629,1 [†]	2743,1	1976,6	1772,7	360.300,9 [†]

*:1971, †:2009, ‡:2009, Πηγή: OECD Stat 2013

η εξέλιξη της διαθέσιμης τεχνολογίας στον χώρο της υγείας αποτελεί έναν από τους κυριότερους, αν όχι τον σημαντικότερο, ερμηνευτικό παράγοντα της αύξησης της δαπάνης υγείας διαχρονικά και σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες. Οι Smith et al⁹ αναφερόμενοι στην αύξηση της δαπάνης υγείας στις ΗΠΑ το διάστημα 1960–2007, αποδίδουν στη νέα ιατρική τεχνολογία ποσοστό 27–48% της αύξησης αυτής. Στο πλαίσιο της ανωτέρω θεώρησης, ο ορισμός της τεχνολογίας υγείας είναι διευρυμένος ώστε να περιλαμβάνει όχι μόνο φάρμακα και ιατρικές συσκευές ή μηχανήματα αλλά και συστήματα οργάνωσης της φροντίδας υγείας, σύμφωνα και με τον ορισμό του Διεθνούς Δικτύου για την Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (International Network for Health Technology Assessment, INAHTA).¹¹ Επομένως, η τεχνολογική αλλαγή στον χώρο της υγείας μπορεί να θεωρηθεί ότι περιλαμβάνει τις (όποιες) αλλαγές τόσο στην κλινική πρακτική όσο και γενικότερα τον τρόπο με τον οποίο παρέχεται η φροντίδα υγείας.

Στο κείμενο που ακολουθεί συζητείται η επίδραση της ασφάλισης, του εισοδήματος, των δημογραφικών μεταβολών και των τιμών στην εξέλιξη της δαπάνης υγείας συνολικά, καθώς και η αλληλεπίδρασή τους με την τεχνολογία υγείας.

2. Ο ρόλος της ασφάλισης

Το πείραμα Rand¹² (Rand Health Insurance Experiment, RHIE) στις ΗΠΑ, στο οποίο συμμετείχαν 7791 άτομα, ήταν η πηγή για τις πρώτες εκτιμήσεις αναφορικά με τη συμβολή της ασφάλισης στην αύξηση της δαπάνης υγείας. Στο πλαίσιο του πειράματος, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν μεταξύ διαφορετικών ασφαλιστικών προγραμμάτων, τα οποία διέφεραν ως προς τα ποσοστά συμμετοχής των ασθενών και το ανώτατο όριο ιδιωτικής δαπάνης, δηλαδή ως προς την ασφαλιστική κάλυψη. Τα αποτελέσματα του πειράματος¹² επιβεβαίωσαν πως όταν υπάρχει ασφαλιστική κάλυψη, τα άτομα καταναλώνουν περισσότερες υπηρεσίες υγείας από ό,τι αν κατέβαλαν εξ ολοκλήρου το κόστος των υπηρεσιών αυτών. Στη βάση αυτών των συμπερασμάτων, οι αρχικές εκτιμήσεις^{13–14} απέδωσαν ποσοστό 10–13% της αύξησης της δαπάνης υγείας στις

ΗΠΑ το διάστημα 1950–1980 στην επίδραση της ασφάλισης.

Οι πρώτες αυτές εκτιμήσεις αναθεωρήθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της εμπειρικής έρευνας στο διάστημα που ακολούθησε, η οποία ανέδειξε τη σημασία του επιπέδου της ανάλυσης που υιοθετείται (μακρο-επίπεδο ή μικρο-επίπεδο). Οι Peden & Freeland¹⁵ και Finkelstein,¹⁶ χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα για τις ΗΠΑ και υιοθετώντας διαφορετική μεθοδολογία, καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η επέκταση της ασφαλιστικής κάλυψης το διάστημα 1950–1990 στις ΗΠΑ είχε σημαντική επίδραση στην αύξηση της δαπάνης. Οι Peden & Freeland¹⁵ αποδίδουν σχεδόν το ήμισυ της κατά 373% αύξησης της δαπάνης υγείας σε παράγοντες που σχετίζονται με την ασφάλιση, κυρίως δε, στο ποσοστό της ασφαλιστικής κάλυψης. Στην εξέλιξη του εισοδήματος αποδίδουν ποσοστό 17,6% της αύξησης της δαπάνης υγείας, ενώ στις δημογραφικές μεταβολές ποσοστό 7%. Αντίστοιχα, η Finkelstein¹⁶ καταλήγει στο συμπέρασμα πως η επέκταση της ασφαλιστικής κάλυψης ερμηνεύει ποσοστό 50% της αύξησης της δαπάνης για νοσοκομειακή περίθαλψη στις ΗΠΑ το διάστημα 1950–1990. Η Finkelstein εντοπίζει δύο μηχανισμούς επίδρασης της ασφάλισης: (α) η ασφαλιστική μεταρρύθμιση αφενός επηρέασε τη ζήτηση για φροντίδα υγείας από την πλευρά των καταναλωτών, αφετέρου, δημιούργησε κίνητρα από την πλευρά της προσφοράς είτε προς την κατεύθυνση της ίδρυσης καινούργιων νοσοκομείων, είτε επένδυσης σε υψηλού κόστους τεχνολογία (όπως οι καρδιολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας) και (β) οι αλλαγές στην ασφαλιστική κάλυψη μιας ομάδας ασθενών επηρέασαν την κλινική διαχείριση όχι μόνο αυτής της ομάδας αλλά του συνόλου των ασθενών.

3. Ο ρόλος της αύξησης του εισοδήματος

Όπως και στην περίπτωση της ασφάλισης, οι πρώτες προσπάθειες εκτίμησης της επίδρασης του εισοδήματος στη δαπάνη υγείας, βασίστηκαν στα αποτελέσματα του πειράματος RAND. Σύμφωνα με αυτές, η αύξηση του (πραγματικού) οικογενειακού εισοδήματος που σημειώθηκε πριν

τη δεκαετία του 1980 μπορούσε να ερμηνεύσει μικρό ποσοστό (5–23%) της αύξησης της (πραγματικής) δαπάνης υγείας, θεωρώντας σταθερό το επίπεδο της διαθέσιμης τεχνολογίας υγείας.^{13–14} Η διαθεσιμότητα δεδομένων σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια, σε βάθος χρόνου και για μεγάλο αριθμό χωρών και η εφαρμογή νέων στατιστικών μεθόδων κατέστησαν δυνατή την πραγματοποίηση αναλύσεων σε μακρο-επίπεδο. Στις αναλύσεις αυτές, διερευνάται η επίδραση της μεταβολής του (πραγματικού) εθνικού εισοδήματος (συνήθως προσεγγίζεται μέσω του κατά κεφαλήν ΑΕΠ) στη συνολική (πραγματική) δαπάνη υγείας.

Αν και οι μεθοδολογικές προσεγγίσεις ποικίλουν,^{17–21} έχει καταστεί κοινά αποδεκτό πως η επίδραση του εισοδήματος στη δαπάνη υγείας εμφανίζεται να είναι ισχυρότερη όταν η ανάλυση αφορά στο μακρο-επίπεδο (συνολική ή κατά κεφαλήν δαπάνη υγείας και ΑΕΠ) σε σχέση με την ανάλυση σε μικρο-επίπεδο (δαπάνη υγείας και εισόδημα νοικοκυριού). Καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της δαπάνης υγείας διεθνώς καλύπτεται από το κράτος, φαίνεται πως η αύξηση των πόρων που διατίθενται για παροχή φροντίδας υγείας λόγω της αύξησης του ΑΕΠ επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη της συνολικής δαπάνης υγείας.^{9,22} Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες από τις ΗΠΑ και την Αυστραλία^{9,23} αποδίδουν ποσοστό της τάξεως του 29–43% της ιστορικής αύξησης της δαπάνης υγείας στην αύξηση του εθνικού εισοδήματος. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν μελέτες που αφορούν στις χώρες του ΟΟΣΑ,²⁴ αλλά και χώρες με μεσαίο και χαμηλό εισόδημα.²⁵

4. Δημογραφικές μεταβολές και ανάγκες υγείας του πληθυσμού

Στο πλαίσιο του δημοσίου διαλόγου, η δημογραφική γήρανση αντιμετωπίζεται ως η κυριότερη αιτία αύξησης της δαπάνης υγείας μελλοντικά. Αυτό οφείλεται κυρίως στη διαπίστωση πως, σε δεδομένη χρονική στιγμή, τα άτομα που ανήκουν στις ηλικιακές ομάδες άνω των 65 ετών έχουν περισσότερες ανάγκες υγείας και πολλαπλάσια κατά κεφαλή δαπάνη υγείας από τις νεότερες ηλικιακές ομάδες, ενώ έντονη διαφοροποίηση

παρατηρείται ακόμη και μεταξύ των ατόμων της τρίτης ηλικίας.^{22,26–28}

Αν και όσον αφορά στις δαπάνες κοινωνικής προστασίας (όπως οι συντάξεις) η επίδραση της γήρανσης του πληθυσμού αναμένεται να είναι σημαντική,²⁹ οι ερευνητές μέχρι στιγμής καταλήγουν στο συμπέρασμα πως, σε μακρο-επίπεδο, η δημογραφική μεταβολή *per se* δεν επηρέασε σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη της δαπάνης υγείας τις προηγούμενες δεκαετίες.^{30–32} Οι προβλέψεις αναφορικά με την εξέλιξη της δαπάνης υγείας στο μέλλον παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις, καθώς ορισμένοι ερευνητές εκτιμούν πως η τάση αυτή θα συνεχιστεί μελλοντικά,^{22,30} ενώ άλλοι θεωρούν πως το πέρασμα της γενιάς των “baby-boomers” στην τρίτη ηλικία θα ενισχύσει την επίδραση της δημογραφικής γήρανσης στη δημόσια δαπάνη υγείας και κυρίως στη δαπάνη για μακροχρόνια φροντίδα υγείας (long-term care).^{33–37}

Οι μελέτες που επιχειρούν να ερμηνεύσουν την επίδραση της μεταβολής της ηλικιακής κατανομής του πληθυσμού στη δαπάνη υγείας, διακρίνουν μεταξύ δύο μεταβλητών: (α) του αριθμού των ατόμων σε κάθε ηλικιακή κατηγορία και (β) της ειδικής κατά ηλικία δαπάνης υγείας, η οποία υπολογίζεται σε ένα έτος-βάση, κατανέμοντας τη δαπάνη ή την κατανάλωση φροντίδας υγείας μεταξύ κοορτών που ανήκουν σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Σε ορισμένες μελέτες η ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας θεωρείται αμετάβλητη, και επομένως εξετάζεται μόνο η επίδραση της γήρανσης του πληθυσμού (εκφραζόμενη συνήθως ως το ποσοστό του πληθυσμού άνω των 65 ετών). Με αυτή τη μεθοδολογική προσέγγιση, η επίδρασή της γήρανσης του πληθυσμού ερμηνεύει ποσοστό 2–13% της συνολικής μεταβολής της δαπάνης υγείας κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης^{14,23,38} ή ποσοστό μικρότερο του 1% της ετήσιας μεταβολής της δαπάνης.^{39,40}

Ωστόσο, η ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας έχει βρεθεί πως μεταβάλλεται διαχρονικά,^{30,33,41} ενώ ο ρυθμός μεταβολής της διαφοροποιείται μεταξύ των ηλικιακών ομάδων του πληθυσμού. Οι Cutler & Meara⁴² εντοπίζουν μεγαλύτερη αύξηση στην ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας των ατόμων <1 έτους και >65 ετών στις ΗΠΑ για το διάστημα 1950–1980, ενώ σε πρόσφατη ανάλυση

ση στο Ηνωμένο Βασίλειο για το διάστημα 1980–1999 η αύξηση της ειδικής κατά ηλικία δαπάνης υγείας ήταν μεγαλύτερη στις ηλικίες 5–64 ετών.⁴³ Στις μελέτες όπου στη δημογραφική αλλαγή συνηγορείται η εξέλιξη και των δύο μεταβλητών, το ποσοστό της ιστορικής εξέλιξης της δαπάνης υγείας που αποδίδεται στην επίδραση της δημογραφικής αλλαγής είναι υψηλότερο (13–21%).^{39,44}

Στη βάση των ευρημάτων αυτών, το ενδιαφέρον μετατοπίζεται στη διερεύνηση των παραγόντων που διαμορφώνουν την ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας. Πρώτος ο Zweifel⁴⁵ και στη συνέχεια και άλλοι ερευνητές,^{46–48} υποστήριξαν πως η υψηλότερη ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας στις μεγαλύτερες σε ηλικία ομάδες του πληθυσμού «υπαινίσσεται» τη σχέση μεταξύ εγγύτητας στο θάνατο και δαπάνης υγείας. Αυτό γιατί η υψηλότερη δαπάνη που εμφανίζουν οι μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες οφείλεται στο πολύ υψηλό κόστος της φροντίδας υγείας που παρέχεται στους ασθενείς αυτούς πριν αποβιώσουν (τελευταίοι 6–12 μήνες). Οι ειδικές κατά ηλικία πιθανότητες θανάτου (age-specific risk of dying) αυξάνονται με την ηλικία, επηρεάζοντας αυξητικά την ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται και από πρόσφατη μελέτη που ανέλυσε συγκεντρωτικά δεδομένα από τις χώρες-μέλη του ΟΟΣΑ⁴⁹ και σύμφωνα με την οποία, η εγγύτητα στον θάνατο αποτελεί ισχυρότερο ερμηνευτικό παράγοντα της αύξησης της δαπάνης υγείας σε σχέση με τη δημογραφική γήρανση. Ωστόσο, φαίνεται πως η ηλικία εξακολουθεί να ασκεί επίδραση στη δαπάνη υγείας –αν και σε μικρότερο βαθμό από ό,τι η εγγύτητα στον θάνατο– ενώ η επίδραση των δύο παραγόντων διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος της δαπάνης υγείας που εξετάζεται (νοσοκομειακή, δαπάνη για μακροχρόνια φροντίδα κ.λπ.).^{50–52}

Μία άλλη ερμηνεία που έχει προταθεί για τη σχέση μεταξύ ηλικίας και δαπάνης υγείας είναι η θεώρηση πως αιτία της αύξησης της ειδικής κατά ηλικία δαπάνης υγείας είναι η νοσηρότητα: κάθε επιπρόσθετο νόσημα αυξάνει σημαντικά την ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας.⁵³ Οι Roehrig & Rousseau,⁵⁴ χρησιμοποιώντας δεδομένα σε μικρο-επίπεδο, διερεύνησαν την επίδραση της νοσηρότητας του πληθυσμού στη δαπάνη υγείας

στις ΗΠΑ το διάστημα 1996–2006. Από την έρευνά τους προκύπτει, πως, η αύξηση του αριθμού των ασθενών που έλαβαν οποιασδήποτε μορφής φροντίδα υγείας (treated prevalence) για τα υπό εξέταση νοσήματα είχε μικρότερη επίδραση σε σχέση με την επίδραση της αύξησης του κόστους θεραπείας/ασθενή. Η τελευταία σχετίζεται με τις αλλαγές στην κλινική πρακτική η οποία οφείλεται σε αλλαγές στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και της πρωτογενούς πρόληψης είτε σε αλλαγές στο μίγμα των παρεχόμενων υπηρεσιών.

Σύμφωνα με τον Fuchs,³³ η ειδική κατά ηλικία δαπάνη επηρεάζεται από τη διαθέσιμη τεχνολογία υγείας. Τα μέσα που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας για την αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων ατόμων διαφέρουν σημαντικά και σε αυτό σημαντικό ρόλο έχει διαδραματίσει η ανάπτυξη και ιδιαίτερα η διάχυση της νέας ιατρικής τεχνολογίας. Είναι χαρακτηριστικό πως στο διάστημα 1987–1995 η εφαρμογή επεμβατικών τεχνικών όπως η αγγειοπλαστική, η αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και ο καρδιακός καθετηριασμός σε άτομα άνω των 65 ετών στις ΗΠΑ σημείωσε αύξηση μεταξύ 4–29%, ενώ το ποσοστό της αύξησης ήταν υψηλότερο στις ηλικιακές ομάδες άνω των 80 ετών.³³

Συνάγεται, επομένως, πως η δημογραφική γήρανση και η αύξηση των χρόνιων νοσημάτων αυτές καθ' αυτές ασκούν μεν αυξητική επίδραση στη δαπάνη υγείας, ωστόσο, η επίδραση που ασκούν με έμμεσο τρόπο (μέσω της αλληλεπίδρασής με την τεχνολογική αλλαγή) στη δαπάνη υγείας είναι ισχυρότερη.

5. Αύξηση των σχετικών τιμών στον τομέα της υγείας

Ένας άλλος παράγοντας που έχει θεωρηθεί προσδιοριστικός της αύξησης της δαπάνης υγείας και ειδικότερα με ρυθμούς υψηλότερους του ΑΕΠ, είναι η εξέλιξη των σχετικών τιμών στον υγειονομικό τομέα. Οι επιμέρους ομάδες του Δείκτη Τιμών Καταναλωτή (ΔΤΚ) (όπως για παράδειγμα ο Δείκτης Τιμών Υγείας ή ο Δείκτης Τιμών Φαρμάκου στην Ελλάδα), είναι τα μεγέθη μέσω των οποίων επιχειρείται η αποτύπωση της εξελί-

ξης των τιμών στον υγειονομικό τομέα. Στις ΗΠΑ, στις οποίες αναφέρονται οι περισσότερες μελέτες, η αύξηση του Δείκτη Τιμών για φροντίδα υγείας ήταν διαχρονικά υψηλότερη από την αύξηση του γενικού ΔΤΚ. Ενδεικτικά, το διάστημα 1980–1990 η αύξηση του γενικού επιπέδου τιμών (πληθωρισμού) ήταν 4,7% ενώ οι τιμές στον υγειονομικό τομέα αυξήθηκαν κατά 8,1%.¹⁴ Ο Baumol,^{55,56} απέδωσε το φαινόμενο αυτό στο γεγονός πως οι τιμές των προϊόντων σε τομείς της οικονομίας οι οποίοι είναι έντασης εργασίας (εκπαίδευση, φροντίδα υγείας), αυξάνονται με υψηλότερο ρυθμό από τις τιμές των προϊόντων σε άλλους τομείς της οικονομίας (π.χ. βιομηχανία). Αυτό συμβαίνει καθώς, διαχρονικά, η παραγωγικότητα της εργασίας στους τομείς έντασης εργασίας αυξάνεται με μικρότερο ρυθμό, αλλά οι μισθοί αυξάνονται κατ' αναλογία προς τους μισθούς στην οικονομία συνολικά. Η τάση αύξησης των σχετικών τιμών λοιπόν, στον βαθμό που η ζήτηση είναι ανελαστική (όπως συμβαίνει με τη φροντίδα υγείας), οδηγεί σε αύξηση της δαπάνης στους τομείς αυτούς. Στη βιβλιογραφία αυτό είναι γνωστό ως «υπόθεση ή φαινόμενο Baumol» (Baumol effect or “cost-disease”). Οι Harwig,⁵⁷ Pomp & Vujic⁵⁸ και Baumol et al.⁵⁹ βρίσκουν ενδείξεις για την ύπαρξη του «φαινομένου Baumol» στον τομέα υγείας στις χώρες του ΟΟΣΑ. Σύμφωνα με άλλους ερευνητές,^{9,38} η επίδραση της αύξησης των σχετικών τιμών στις ΗΠΑ δεν είναι τόσο σημαντική όσο άλλοι παράγοντες και εκτιμάται ότι ερμηνεύει ποσοστό 5–22% της αύξησης της δαπάνης υγείας (ανάλογα με τις παραδοχές που υιοθετούνται), ενώ ο Newhouse⁷³ απέδωσε μηδενικό ποσοστό της αύξησης της δαπάνης υγείας στον παράγοντα αυτόν στις αρχικές του εκτιμήσεις, θεωρώντας πως οι περιορισμοί στη μεθοδολογία υπολογισμού του δείκτη τιμών και της παραγωγικότητας των υπηρεσιών υγείας καθιστούν αδύνατη την εμπειρική διερεύνηση της υπόθεσης για την ύπαρξη του «φαινομένου Baumol».

Είναι γεγονός πως τα μεθοδολογικά προβλήματα του δείκτη τιμών για φροντίδα υγείας, είχαν ήδη από τη δεκαετία του 1970 αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Συνοπτικά, οι υπάρχοντες δείκτες θεωρείται πως δεν ενσωματώνουν μεταβολές στην ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας υγείας (όπως μεταβολές στην ποιότητα ζωής,

την επιβίωση, την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών) οι οποίες προέρχονται από την αλλαγή στην κλινική πρακτική και συνδέονται και με την εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας. Επιπλέον, θεωρείται πως δεν αντικατοπτρίζουν τις τιμές οι οποίες πράγματι καταβάλλονται (οι οποίες μπορεί να είναι χαμηλότερες των ονομαστικών λόγω εκπτώσεων, επιστροφών κ.λπ.), ενώ ως σημαντικός περιορισμός έχει αναφερθεί και ο ίδιος ο τρόπος υπολογισμού των δεικτών για διαφορετικά προϊόντα και υπηρεσίες (φάρμακα, νοσηλεία).^{13,14,60–63}

Συνεπώς, η έλλειψη δεικτών που ενσωματώνουν τις μεταβολές στην ποιότητα, καθιστά δυσχερή τη με ακρίβεια αποτίμηση της επίδρασης της εξέλιξης των σχετικών τιμών. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στις μελέτες όπου διερευνάται η επίδραση πολλών παραγόντων ταυτόχρονα, όπου η υπερ- ή υπο-εκτίμηση της επίδρασης των σχετικών τιμών επηρεάζει το μέγεθος της μεταβολής της δαπάνης υγείας που αποδίδεται στην τεχνολογική αλλαγή.³⁸

6. Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω προκύπτει πως η σχέση μεταξύ του δημογραφικού προφίλ του πληθυσμού, των αναγκών υγείας του και της εξέλιξης της δαπάνης υγείας δεν είναι απλό να προσδιοριστεί. Ο υψηλός βαθμός αβεβαιότητας αναφορικά με το πώς θα εξελιχθούν στο μέλλον οι προσδιοριστικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που σχετίζονται με δημογραφικές αλλαγές, καθιστά δυσχερείς τις προβλέψεις σχετικά με τη μελλοντική εξέλιξη της δαπάνης υγείας.

Εστιάζοντας στους δημογραφικούς παράγοντες, επίδραση στην εξέλιξη της δαπάνης υγείας αναμένεται να ασκήσουν: (α) ο αριθμός των ατόμων άνω των 65 ετών, (β) το ποσοστό αυτών στο σύνολο του πληθυσμού (σύνθεση του πληθυσμού) και (γ) η ειδική κατά ηλικία δαπάνη για φροντίδα υγείας. Όπως προέκυψε από την προηγούμενη συζήτηση ως πιο σημαντικός παράγοντας αναδεικνύεται η ειδική κατά ηλικία δαπάνη υγείας και πώς αυτή αναμένεται να εξελιχθεί στο μέλλον. Η τεχνολογική αλλαγή φαίνεται

πως θα επηρεάσει σημαντικά την εξέλιξη της ειδικής κατά ηλικία δαπάνης υγείας, και επομένως, η γήρανση του πληθυσμού μέσω της αλληλεπίδρασής της με την τεχνολογία υγείας θα συμβάλλει και έμμεσα στην αύξηση των δαπανών λόγω:^{30,35,41} (α) της «στόχευσης» της τεχνολογικής αλλαγής στον χώρο της υγείας κυρίως προς τους καταναλωτές μεγαλύτερης ηλικίας όπου το φορτίο της ασθένειας είναι μεγαλύτερο, (β) της δυνατότητας πραγματοποίησης με μεγαλύτερη ασφάλεια επεμβάσεων σε ασθενείς μεγαλύτερων ηλικιών, (γ) των κοινωνικών προσδοκιών για παροχή υψηλής τεχνολογίας φροντίδας υγείας στους ηλικιωμένους ασθενείς και (δ) της αύξησης του κόστους ανά μονάδα προϊόντος σε τομείς έντασης εργασίας όπως αυτός της υγείας, λόγω της μείωσης του μεγέθους του εργατικού δυναμικού. Συνεπώς, οι εκτιμήσεις αναφορικά με την επίδραση της δημογραφικής μεταβολής στη δαπάνη υγείας στο μέλλον, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις παραδοχές των προβλεπτικών υποδειγμάτων αναφορικά με την εξέλιξη της ειδικής κατά ηλικία δαπάνης υγείας και της σύνθεσης του πληθυσμού.

Από την άλλη πλευρά, η επίδραση του εθνικού εισοδήματος και της επέκτασης της ασφαλιστικής κάλυψης του πληθυσμού ασκούν ισχυρότερη επίδραση από αυτή που στο παρελθόν τους είχε αποδοθεί, ενώ η μεταξύ τους αλληλεπίδραση δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Η συρρίκνωση του ΑΕΠ λόγω της οικονομικής ύφεσης, η μείωση της κρατικής χρηματοδότησης, ο περιορισμός των υπηρεσιών που καλύπτονται από την κοινωνική ασφάλιση και οι μεταρρυθμίσεις που έχουν υιοθετηθεί σε πολλές χώρες προς την κατεύθυνση της βελτίωσης της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης και αποδοτικότητας του συστήματος υγείας αναμφίβολα θα επηρεάσουν την εξέλιξη της δαπάνης υγείας συνολικά και της δαπάνης για διάφορες μορφές περίθαλψης. Σε κάθε περίπτωση, η πληρέστερη κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την εξέλιξη αυτή στο πλαίσιο του εκάστοτε συστήματος υγείας, μπορεί να συμβάλει στην υιοθέτηση στοχευμένων πολιτικών και τη χάραξη πολιτικής βασισμένης σε τεκμήρια, ανεξάρτητα από το αν η στόχευση αφορά στη συγκράτηση της δαπάνης ή στην αποδοτική χρήση των πόρων που διατίθενται στο σύστημα υγείας.

Βιβλιογραφία

1. OECD. *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*. Paris, OECD Publishing, 2008
2. Ryu AJ, Gibson TB, McKellar MR, Chernew ME. The slowdown in health care spending in 2009–11 reflected factors other than the weak economy and thus may persist. *Hlth Aff (Millwood)* 2013, 32:835–840
3. OECD. *Health at a Glance: Europe 2012*. Paris, OECD Publishing 2012
4. Iglehart JK. Are “Unsustainable Trends” Finally Coming To A Stop? *Hlth Aff (Millwood)* 2013, 32:830
5. Congress of the United States, Congressional Budget Office. *The long-term outlook for health spending* (Internet). Washington (DC): Congressional Budget Office (US) 2007 Nov (πρόσβαση 27 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/87xx/doc8758/11-13-lt-health.pdf>
6. Figueras J, McKee M (eds) *Health systems, health, wealth and societal well-being: Assessing the case for investing in health systems*. 1 ed Berkshire: Open University Press, 2011
7. Suhrcke M, McKee M, Sauto Arce R et al. The contribution of health to the economy in the European Union (Internet). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2005 (πρόσβαση 27 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/health_economy_en.pdf
8. Zuckerman S, McFeeters J. Recent growth in health expenditures (Internet). New York, The Commonwealth Fund, 2006 (πρόσβαση 21 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.commonwealthfund.org/media/Files/Publications/Fund%20Report/2006/Mar/Recent%20Growth%20in%20Health%20Expenditures/Zuckerman_recentgrowth_914%20pdf.pdf
9. Smith S, Newhouse JP, Freeland MS. Income, insurance, and technology: why does health spending outpace economic growth? *Hlth Aff (Millwood)* 2009, 28:1276–84
10. Καραμπλή Ε, Χατζάκη Α, Πολύζος Ν et al. *Η επίδραση της τεχνολογικής αλλαγής στη διαχρονική εξέλιξη της δαπάνης υγείας*. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής (Υπό δημοσίευση)
11. INAHTA: Global Networking for Effective Healthcare. (Internet). Cologne: INAHTA Secretariat; (ανανέωση 28 Σεπτεμβρίου 2013). INAHTA Health Technology Assessment (HTA) Glossary 2006 (πρόσβαση 1 Νοεμβρίου 2012); Διαθέσιμο από: <http://www.inahta.net/Glossary/>
12. Manning WG, Newhouse JP, Duan N et al. Insurance and the demand for medical care: evidence from a randomized experiment (Internet). Santa Monica (CA): RAND Corporation 1988 (πρόσβαση 28 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: <http://www.rand.org/pubs/reports/R3476>
13. Newhouse JP. Medical care costs: how much welfare loss? *J Econ Perspect* 1992 6:3–21
14. Newhouse JP. An iconoclastic view of health cost containment. *Health Aff (Millwood)* 1993, 12(Suppl 1):152–171
15. Peden EA, Freeland MS. A historical analysis of medical spending growth, 1960–1993. *Health Aff (Millwood)* 1995, 14:235–247

16. Finkelstein A. The Aggregate effects of health insurance: evidence from the introduction of Medicare. *Q J Econ* 2007, 122:1–37
17. Parkin D, McGuire A, Yule B. Aggregate health care expenditures and national income. Is health care a luxury good? *J Hlth Econ* 1987, 6:109–127
18. Blomqvist EG, Carter RAL. Is health care really a luxury? *J Hlth Econ* 1997, 16:207–229
19. Getzen TE. Health care is an individual necessity and a national luxury: applying multilevel decision models to the analysis of health care expenditures. *J Hlth Econ* 2000, 19:259–270
20. Okunade AA, Suraratdecha C. Health care expenditure inertia in the OECD countries: a heterogeneous analysis. *Hlth Care Manag Sci* 2000, 3:31–42
21. Moscone F, Tosetti E. Health expenditure and income in the United States. *Hlth Econ* 2010, 19:1385–1403
22. Richardson J, Robertson I. Ageing and the cost of health services (Internet). Melbourne (AU): Centre for Health Program Evaluation, Monash University. May 1999 (πρόσβαση 20 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: <http://www.buseco.monash.edu.au/centres/che/pubs/wp90.pdf>
23. Productivity Commission. Impacts of advances in medical technology in Australia (Internet). Melbourne (AU): Productivity Commission. 2005 (πρόσβαση 10 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.pc.gov.au/_data/assets/pdf_file/0003/17193/medicaltechnology.pdf
24. OECD. Projecting OECD health and long-term care expenditures. Paris, OECD Publishing 2006
25. Xu K, Saksena P, Holly A. The determinants of health expenditure. A country-level panel data analysis (Internet). Washington (DC): World Health Organisation, Results for Development Institute (R4D). 2011 (πρόσβαση 28 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.who.int/health_financing/documents/report_en_11_deter-he.pdf
26. Fuchs VR. “Though Much is Taken” Reflections on aging, health, and medical care [Internet]. NBER Working Paper No 1269. Cambridge (MA): National Bureau of Economic Research. 1984 (πρόσβαση 28 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: <http://www.nber.org/papers/w1269>
27. Meerding WJ, Bonneux L, Polder JJ et al. Demographic and epidemiological determinants of health-care costs in Netherlands: cost of illness study. *BMJ* 1998, 317:111–115
28. Alemayehu B, Warner KE. The lifetime distribution of health care costs. *Hlth Serv Res* 2004, 39:627–642
29. Westerhout E, Pellikaan F. Can we afford to live longer in better health? CPB Document 85. The Hague: CPB Netherlands Bureau for Economic Policy Analysis 2005 (πρόσβαση 30 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: <http://www.cpb.nl/en/publication/can-we-afford-live-longer-better-health>
30. Evans RG, McGrail KM, Morgan SG et al. APOCALYPSE NO: Population aging and the future of health care systems. *Can J Aging* 2001, 20(Suppl S1):160–191
31. Reinhardt UE. Does The Aging Of The population really drive the demand for health care? *Hlth Aff (Millwood)* 2003, 22:27–39
32. Busse R, van Ginneken E, Normand C. Re-examining the cost pressures on health systems. In: Figueras J (ed) *Health Systems, Health, Wealth and Societal Well-being*. Assessing the case for investing in health systems. Berkshire (UK), Open University Press 2012, 37–60
33. Fuchs VR. Health care for the elderly: how much? Who will pay for it? *Hlth Aff (Millwood)* 1999, 18:11–21
34. Di Matteo L. The macro determinants of health expenditure in the United States and Canada: assessing the impact of income, age distribution and time. *Hlth Policy* 2005, 71:23–42
35. Productivity Commission. Economic Implications of an ageing Australia (Internet). Canberra (AU): Productivity Commission, 2005 (πρόσβαση 10 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.pc.gov.au/_data/assets/pdf_file/0020/69401/ageing.pdf
36. Oliveira Martins J, de la Maisonneuve C. The drivers of public expenditure on health and long-term care (Internet). OECD Economic Studies, Vol. 2006/2. Paris: OECD Publishing. 2006 (πρόσβαση 30 Σεπτεμβρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.oecd-ilibrary.org/economics/the-drivers-of-public-expenditure-on-health-and-long-term-care-an-integrated-approach_eco_studies-v2006-art11-en
37. Bjørner T, Arnberg S. Terminal costs, improved life expectancy and future public health expenditure. *Int J Hlth Care Financ Econ* 2012, 12:129–143
38. Smith S, Heffler SK, Freeland MS. The impact of technological change on health care cost spending: an evaluation of the literature (Internet). Baltimore (MD): Health Care Financing Administration, Centers for Medicare and Medicaid Services. 2000 (πρόσβαση 21 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/downloads/tech_2000_0810.pdf
39. Mendelson DN, Schwartz WB. The effects of aging and population growth on health care costs. *Hlth Aff (Millwood)* 1993, 12:119–125
40. Hogan S, Hogan S. How will the ageing of the population affect health care needs and costs in the foreseeable future? (Internet). Discussion Paper 25. Ottawa (ON): Commission on the Future of Health Care in Canada. 2002 (πρόσβαση 20 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://collection.nlc-bnc.ca/100/200/301/pco-bcp/commissions-ef/future_health_care-ef/discussion_paper-e/no25/25_e.pdf
41. Dormont B, Grignon M, Huber H. Health expenditure growth: reassessing the threat of ageing. *Hlth Econ* 2006, 15:947–963
42. Cutler DM, Meara E. The medical costs of the young and the old: a forty year perspective. In: David W (ed) *Frontiers in the economics of aging*. Chicago, University of Chicago Press 1998, 215–242
43. Seshamani M, Gray A. The impact of ageing on expenditures in the National Health Service. *Age Ageing* 2002, 31:287–294
44. Gerdtham UG. The impact of aging on health care expenditure in Sweden. *Hlth Policy* 1993, 24:1–8
45. Zweifel P, Felder S, Meiers M. Ageing of population and health care expenditure: a red herring? *Hlth Econ* 1999, 8:485–496
46. Stearns SC, Norton EC. Time to include time to death? The future of health care expenditure predictions. *Hlth Econ* 2004, 13:315–327
47. Werblow A, Felder S, Zweifel P. Population ageing and health care expenditure: a school of “red herrings”? *Hlth Econ* 2007, 16:1109–1126
48. Wong A, van Baal PHM, Boshuizen HC et al. Exploring the influence of proximity to death on disease-specific hospital expenditures: a carpaccio of red herrings. *Hlth Econ* 2011, 20:379–400

49. Palangkaraya A, Yong J. Population ageing and its implications on aggregate health care demand: empirical evidence from 22 OECD countries. *Int J Hlth Care Financ Econ* 2009, 9:391–402
50. Seshamani M, Gray A. Ageing and health-care expenditure: the red herring argument revisited. *Hlth Econ* 2004, 13:303–314
51. Colombier C, Weber W. Projecting health-care expenditure for Switzerland: further evidence against the “red-herring” hypothesis. *Int J Hlth Plann Manage* 2011, 26:246–263
52. Moorin R, Gibson D, Holman DA, Hendrie D. The contribution of age and time-to-death on health care expenditure for out-of-hospital services. *J Hlth Serv Res Policy* 2012, 17:197–205
53. Przywara B. Projecting future health care expenditure at European level: drivers, methodology and main results (Internet). European Economy. Economic Papers 417. Brussels: European Commission. 2010 (πρόσβαση 24 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2010/pdf/ecp417_en.pdf
54. Roehrig CS, Rousseau DM. The growth in cost per case explains far more of US health spending increases than rising disease prevalence. *Hlth Aff (Millwood)* 2011, 30:1657–1663
55. Baumol WJ. Macroeconomics of Unbalanced Growth: The Anatomy of urban crisis. *Am Econ Rev* 1967, 57:415–426
56. Baumol W. Health care, education and the cost disease: A looming crisis for public choice. *Publ Choice* 1993, 77:17–28
57. Hartwig J. What drives health care expenditure?-Baumol’s model of “unbalanced growth” revisited. *J Hlth Econ* 2008, 27:603–623
58. Pomp M, Vujić S. Rising health spending, new medical technology and the Baumol effect (Internet). Discussion Paper 115. The Hague: CPB Netherlands Bureau for Economic Policy Analysis. 2008 (πρόσβαση 23 Φεβρουαρίου 2013). Διαθέσιμο από: http://www.marcpom.nl/pdf_new/Baumol.pdf
59. Baumol WJ, Malach M, Pablos-Mendez A et al. *The Cost Disease: Why computers get cheaper and health care doesn’t*. New Haven, (CT), Yale University Press, 2012
60. Scitovsky AA. Changes in the costs of treatment of selected illnesses, 1951–1965. *Am Econ Rev* 1967, 57:1182–1195
61. Scitovsky AA, McCall N. *Changes in the costs of treatment of selected illnesses, 1951–1964–1971*. Rockville (MD), US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Health Resources Administration, National Center for Health Services Research, 1976
62. Scitovsky AA. Changes in the costs of treatment of selected illnesses, 1971–1981. *Med Care* 1985, 23:1345–1357
63. Cutler DM, McClellan M, Newhouse JP et al. Pricing heart attack treatments. In: *Medical Care Output and Productivity* (Internet). Chicago: University of Chicago Press. 2001 (πρόσβαση 1 Μαρτίου 2013) 305–362 Διαθέσιμο από: <http://www.nber.org/chapters/c7634>

Αδαμάντιος Κοραΐς Ο Ιατρός-Δάσκαλος του Γένους

Γ.Α. Ρηγάτος

Αμ. Επίκ. Καθηγητής Ιατρικής και Επίτ. Δρ Παιδαγωγικού Τμήματος ΔΕ Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο Αδαμάντιος Κοραΐς (1748–1833) με έξοχη κλασική παιδεία και γνώση γλωσσών, σπούδασε σε ώριμη ηλικία την Ιατρική στο Μονπελιέ. Αυτόπτης της Γαλλικής Επανάστασης, κατανόησε ότι η παιδεία ήταν αναγκαία για την απελευθέρωση της Ελλάδας από τη μακραίωνη δουλεία. Αφιέρωσε τη ζωή του σ' αυτόν τον σκοπό εκδίδοντας τους αρχαίους μας συγγραφείς, γράφοντας πρωτότυπα έργα, ασκώντας διαφωτισμό, συντάσσοντας προορεπτικά-επαναστατικά βιβλία, προωθώντας την ίδρυση σχολείων κ.λπ. Ο δύσκολος βιοπορισμός και η επισφαλής υγεία του δεν μπόρεσαν να περιορίσουν τη δραστηριότητά του, που τον καθιερώνει στην πρώτη θέση μεταξύ των «δασκάλων του Γένους».

Λέξεις ευρετηρίου Κοραΐς Αδαμάντιος, δάσκαλοι του γένους, νεοελληνικός διαφωτισμός, εκδόσεις αρχαίων ελλήνων ιατρών.

1. Εισαγωγή

«Εγεννήθη πρωτότοκος την 27 Απριλίου του 1748 έτους εις την Σμύρνην από τον Ιωάννην Κοραΐν, Χίον την πατρίδα, και τη Θωμαΐδα Ρυσίαν, Σμυρναίαν. Από τα οκτώ τέκνα των έμεινα εγώ και ο τρία έτη νεότερός μου αδελφός Ανδρέας», γράφει ο ίδιος ο Κοραΐς στην Αυτοβιογραφία του. Ο πατέρας του, αν και αγράμματος ο ίδιος ήταν πυρωμένος από έρωτα

Αλληλογραφία: Γ. Ρηγάτος, Φιλονόης 5, 157 73 Ζωγράφου
e-mail: rigmar@otenet.gr

Adamantios Korais The Physician who became the Teacher of the Greek Nation

G.A. Rigatos

Associate Professor of Medicine Doctor of Paedagogics, h.c. University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Adamantios Korais (1748–1833) already in possession of an excellent education in classical studies and modern languages studied Medicine at the University of Montpellier. Being a witness of the French Revolution he realized that education was necessary for the liberation of Greece from the Ottoman occupation which had lasted four centuries. He devoted his life to this purpose. He edited ancient Greek literature, wrote original books propagating Enlightenment and the Greek national revolution. He also worked for the foundation of schools. Poverty and bad health were not able to restrain his activities which established him as the most prominent teacher of the Greek Nation.

Key words Korais Adamantios, teachers of the greek nation, enlightenment in modern Greece, editions of ancient greek physicians.

παιδείας. Η μητέρα του, κόρη του σοφού δασκάλου της φιλολογίας Αδαμαντίου Ρυσίου, ήταν μορφωμένη από τον πατέρα της και η πρώτη δασκάλα των παιδιών της. Η εκπαίδευση στο σχολείο συνοδευόταν, εκείνα τα χρόνια, από σκληρό ξυλοδαρμό και ο μικρότερος αδελφός εγκατέλειψε τα γράμματα. «Δύο μάλιστα αιτίαι ισχυροποίησαν την ιδικήν μου υπομονήν έρως παιδείας και έρως τιμής», γράφει στην Αυτοβιογραφία του ο δάσκαλος του γένους Κοραΐς.^{1–3}

Corresponding author: G. Rigatos, 5 Filonoi street, GR-157 73 Zografou, Athens, Greece
e-mail: rigmar@otenet.gr

Μεγαλώνοντας συμπλήρωνε την εκπαίδευσή του με τα βιβλία του παππού του Αδαμαντίου Ρυσίου και εργαζόταν σκληρά παρά την επισφαλή του υγεία. Όπως αναφέρει, από το 13ο έτος της ηλικίας του ως το 60ό, έκανε συχνές αιμοπτύσεις. Η φυματίωση, άλλωστε, ήταν τόσο κοινή και τόσο δυσθεράπευτη εκείνα τα χρόνια. Εκτός από τα ελληνικά διδάχτηκε την Ιταλική και τη Γαλλική γλώσσα. Από Ιησουίτη μοναχό, με τον οποίο συν τω χρόνω συνδέθηκε στενά, διδάχτηκε τη Λατινική. Έμαθε ακόμα Εβραϊκά, αν και από κακό δάσκαλο, όπως ο ίδιος έχει γράψει. Σε ηλικία 24 ετών, το 1772, αναχώρησε για την Ολλανδία. Εγκαταστάθηκε στο *Αμστελόδαμον*, όπως έλεγαν τότε το Άμστερνταμ. Ο Ιωάννης Κοραής εμπορευόταν μεταξωτά υφάσματα και επιθυμούσε να επεκτείνει το εμπόριό του. Θεωρούσε όμως αναγκαίο να έχει εκεί άνθρωπο δικό του. Ποιος λοιπόν θα ήταν καλύτερος από τον γλωσσομαθή γιο του Αδαμάντιου; Ο γιος από τη δική του μεριά το αποδέχτηκε έχοντας στο δικό του μυαλό τις δυνατότητες που θα είχε εκεί για παραπέρα μόρφωση, σε περιβάλλον πολιτισμένο, που παρείχε πολλές δυνατότητες. Ήδη ο δάσκαλός του της Λατινικής Βερνάρδος Κεύνος (Bernard Keun) του είχε δώσει συστατική επιστολή για τον εκεί θεολόγο Αδριανό Βούρτο (Adrian Buurt). Κοντά του διδάχτηκε τη Λογική και τη Γεωμετρία του Ευκλείδη, συμπλήρωσε δε τη μόρφωσή του παρακολουθώντας δραστηριότητες του εκεί Συλλόγου «Αθήναιον». Παραλλήλως εργαζόταν στο εμπόριο των μεταξωτών, με λιγότερο όμως ζήλο από εκείνον της εκπαίδευσής του. Ζήτησε μάλιστα από τον πατέρα του την άδεια να αφήσει το επάγγελμα και να πάει στη Γαλλία για σπουδές Ιατρικής. Το αίτημα απορρίφθηκε και ο Αδαμάντιος επέστρεψε στην Σμύρνη το 1779, σε ηλικία 31 ετών.¹⁻³

Φθάνοντας στην πατρίδα βρήκε την επιχείρηση του πατέρα του κατεστραμμένη από πυρκαγιά. Ήταν ένα μεγάλο χτύπημα για όλη την οικογένεια και βεβαίως για τον Αδαμάντιο. Έμεινε στη Σμύρνη τρία χρόνια, που μπόρεσε να τα αντέξει παρά τα δυσμενή γεγονότα, χάρις στη συμπαράσταση και τη στήριξη του δασκάλου και φίλου του Κεύνου. Μένοντας αμετάθετος στην επιθυμία του, μπόρεσε να μεταπείσει τους δικούς του

μετά τρία χρόνια, οπότε και αναχώρησε για τη Γαλλία (1782).⁴⁻⁵

Γράφτηκε τον ίδιο χρόνο στην Ιατρική Σχολή του φημισμένου πανεπιστημίου Μονπελιέ (Montpellier). Παρακολουθούσε τα μαθήματα των σπουδαιών καθηγητών του. Σύντομα όμως βρέθηκε σε οικονομική δυσχέρεια, λόγω θανάτου και των δύο γονέων του, οπότε άρχισε να βιοπορίζεται. Μαθήματα ελληνικής αλλά και μεταφράσεις από τα γερμανικά και τα αγγλικά προς τα γαλλικά, ήταν τρόποι για εξοικονόμηση των εξόδων για τις σπουδές του. Ήδη από το 1782 είχε μεταφράσει από τα γερμανικά στα ελληνικά το βιβλίο του ιερομονάχου Πλάτωνος *Ορθόδοξος Διδασκαλία και ταυτοχρόνως το βιβλίο Σύνοψις της Ιεράς Ιστορίας και της Κατηχήσεως*. Το 1786 συγγράφει την πρώτη του διατριβή στα λατινικά με τον τίτλο *Pyretologiae Synopsis* (Σύνοψις Πυρετολογίας). Τον επόμενο χρόνο με το βιβλίο του *Medicus Hippocraticus* «Ο καθ' Ιπποκράτη ιατρός» αναγορεύεται διδάκτορας της Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο του Μονπελιέ. Πρόκειται για μελέτημα που αναφέρεται στα κύρια καθήκοντα του ιατρού όπως εξάγονται από τον πρώτο αφορισμό (του ομώνυμου βιβλίου) και από το *Περί Ευσημοσύνης* έργο του Ιπποκράτη. Από την ελληνική μετάφραση του Θεαγένους Λιβαδά παραθέτουμε μικρό δείγμα για να κατανοηθεί το πνεύμα της διατριβής του Κοραή: «Πρώτον άρα καθήκον τού σπουδάζοντος να μετέλθει την τέχνην την μακράν εν βίω ούτω βραχεί, έστω το ούτω πως καταναλίσκειν προς τελείωσιν της τέχνης άπαντας του βίου τους καιρούς, ώστε να αποβαίνει ωφέλιμος τοις κάμνουσιν ή τούτου αδυνάτου όντως, τουλάχιστον να μη γίνεται αυτοίς βλαβερός· ασκείν περί τα νουσήματα δύο, ωφελείν ή μη βλάπτειν...». «Ο πρακτικός της τέχνης θεράπων οίκαδε υποστρέφων, ούτε ληκύθους και λεκάνια χημικά μεταχειρίζεται, ούτε βοτανοθήκας περικοσμεί, ούτε εις παραπλήσια σχολάζει, ποιείται δε σπουδήν περί τα κυρίως ιατρικά πράγματα, αιτών άμα και διδούς λόγον και ευθύνας, και πλεονάκις ερωτών εαυτόν τι δεινόν ιάτρουσας σήμεραν, τι δε κατά γνώμην έπραξας;».⁶

Ο Κοραής είχε στενή σχέση με τον καθηγητή J.Ch. de Grimaud, που ενίσχυσε μεταξύ των άλλων και η κοινή αγάπη τους προς τον Ιπποκράτη.



Εικόνα 1. Προσωπογραφία Αδαμάντιου Κοραή

Στενός φίλος του ήταν και ο Pinel, που έβγαλε τις αλυσίδες από τους ψυχασθενείς.⁷ Για τη δύσκολη περίοδο των σπουδών του γράφει: «Προσπαλαίω με δύο φοβερούς και ρωμαλέους εχθρούς, την πενίαν και τους κόπους των μαθημάτων. Και ποίος; Όχι κανένας Ηρακλής, αλλ' άνθρωπος λεπτής και νοσηράς κράσεως.

[] Το διατί δεν έγινα σφάγιον των αλλεπαλλήλων μου συμφορών εις άλλο δεν αποδίδω, πάρεξ εις μίαν εξαίρετον πρόνοιαν, την οποίαν έχει ο Θεός δι' εμέ, δεν ηξεύρω διά ποίαν αιτίαν». Πολλές φορές, γράφει σε άλλο σημείο, «η τροφή μου εστάθη μία ουγγία άρτου την ημέραν». Όσο για τα χρήματα που ήταν αναγκαία για την εκτύπωση της διατριβής του γράφει: «Η θεία πρόνοια παρεκίνησεν έναν φίλον να με δανείσει· αλλέως δεν ηξεύρω τι είχα να κάμω. Ήθελα να λάβω και τον τίτλον του ιατρού ευθύς, αν είχαν τα χρειαζούμενα αργύρια· υστερούμενος όμως, νομίζω ότι θέλει αναγκασθώ να προσμείνω έως τον Οκτώβριον μήνα...». Συνεχίζοντας διατραγωδεί τη δεινή οικονομική του θέση, προσπαθεί δε να επιβιώσει με μεταφράσεις: Το 1787 μεταφράζει από τα γερμανικά στα γαλλικά το σύγγραμμα του καθηγητή Selle από το Βερολίνο, ανακουφίζόμενος οικονομικά για μικρό διάστημα.⁷⁻⁹

2. Αυτόπτης της Γαλλικής Επανάστασης

Το 1788 ο Κοραής εγκαθίσταται στο Παρίσι. Γράφει και μεταφράζει, ενώ συγχρόνως εξοικειώνεται με την πόλη. Το 1789 ξεσπά η Γαλλική Επανάσταση. Ο Κοραής τη βλέπει να εξελίσσεται κάτω από τα μάτια του και τη μεταφέρει μέσα από επιστολές του στους φίλους του της Σμύρνης. Σε μία από τις επιστολές του προς τον πρωτοψάλτη Δημ. Λώτο, με ημερομηνία 8 Σεπτεμβρίου 1789, περιγράφει τις κοινωνικές τάξεις όπως εκφράζονται στο Κοινοβούλιο, τη βασιλική πρόθεση για κατάργησή του, τη συγκέντρωση στρατού για καταστολή των αναμενόμενων ταραχών, τα επεισόδια εις βάρος του λαού. Παραλλήλως περιγράφει τον εξοπλισμό των Παριζιάνων, την κατάλυση (μέσα σε τρεις ώρες!) της Βαστίλλης, τους πρώτους αποκεφαλισμούς, την εξέλιξη των γεγονότων. Γράφει: «...εις όλους αυτούς τους θορύβους και τας ταραχάς μη νομίσεις ότι εφύλαττα τον οίκον· εξεναντίας, έκβαινα καθ' ημέραν διά να γίνομαι αυτόπτης τοιούτων φοβερών πραγμάτων, τα οποία ήσαν δι' εμέ, ως και διά τους λοιπούς όλους, καινά». ³ Η Γαλλική Επανάσταση τον προβλημάτισε πολύ. Κατέληξε δε στο συμπέρασμα ότι η κατάλυση της τυραννίας ήρθε ως φυσικό επακόλουθο της προόδου που είχε σημειωθεί στα γράμματα και τις επιστήμες. Σκέφτηκε λοιπόν ότι κάτι ανάλογο έπρεπε να γίνει και στην Ελλάδα για την αποτίναξη του τουρκικού ζυγού. Και αποφάσισε να μην ασκήσει την Ιατρική, αλλά να αφιερωθεί στον διαφωτισμό των Ελλήνων μέσα από την παιδεία, σε συνδυασμό με τις σύγχρονες επιστήμες.

3. Το εθνικό παιδαγωγικό του έργο

Ο Κοραής μελέτησε σκληρά, παρά τα προβλήματα της υγείας του και τις βιοποριστικές του ανάγκες, προκειμένου να χειριστεί σωστά τον ρόλο που έταξε στον εαυτό του. Για την παιδεία των Ελλήνων σκέφτηκε πως το καλύτερο μέσον ήταν η έκδοση των αρχαίων συγγραφέων μεταφρασμένων, με πλούσια εισαγωγή και σχόλια, ώστε να τονωθεί η εθνική συνείδηση και να καταπολεμηθούν οι προλήψεις και ο κάθε είδους σκοταδισμός.

Εκτός όμως απ' αυτά γράφει και τυπώνει και επαναστατικά κείμενα. Το 1798 κυκλοφορεί ανω-

νύμως στο Παρίσι την *Αδελφική Διδασκαλία* ως απάντηση στην Πατρική Διδασκαλία, κείμενο αντιδραστικό, κήρυγμα δουλοφροσύνης και υποταγής που είχε εκδοθεί στην Κωνσταντινούπολη με το όνομα του Πατριάρχη Ιεροσολύμων Ανθίμου. «Ο αληθής συγγραφεύς φαίνεται μάλλον να είναι εχθρός επίσημος και του γένους των Γραικών και της θρησκείας την οποίαν οι Γραικοί πρεσβεύουσι σήμεραν. Βλέπων το κατά των βαρβάρων τυράννων της Ελλάδος μίσος αυξανόμενον επί μάλλον και μάλλον, ηθέλησεν ο φιλότουρκος συγγραφεύς να κοιμήσει την δικαίαν των Γραικών αγανάκτησιν και να τους εμποδίσει από το να μιμηθώσι τα σημερινά υπέρ της ελευθερίας κινήματα πολλών εθνών της Ευρώπης...», γράφει ο Κοραΐς.¹⁰ Τρία χρόνια αργότερα, το 1801, εκδίδει ανωνύμως στο Παρίσι το *Σάλπισμα Πολεμιστήριον*. Προσωποποιώντας την Ελλάδα ως κακοποιημένη και δυστυχημένη γυναίκα, ο συγγραφέας αναφέρεται στη διχόνοια και τις αντιπαραθέσεις που οδήγησαν στην κατάσταση αυτή. «Και ταύτα μεν λέγει προς ημάς του Γραικούς κλαίουσα και οδυρομένη η κοινή των Γραικών μήτηρ, η δυστυχής Ελλάς». Και ερωτά τους Έλληνες, παροτρύνοντάς τους στην Επανάσταση: «Αλλ' ημείς τι έχομεν να αποκριθώμεν προς αυτήν; Θέλομεν άρα φράξει τας ακοάς εις τους στεναγμούς της και σφαλίσει τους οφθαλμούς διά να μη βλέπωμεν τας αιματομέννας αυτής πληγάς;»⁹

Ακολουθεί μια πυρετική συγγραφική και μεταφραστική παραγωγή, με βιβλία αναφερόμενα στην Ελλάδα και κυρίως με έργα αρχαίων Ελλήνων που εκδίδει σύμφωνα με την αντίληψη που προαναφέραμε. Εκδίδει τα «Ποιμενικά» του Λόγγου, Τα «Αιθιοπικά» του Ηλιοδώρου (2 τόμοι), λόγους του Ισοκράτη, τους «Παραλλήλους Βίους» του Πλουτάρχου (6 τόμοι), τα «Στρατηγήματα» του Πολυαίνου. Κι ακόμα εκδίδει μεταφρασμένα και σχολιασμένα τα «Αστεία» του φιλοσόφου Ιεροκλέους, τους «Μύθους» του Αισώπου, τα «Γεωγραφικά» του Στράβωνος (4 τόμοι), τα «Πολιτικά» και τα «Ηθικά Νικομάχεια» του Αριστοτέλους.^{4,5,8} Και συνεχίζει με Ονήσανδρο, Πλούταρχο, Ξενοφώντα, Λυκούργο και άλλους κι ανάμεσά τους με δικά του πολιτικά και άλλα κείμενα.^{11,12} Αναφέρουμε εδώ ενδεικτικά το βιβλίο «*Τι πρέπει να κάμωσιν οι Γραικοί εις τας παρούσας περιστάσεις*» (1805) και το «*Τι συμφέ-*

ρει εις την ελευθερωμένην από Τούρκους Ελλάδα να πράξει εις τας παρούσας περιστάσεις» (1830) ώστε να μην υποδουλωθεί σε χριστιανούς τουρκίζοντες. Το τελευταίο το έγραψε με το ψευδώνυμο Γ. Πανταζίδης.

Το 1828 εκδίδεται ο πρώτος τόμος των *Ατάκτων*.¹³ Πρόκειται για δημόδη κείμενο της Βυζαντινής περιόδου, ακριβέστερα για δύο ποιήματα του Θεοδώρου Προδρόμου που δημοσιεύονται με πλούσιο σχολιασμό. Κι ενώ ο Κοραΐς φροντίζει για τη διάδοση του τόμου αυτού, ώστε να καλύψει τις όχι μικρές δαπάνες της έκδοσης, ετοιμάζει τον δεύτερο τόμο. Τώρα τα Άτακτα είναι «Ύλη λεξικού κριτικού της κοινής των Γραικών γλώσσης», όπως ήταν ένας αρχικός τίτλος ή «Γλωσσογραφικής ύλης δοκίμιον». Δεν το ονομάζει λεξικό. «Τοιούτον λεξικόν δεν έχομεν ακόμη, ουδ' εγώ έμελλα να το επιχειρήσω εις τας τελευταίας ημέρας της ζωής μου, ό,τι δεν ήθελα τολμήσειν ότε είχαν και δύναμιν και ελπίδα μακροτέρου χρόνου...», γράφει στα Προλεγόμενα. Η ύλη του έχει στηριχθεί κυρίως στα κείμενα του 15ου έως και τις αρχές του 18ου αιώνα. Ο τρίτος τόμος περιέχει ύλη Χιακής αρχαιολογίας και δοκίμιο νέας μετάφρασης της Καινής Διαθήκης (δύο τεύχη). Ο τέταρτος τόμος περιέχει ύλη λεξικού «Αλφάβητον Δεύτερον» σε δύο τεύχη.

Μέχρι το 1832 ο Κοραΐς συμπληρώνει εργαζόμενος εξαντλητικά τέσσερεις ογκώδεις τόμους των Ατάκτων. Ο πέμπτος τόμος, ετοιμασμένος από τον συγγραφέα, εκδόθηκε μετά τον θάνατό του από τον Φ. Φουρναράκη σε δύο τεύχη. Μεγάλο μέρος των Προλεγόμενων στον Β' τόμο δεν αναφέρεται σε θέματα γλώσσας ή παιδείας, αλλά σε πολιτικές απόψεις και θέσεις. Ασκεί κριτική στην πολιτική του Καποδίστρια, στη διεθνή (Ευρωπαϊκή) διπλωματία, κατακρίνει τον θεσμό των τίτλων ευγενείας και επαινεί την κατάργησή τους στην αναγεννημένη Ελλάδα. Το τελευταίο βιβλίο του Κοραΐ εκδόθηκε τη χρονιά του θανάτου του, το 1833. Πρόκειται για την Αυτοβιογραφία του.¹ Θα μπορούσαμε να την ονομάσουμε κύκνειον άσμα αν δεν είχε αφήσει ο Κοραΐς τόσο μεγάλη ποσότητα ανέκδοτης εργασίας. Στους οκτώ ογκώδεις μεταθανάτιους τόμους περιλαμβάνονται οι επιστολές του προς τον πρωτοψάλτη, τους Σμυρναίους και άλλους παραλήπτες, διάφορα

συγγράματα όπως «Γαλλογραικικόν Λεξικόν», το *Περί διαίτης οξέων* και το *Περί Αρχαίας Ιητρικής του Ιπποκράτη*, τα *Περί συντάξεως βιβλία δ' του Απολλωνίου του Δυσκόλου*, *Γραμματική της κοινής Ελληνικής Γλώσσης*, *Παρατηρήσεις και διορθώσεις εις το λεξικόν του Ησυχίου*, *Δύο σχέδια αντιθέτων λέξεων* κ.ά. Από την απαρίθμηση των έργων αυτών και μόνο γίνεται φανερό πόσο μεστά εργασίας ήταν τα 85 χρόνια της ζωής τού Αδαμάντιου Κοραή.

4. Η εκτίμηση των συγχρόνων του

Ο Κοραής απόλαυσε στην εργώδη ζωή του τη μεγάλη εκτίμηση πλήθους διανοουμένων αλλά και απλών προοδευτικών και φιλελεύθερων ανθρώπων. Απέκτησε όμως και αρκετούς εχθρούς, άλλους για λόγους ιδεολογικούς ή πολιτικούς και άλλους από ζηλοτυπία και φθόνο. Δεν θα αναφερθούμε στους τελευταίους, αρκετοί από τους οποίους έχουν το δικό τους έργο, που τώρα μπορούμε να το εκτιμήσουμε με τη σοφία που μας επιτρέπει η απόσταση του χρόνου. Θα αναφερθούμε όμως στους πρώτους, τους φίλους του Κοραή.

Η εκτίμηση των συγχρόνων του Ελλήνων αποδεικνύεται από πλήθος γεγονότων. Πλούσιοι συμπατριώτες, με την προτροπή του, χρηματοδοτούν σχολεία, εκδόσεις, υποτροφίες σε νέους για σπουδές στο εξωτερικό. Ο Ριζάρης κληροδοτεί στο κράτος την περιουσία του μετά από συζήτηση με τον Κοραή. Ο Μητροπολίτης Χίου Πλάτων χρηματοδοτεί την έκδοση των «*Ηθικών*» του Πλουτάρχου, με σύσταση του Κοραή, για την ωφέλεια των νέων. Άλλοι του ζητούν να υποδείξει με επιστολή του στους συμπατριώτες την προαγωγή της παιδείας. Ο Ναύαρχος Τομπάζης, του ζητά να απευθυνθεί στους Υδραίους για να ενδιαφερθούν για τα γράμματα και όχι μόνο για τον πλούτο. Άλλοι του απευθύνονται προσωπικά, ζητώντας του υποδείξεις για θέματα παιδείας και εκπαίδευσης. Η Ευανθία, αδελφή του Θεόφιλου Καΐρη, του ζητά να της υποδείξει παιδική εγκυκλοπαίδεια ή ηθικοπλαστικό βιβλίο, ώστε να το μεταφράσει για κοινή ωφέλεια. Απευθύνονται στον Κοραή, επίσης, όλοι οι Έλληνες που φθάνουν στο Παρίσι για σπουδές, ζητώντας του συ-



Εικόνα 2. Ανδριάντας του Αδαμάντιου Κοραή μπροστά από το Πανεπιστήμιο Αθηνών

στατικές επιστολές, οδηγίες για την αξιοποίηση του χρόνου τους ή και μόνο την ηθική του συμπαράσταση.

5. Ιδεολογικοί άξονες

Ας δούμε όμως και ορισμένους από τους ιδεολογικούς άξονες αυτού του πολύπλευρου και πολύτιμου έργου του Κοραή. Πρόκειται για στοιχεία που διαποτίζουν όλα του τα έργα ως βασικά συστατικά γνωρίσματα, ασχέτως της θεματογραφίας κάθε επιμέρους έργου.¹⁴

Η παιδεία είναι, κατά τον Κοραή, προϋπόθεση ελευθερίας. «Όταν τα φώτα λάμπωσιν, η δουλεία εξ ανάγκης πρέπει να παύσει. Τούτο [] είναι αξίωμα της ηθικής και της πολιτικής, τώσον βέβαιον όσον και τα μαθηματικά αξιώματα. Επιστήμαι και τυραννία ποτέ δεν συγκατοίκησαν ομού. Αν η τυραννία δεν προφθάσει να τας διώξει, πρέ-

πει εξάπαντος να διωχθεί από αυτές», γράφει σε επιστολή του προς τον ιερωμένο δάσκαλο και λόγιο Ανδρέα Ιδρωμένο. Σε στοχασμούς του υποστηρίζει ότι «όλαι μας αι προλήψεις και αι κακίαι και αδικίαι προέρχονται από της απαιδευσίας την καταραμένην αχλύν, ομίχλην, καταχνίαν». Αντιθέτως, η παιδεία που ελευθερώνει τον νου από την άγνοια διδάσκει στους ανθρώπους τις υποχρεώσεις και τα καθήκοντά τους προς τον θεό και τους συνανθρώπους. Μετά την απελευθέρωση της πατρίδας συμβουλεύει για το σύστημα εκπαίδευσης και υποστηρίζει ότι «όλαι αι παραδιδόμεναι εις τας Ακαδημίας της φωτισμένης Ευρώπης επιστήμαι πρέπει να εισαχθώσιν εις τα σχολεία μας». Πάνω απ' όλα, όμως θεωρεί αναγκαίο να εισαχθεί «η επιστήμη της ελευθερίας», γιατί χωρίς αυτή καμία αρετή δεν μπορεί να ασκήσει ο άνθρωπος.

Η γλώσσα ήταν για τον Κοραή μια διαρκής σκέψη, τόσο στο επίπεδο της φιλοσοφίας όσο και στο επίπεδο της καθημερινής χρήσης.¹⁵ «Η γλώσσα είναι από τα πλέον αναπαλλοτρίωτα του Έθνους κτήματα. Από το κτήμα τούτο μετέχουν όλα τα μέλη του Έθνους με δημοκρατικήν, να είπω ούτως, ισότητα. Κανείς, όσον ήθελεν είσθαι σοφός, μητ' έχει, μήτε δύναται ποτέ να λάβει το δικαίωμα να λέγει προς το έθνος ούτω θέλω να λαλείς, ούτω να γράφεις...» Προσπάθησε να καθιερώσει δικό του γλωσσικό σύστημα το οποίο τέθηκε σε κριτική και αμφισβητήσεις. Βασική του σκέψη ήταν ένα κοινό ιδίωμα που δεν θα ήταν ούτε αρχαϊκό, ούτε χυδαϊκό. «Βάσις και θεμέλιον των όσων είπα περί της κοινής γλώσσης είναι απαράλλακτο αυτό το αξίωμα: μήτε τύραννοι των χυδαίων, μήτε δούλοι της χυδαιότητος...»¹⁶ Έβλεπε δε ότι η λογοτεχνία, που ήταν βέβαιο ότι θα αναπτυχθεί τις επόμενες δεκαετίες, θα ήταν αυτή που τελικά θα διαμόρφωνε τη γλώσσα. «Οι λόγιοι είναι νομοθέται της γλώσσης», έλεγε.

Μία άλλη διαρκής φροντίδα του Κοραή εκτός από τη γλώσσα ήταν η φιλοσοφία, για την οποία πρέσβευε ότι καμία τέχνη ή επιστήμη δεν μπορεί να τελειοποιηθεί χωρίς την παρέμβασή της. «Αν απορήσει τις, διατί περί Γραμματικής λαλών μετεχειρίσθην τόσον συχνά της φιλοσοφίας τ' όνομα, λέγω προς αυτόν, ότι διά δύο μάλιστα αιτίας το έκαμα. Η πρώτη διότι είμαι αδιστάκτως πλη-

ροφορημένος, ότι ούτ' επιστήμη, ούτε τέχνη ουδεμία δύναται, ή να παραδοθεί με ευκολίαν ή να έλθει εις τελειότητα χωρίς την χειραγωγήν της», διαβάζουμε στο βιβλίο «Στοχασμοί Αυτοσχέδιοι».² Και συνεχίζει σε άλλο σημείο: «Τόσον είναι βέβαιον ότι χωρίς της φιλοσοφίας κανέν επιστήμης ή τέχνης μέρος, καμμία πράξις ανθρώπινος δεν είναι δυνατόν να κατευθυνθεί εις καλήν έκβασιν, ώστε οι πρόγονοι ημών ονόμαζαν Φιλοσοφίαν όλην την περιοχίν της ανθρωπίνης παιδεύσεως, ήγουν την θεωρίαν και πράξιν όλων ομού των χρησίμων εις τον ανθρώπινον βίον».

Ένα άλλο σημείο που δεν πρέπει να μείνει ασχολίαστο είναι η θρησκευτικότητα του Κοραή.¹⁷ Ήδη έχουμε αναφέρει τα δύο πρώτα έργα του, που εκδόθηκαν το 1782. Προς τα τέλη της ζωής του (1831) εξέδωσε ακόμα το βιβλίο *Συνέκδημος Ιερατικός*, με στοχασμούς του για τη θρησκεία αλλά και αναφορές του σε επιστολές προς φίλους του που δείχνουν άνθρωπο με υγιή θρησκευτική πίστη. «Περί αυτής δε, ελάλησα πάντοτε με το προς αυτήν χρεωστούμενον σέβας». Αλλά κατακρίνει πάντοτε τους κακούς κληρικούς, αυτούς που συκοφαντούν τη φιλοσοφία, αυτούς που στηρίζουν τις προλήψεις. «...οσάκις μ' εδόθη αφορμή να λαλήσω περί θρησκείας, τας μεν εις αυτήν προσκολληθείσας από τους απαιδευτους δεισιδαιμονίας εξεσύριξα, ουδέ θέλω παύσει να εκσυρίζω...». Συνεργάζεται με καλούς κληρικούς, μεταφράζει βιβλία τους και αλληλογραφεί μαζί τους. Απορρίπτει τους ανάξιους κληρικούς. Εκείνους που καλλιεργούν τις προλήψεις, εκείνους που φέρονται σκληρά και τιμωρητικά, εκείνους που κατακρίνουν τη φιλοσοφία θεωρώντας την ως αντίπαλο της θρησκείας. «Ως τώρα υπεφέραμεν και την απαιδευσίαν των ιερέων μας και την διαγωγήν τινών απ' αυτούς αρχιερέων, ολίγον διαφέρουσα από την διαγωγήν των σατραπών του βαρβάρου τυράννου. Πολλά ολίγοι εξ αυτών εφρόντισαν την παιδείαν του Γένους· και τους ολίγους τούτους, αν τους άφηνε ζώντας η μάχαιρα του αιμοβόρου τυράννου, χρεωστεί το Γένος να προσκαλέσει εις την αναμόρφωσίν του βοηθούς, εκείνους μάλιστα, όσοι και συνήργησαν εις τον κατά του τυράννου πόλεμον...».¹⁸

Ανασκοπώντας κριτικά το έργο του Κοραή ο μελετητής ή ο αναγνώστης προσμετρά πλήθος

ιδιοτήτων που θα μπορούσε να του αποδώσει. Οραματιστής της ελευθερίας, πολιτικός διαφωτιστής, κοινωνικός αναμορφωτής, φιλόσοφος, παιδαγωγός, φιλόλογος, γλωσσολόγος, λόγιος, γιατρός και ιστορικός της Ιατρικής. Κάθε μία ιδιότητα ανεξάρτητη και καθεμία δεμένη με τις άλλες σε κάθε πτυχή του έργου του.

Ο θάνατος του διδασκάλου του γένους Κοραή επήλθε στις 6 Απριλίου 1833. Δεκαεννιά μέρες πριν, τις 18 Μαρτίου, ενώ έσκυβε από το κάθισμά του, έπεσε στο δάπεδο. Είναι πιθανό ότι έγινε κάποιο κάταγμα καθώς παρουσίαζε πόνους

και δεν μπορούσε να σηκωθεί από το κρεβάτι. Υπέμεινε στωικά τα προβλήματά του. Ο Χιώτης Κ. Πιτζιπίος που έμεινε κοντά του τις τελευταίες νύχτες αφηγείται ότι πέθανε λέγοντας με όση δύναμη του απέμενε τη λέξη «Πατρίς». Και, κοιτώντας μια εικόνα του Δημοσθένη που υπήρχε στον τοίχο του δωματίου του, είπε: «Ναι αυτός ήταν άνθρωπος» και ξεψύχησε.

Οι μεταθανάτιες τιμές ήταν ανάλογες του ηθικού, πνευματικού και πολιτικού του αναστήματος και του αποδόθηκαν τόσο στη Γαλλία όσο και στην Ελλάδα.

Βιβλιογραφία

1. Κοραΐς Αδ. *Βίος Αδ. Κοραή συγγραφείς παρά του ιδίου*. Τυπογρ. Εβεράρτου, Παρίσιοι 1833
2. Κοραΐς Αδ. *Άπαντα τα πρωτότυπα έργα*. Επιμ. Γ. Βαλέτα, Τόμ. Α'-Δ'. Εκδ. Δωρικός, Αθήνα 1964-1965
3. Κοραΐς Αδ.: *Επιστολαί*. Επιμ. ΝΜ Δαμαλά. Τόμος Α'. Τυπ. Αφών Περρή, Αθήναι 1885. Προς Δημ. Λώτον, Πρωτοψάλτην Σμύρνης, σελ. 11-340
4. Περάνθης Μ. *Ελληνική Πεζογραφία*, Τόμ. 2ος. Εκδ. Έργων Περάνθη, Αθήνα, Αχρονολ. (c. 1968), 255-275
5. Θερεϊανός Δ. *Αδαμάντιος Κοραΐς*. Τόμ. Α', Β', Γ' Τεργέστη 1889
6. Κοραΐς Αδ. *Ο καθ' Ιπποκράτην ιατρός ήτοι περί των κυρίων του ιατρού καθηκόντων εκ του πρώτου Ιπποκρατείου Αφορισμού εξαγομένων*. Στο: Έργο Δ. Θερεϊανού «Αδαμ. Κοραΐς» Τόμ Γ', Παράρτ. Β', σελ. κá-κζ'. Τεργέστη, 1890
7. Κούζης Αρ. Π. *Ο Αδαμάντιος Κοραΐς ως ιατρός*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή». Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι 1935:19-56
8. Λαδάς Γ. *Βιβλιογραφικά έρευνα αναφερόμενα εις τα έργα του Αδαμ. Κοραή*. Εκδ. Κουλτούρα, Αθήναι, 1935
9. Γκίνης Δ. *Τα ανώνυμα έργα του Κοραή*. Αθήναι, 1948
10. Κοραΐς Αδ. *Αδελφική διδασκαλία προς τους ευρισκομένους κατά πάσαν την Οθωμανικήν επικράτειαν Γραικούς*. Επιμ. ΓΜ Βαλέτας. Εκδ. Πηγή, Αθήνα, 1949
11. Παντελάκης Γ. *Κοραή Πολιτικάί Παραινέσεις προς τους Έλληνας εκδιδόμενα μετά εισαγωγής*. Αθήναι, 1923
12. Βολονάκης Μ. *Ο Αδαμάντιος Κοραΐς ως πολιτικός*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή». Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι, 1935:124-139
13. Κοραΐς Αδ. *Άτακτα Ήγουν παντοδαπών εις την αρχαίαν και την νέαν Ελληνικήν Γλώσσαν αυτοσχεδίων σημειώσεων...* Εκ της Τυπογραφίας Εβεράρτου, Paris, Τόμ. Α' 1828, Τόμ. Β' 1829, Τόμ. Γ' 1830. Ανατύπωση με εισαγωγή Στερ. Φασουλάκη Τόμ Α', Χίος 1991, Τόμ. Β' και Γ' Χίος, 1998
14. Άμαντος Κ. *Το έργον του Αδαμαντίου Κοραή*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή». Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι, 1935:1-18
15. Πεζόπουλος Εμμ. *Ο Αδαμάντιος Κοραΐς ως φιλόλογος*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή», Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι, 1935:239-262
16. Χατζιδάκης Γ. *Συμβολή του Κοραή εις την μελέτην της Νέας Ελληνικής*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή». Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι, 1935:57-81
17. Μπαλάνος Δ. *Ο Αδαμάντιος Κοραΐς περί εκκλησίας και κλήρου*. Τόμος «Εκατονταετηρίς Αδ. Κοραή». Τυπογρ. «Εστία», Αθήναι, 1935:86-106
18. Γεννάδιος Ι. *Κρίσεις και σκέψεις περί των επιστολών του αοιδήμου Κοραή*. Τεργέστη, 1903

Η παρά Ιπποκράτους υδροθεραπεία

Γρ.Ι. Τσουκαλάς,¹ Μ.Ν. Σγάντζος^{1,2}

¹Ιστορία της Ιατρικής, ²Εργαστήριο Ανατομίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο Ιπποκράτης στην πρόωρη εκείνη εποχή για την ιατρική, μελέτησε τις θεραπευτικές επιδράσεις της υδροθεραπείας και της ιαματικής λουτροθεραπείας ανοίγοντας τον δρόμο για την επιστημονική τεκμηρίωση της άξιας τους ως θεραπευτικών μέσων. Με πληθώρα αναφορών κυρίως στα έργα του «Περί Υγρών Χρήσιος», «Περί Αέρων και Υδάτων και τόπων», «Περί Διαίτης» και «Περί Διαίτης Οξέων», περιγράφεται η θεραπευτική δράση του ύδατος στα διάφορα μέρη και όργανα του σώματος καθώς και στα διάφορα νοσήματα, ενώ καθορίζονται συγχρόνως οι σχετικές ενδείξεις και αντενδείξεις.

Λέξεις ευρητηρίου Ιπποκράτης, υδροθεραπεία, ιαματική λουτροθεραπεία.

1. Εισαγωγή

Το ύδωρ, το βασικότερο εκ των στοιχείων του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά και του μεγαλύτερου μέρους της γης, συνδέθηκε αναπόσπαστα με το θείο, τη φιλοσοφία, τη νομοθεσία περί υγιεινής και τη θεραπευτική πρακτική των λαών της αρχαιότητας.¹ Ο σημαντικότερος ίσως μελετητής της υδροθεραπείας στην αρχαιότητα ήταν ο Ιπποκράτης, ο οποίος μπορεί να θεωρείται πατέρας της υδροθεραπείας. Το «αγλαόν των θεών δώρον», το ύδωρ, αποτελεί στην αρχαία Ελλάδα το πολυτιμότερο στοιχείο ατομικής και περιβαλ-

Hippocrates, on hydrotherapy

Gr.I. Tsoucalas,¹ M.N. Sgantzos^{1,2}

¹History of Medicine, ²Laboratory of Anatomy, Department of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

ABSTRACT Hippocrates, in a premature era concerning therapeutic medicine, has thoroughly studied hydrotherapy's and balneotherapy's effects, paving the way for their scientific advancement. A plethora of references, mostly inside his works «On liquits» (Greek: Περί Υγρών Χρήσιος), «On airs, waters and places» (Greek: Περί αέρων και υδάτων και τόπων), «On diet» (Greek: Περί Διαίτης), have described the action of the cold and hot water in various parts and organs of the body, as well as in various diseases, while at the same time defined the relevant indications and contraindications.

Key words Hippocrates, hydrotherapy, balneotherapy.

λοντικής υγιεινής.² Η υδροθεραπεία είναι η χρήση του ύδατος για θεραπευτικούς σκοπούς. Το ύδωρ μπορεί να χρησιμοποιηθεί γι' αυτόν τον σκοπό σε όλες του τις μορφές. Ανάλογα δε με τον τρόπο αλλά και τη μορφή που χρησιμοποιείται, χαρακτηρίζεται και η αντίστοιχη θεραπευτική μέθοδος χρήσης του ως υδροθεραπεία ή θεραπεία εντός ύδατος άλλοτε άλλης θερμοκρασίας αλλά και λουτροθεραπεία, ποσιθεραπεία και εισπνοθεραπεία.³

Στην αρχαία Ελλάδα ανθούσαν τα ιδιωτικά θερμά ή ιαματικά λουτρά, καθώς αποτελούσαν αναπόσπαστο μέρος της καθημερινότητας. Ένα

θερμό ή ιαματικό λουτρό ενίσχυε τη σωματική και ψυχική υγεία, εξάγνιζε την ψυχή, αναγεννούσε το πνεύμα, προσέγγιζε τα θεία. Η σημασία που απέδιδαν οι αρχαίοι Έλληνες στο ύδωρ, οδήγησε σύντομα στη δημιουργία δημόσιων λουτρών, με πρωτοπόρους τους Λακεδαιμόνιους και ακολούθως τους Αθηναίους. Οι δημόσιες αυτές θέσεις κολύμβησης και λουτροθεραπείας σε πολλές περιπτώσεις αφιερώθηκαν σε συγκεκριμένες θεότητες και θεωρήθηκαν ιερές τοποθεσίες. Η θεά Άρτεμις ήταν η προστάτιδα των πηγών τις οποίες έλεγχαν οι νύμφες.⁴⁻⁵ Σε πολλές περιπτώσεις η θεά Άρτεμις συλλατρεύονταν μέσα στα Ασκληπιεία μαζί με τον Απόλλωνα και τον Ασκληπιό, απόδειξη της δύναμης του νερού στην ιατρική της εποχής.⁶

Κανέννας άλλος εκτός από τον Ιπποκράτη δεν έγραψε στην ιατρική εγκυκλοπαίδειά του ένα κεφάλαιο με τίτλο σχετικό με το «Αέρας, Νερό, Χώμα». Η ιαματική λουτροθεραπεία στα γραπτά κείμενα της Ιπποκρατικής Συλλογής είναι εξαιρετικά διαχωρισμένη σε ιαματικά λουτρά ανάλογα με τη σύσταση του ύδατος και ανάλογα με τη θερμοκρασία αυτού.⁷ Συνήθως σε παθήσεις που χρειάζονται αποκατάσταση, χρησιμοποιούνται οι φυσικές ιδιότητες του ύδατος, όπως η άνωση, η αντίσταση στην ορμή και η θερμοκρασία. Στις περιπτώσεις όμως της ιαματικής λουτροθεραπείας και του καθαρισμού (με την έννοια της απολύμανσης) χρησιμοποιούνται ύδατα αλατούχα, πλούσια σε ορυκτά άλατα που έχουν θεραπευτικές ιδιότητες.⁸⁻⁹

Η επιστημονική οξυδέρκεια και επάρκεια του Ιπποκράτη αποτελούν τα εξέχοντα χαρακτηριστικά που τον ώθησαν να ξεχωρίσει, στην πρώτη εκείνη για την ιατρική εποχή, τη σημασία του κλίματος και των στοιχείων της φύσης για τη ζωή και την υγεία του ανθρώπου. Η Ιπποκρατική συλλογή μελετά τον τρόπο με τον οποίο αυτά επηρεάζουν τις λειτουργίες του σώματος και τις νόσους, από τις οποίες πάσχει ο άνθρωπος. Ο Ιπποκράτης πιστεύει πως η επίδραση του κλίματος και των ποικιλιών αυτού, αλλά και των στοιχείων της φύσης επιδρούν όχι μόνο επί της φυσικής κατάστασης ενός ατόμου, αλλά και επί της ψυχοσωματικής κατάστασής του.⁷ Οι πεποιθήσεις του αυτές διατυπώνονται στο δεύ-

τερο μέρος του «Περί Αέρων, Τόπων, Υδάτων», «Βαθύτατη είναι η μεταβολή που υφίσταται η ανθρώπινη φύση από την επίδραση του κλίματος, σπουδαίο ρόλο παίζει και το έδαφος, απ' όπου παίρνει ο άνθρωπος την τροφή του, καθώς και το είδος του νερού που χρησιμοποιεί για τις καθημερινές του ανάγκες».¹⁰ Το ύδωρ είναι αυτό που μπορεί «πάντοτε να θρέψει τα πάντα».¹¹

Η σημασία που αποδίδεται από τον Ιπποκράτη στις ιδιότητες του ύδατος, οδηγεί στην πρώτη ιστορικά ταξινόμηση των μεταλλικών αλατούχων υδάτων σε κατηγορίες, ανάλογα με τη χημική τους σύσταση.⁷ Παρατήρησε ότι η θερμότητα στα βαθύτερα στρώματα του φλοιού της γης είναι η αιτία της γένεσης ορισμένων μεταλλικών πηγών και ότι τα μεταλλικά αυτά ύδατα έχουν θεραπευτικές ιδιότητες έναντι κάποιων ιδιοσυστασιών και νοσηρών καταστάσεων του ανθρώπινου οργανισμού, «Κι ακόμη πιο ακατάλληλα θεωρώ εκείνα που προέρχονται από ορεινές περιοχές, γιατί έχουν κατ' ανάγκη γεύση καυστική, ή όσα προέρχονται από περιοχές όπου υπάρχουν θερμές πηγές, σίδηρος, χαλκός, άργυρος, χρυσός, θειάφι, στυπτηρία, άσφαλτος ή νίτρο γιατί όλα αυτά δημιουργούνται κάτω από την επίδραση της θερμότητας... Κι όσα νερά έχουν γεύση σκληρή, καυστική και υφάλμυρη δεν είναι κατάλληλα για να τα πίνεις. Παρόλ' αυτά η χρησιμοποίηση αυτών των νερών επιβάλλεται σε μερικά άτομα και νοσήματα».¹⁰

Η ιπποκρατική θεραπευτική χρησιμοποιεί ευρύτατα το κοινό ύδωρ και τη λουτροθεραπεία σε πολλές παθήσεις, όπως καταφαίνεται κυρίως στα έργα «Περί Υγρών Χρήσιος», «Περί αέρων και υδάτων και τόπων», «Περί Διαίτης» και «Περί Διαίτης Οξέων». Περιγράφεται η δράση του ψυχρού και του θερμού ύδατος στα διάφορα μέρη και όργανα του σώματος καθώς και στα διάφορα νοσήματα, ενώ καθορίζονται συγχρόνως οι σχετικές ενδείξεις και αντενδείξεις.⁷

2. Η υδροθεραπεία στην ιπποκρατική συλλογή

Σύμφωνα με τον Ιπποκράτη ο ιατρός προχωρούσε στην παροχή ενός φαρμάκου μόνο στην περίπτωση επικείμενου κινδύνου. Το φάρμακο

έπρεπε να ενισχύει το κατά φύσιν έργο του οργανισμού για την απομάκρυνση της νόσου. Ένα από τα φάρμακα που συνιστούσαν για την ενίσχυση της έμφυτης φυσικής άμυνας του οργανισμού ήταν το απλό ύδωρ.¹² Οι αναφορές στην υδροθεραπεία βρίσκονται διάσπαρτες μέσα στην Ιπποκρατική Συλλογή δημιουργώντας εσφαλμένα την εντύπωση της έλλειψης ενδιαφέροντος για τις θεραπευτικές χρήσεις του ύδατος.³ Εντούτοις, η υδροθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση πλειάδας νοσημάτων.

Ο Ιπποκράτης στο έργο του «Περί Υγρών Χρήσιος» αναφέρει τις δράσεις του ψυχρού και του ζεστού νερού στα διάφορα μέρη του σώματος όπως και σε διάφορα νοσήματα και παθήσεις, καθορίζοντας συγχρόνως τις ενδείξεις και αντενδείξεις.³ Γράφει, «...Το κρύο ωφελεί στα κόκκινα εξανθήματα που βγαίνουν πλατιά εδώ και κει, όπως εκείνα που εμφανίζονται στα άτομα με πρησμένο σπλήνα, στα άτομα με σάρκα πλούσια και μαλακή, ή εξανθήματα με σκοτεινό κόκκινο χρώμα σε μελαχρινά άτομα· τέτοια είναι τα στρογγυλά εξανθήματα που λέγονται αιθόλικες, όσα αναπτύσσονται εξαιτίας των θερμών λουτρών, όσα παρουσιάζονται στις γυναίκες μετά από αναδρομή των εμμήνων προς τα μέσα, αυτά που προκαλούνται από ερεθισμό του δέρματος από τραχιά ρούχα, τα οποία ο άνθρωπος δεν έχει συνηθίσει να φοράει, ή από αποβολή ιδρώτα ή από το ότι ήλθε απότομα από το κρύο κοντά στη φωτιά ή πλύθηκε με ζεστό νερό· ενώ αν κάνει αυτά τα δύο τελευταία αργότερα, τα εξανθήματα πια δεν εμφανίζονται με κανένα τρόπο. Τα εξανθήματα που δημιουργούνται από το κρύο ή όσα είναι σκληρά σαν κεχρί και μετά εξελίσσονται σε πληγή, βλάπτονται από το κρύο, ενώ ωφελούνται από το ζεστό νερό»,¹³ καταδεικνύοντας τη σημασία της εφαρμογής απλού ύδατος ή επιθεμάτων για την αντιμετώπιση δερματικών νοσημάτων. Στο ίδιο έργο αναφέρεται στις δράσεις που μπορεί να έχει το κρύο ή ζεστό ύδωρ στον εγκέφαλο, στα κόκαλα, στα δόντια, στα νεύρα, στο στήθος, στη μέση, στα υποχόνδρια, στο στομάχι.¹⁴ Περιγράφει το πώς επηρεάζεται η σεξουαλική διέγερση, οι σπασμοί, ο τέτανος, το εμπύρετο, οι τρεμούλες, η απώλεια της φωνής, οι κατώτερες επισχέςσεις, τα εμπυήματα, η δα-

κρύρροια και τα μάτια. Συνεχίζει σημειώνοντας «...είναι ωφέλιμο και το ράντισμα των άκρων με κρύο νερό σε περιπτώσεις λιποθυμίας...». Δίνει μεγάλη σημασία στις επιδράσεις του ύδατος στα ορθοπαιδικά νοσήματα «...τα οιδήματα στις αρθρώσεις, τα αρθριτικά χωρίς εξέλκωση και τα περισσότερα από τα κατάγματα ανακουφίζονται με άφθονες, κρύες καταιονήσεις, που ελαττώνουν το πρήξιμο και μουδιάζουν τους πόνους· το μέτριο μούδιασμα σταματάει τον πόνο· το ζεστό επίσης μειώνει το πρήξιμο και μαλακώνει τη σάρκα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν το κρύο και το ζεστό στις αρθρικές παθήσεις...». Τελειώνει αναλύοντας τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις της εφαρμογής της υδροθεραπείας, ανάλογα με τη θερμοκρασία του ύδατος «...το κρύο ωφελεί ό,τι δεν πονάει και είναι πολύ κόκκινο. Σε όσους όμως το έχουν συνηθίσει, προκαλεί οιδήματα στις φλέβες, όπως πρήξιμο στους αδένες του λαιμού, όγκους στον θώρακα και άλλες σκληρύνσεις. Δεν ενδείκνυται σχεδόν καθόλου για την έδρα και τη μήτρα, ούτε για τα άτομα που ουρούν αίμα, όταν κάνει κρύο. Το κρύο ερεθίζει τις πληγές, σκληραίνει το δέρμα γύρω τους, προκαλεί πόνους χωρίς διαπύηση, μελανιάζει, μαυρίζει τη σάρκα, προκαλεί ρίγη με πυρετό, σπασμούς και τετάνους. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που, αν εκδηλωθεί τέτανος χωρίς πληγή σε κάποιο νεαρό, γεροδεμένο άτομο, στα μέσα του καλοκαιριού, η θερμότητα επανέρχεται με άφθονη ψυχρολουσία· και η θερμότητα εξαφανίζει αυτά τα περιστατικά, όπως το βάρος στο κεφάλι. Η θερμότητα προκαλεί διαπύηση των πληγών, όχι όμως όλων, και στην περίπτωση αυτή αποτελεί σημαντικότερη ένδειξη σωτηρίας· μαλακώνει το δέρμα, το λεπταίνει, καταπραύνει τους πόνους, τα ρίγη, τους σπασμούς, τους τετάνους και εξαφανίζει το βάρος στο κεφάλι. Ωφελεί εξαιρετικά στα κατάγματα των οστών, ιδίως σε όσα είναι απογυμνωμένα από σάρκα· ακόμα περισσότερο ωφελεί τα τραύματα του κεφαλιού, τα σκόπιμα και τα τυχαία τραύματα, και όσα φθείρονται ή εξελκώνονται από το κρύο· ωφέλιμη είναι επίσης σε σκόπιμες ή τυχαίες πληγές, σε αμυχές, σε διαβρωτικούς έρπητες, σε μέρη που έχουν προσβληθεί από γάγγραινα σε διάφορες αρρώστιες, στην ακοή, στην έδρα, στη μήτρα· σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η θερμότητα είναι φιλική και καθο-

ρίζει την κρίση τους, ενώ το κρύο είναι εχθρικό και θανατηφόρο, εκτός από τις περιπτώσεις που αναμένεται αιμορραγία...».¹³

Στο έργο του «Περί Αέρων και Υδάτων και Τόπων», καταγράφει την επίδραση του ύδατος ενάντια στις κοιλιακές παθήσεις, «Πρέπει να θυμώμαστε και την επίδραση και την ισχύ των νερών... εντούτοις όμως σε ορισμένες ιδιοσυγκρασίες και σε κάποια νοσήματα τα νερά αυτά επιδρούν θεραπευτικά όταν πίνονται...όσοι πάσχοντες έχουν την κοιλιά σκληρή και με πολλά λίπη, εις αυτούς επιβάλλεται να πίνουν νερά διαυγή, ελαφρά και γλυκά, όσοι έχουν κοιλιά μαλθακή, γεμάτη υγρά και εκάστοτε γεμάτη με φλέγμα, σε αυτούς αντιστοιχούν νερά πυκνά και σκληρά, αλμυρά όπως και αυτά που εκρέουν από μέρη κάτω από τη θάλασσα...».¹⁵

Στο έργο του «Περί Διαίτης» καταγράφει πληθώρα δράσεων, τόσο του κοινού ύδατος, όσο και του αλμυρού (μεταλλικού), «Σχετικά με το λουτρό ισχύουν τα εξής, Το πόσιμο νερό υγραίνει και δροσίζει, γιατί παρέχει στο σώμα υγρασία. Το λουτρό με αλμυρό νερό ζεσταίνει και αφυδατώνει, γιατί, καθώς είναι ζεστό από τη φύση του, απορροφά την υγρασία του σώματος. Τα λουτρά με ζεστό νερό, όταν κανείς είναι νηστικός, αδυνατίζουν και δροσίζουν, γιατί με τη θερμότητά τους απομυζούν την εργασία καθώς η σάρκα αδειάζει από την υγρασία, το σώμα δροσίζεται. Όταν το λουτρό ακολουθεί μετά από γεύμα, είναι θερμαντικό και υγραντικό, επειδή διαχέει σε μεγαλύτερη έκταση τα υγρά που υπάρχουν στο σώμα. Τα κρύα λουτρά έχουν αντίθετο αποτέλεσμα. Καθώς είναι κρύα, ζεσταίνουν το σώμα, όταν είναι άδειο (νηστικό). Αντίθετα, μετά από το φαγητό, αφαιρούν την υγρασία που υπάρχει, και, καθώς είναι ξηρά, γεμίζουν το σώμα με την υπάρχουσα ξηρότητα. Η αποχή από τα λουτρά ξεραιίνει, καθώς το υγρό καταναλώνεται το ίδιο συμβαίνει και με την αποχή από επαλείψεις...».¹⁶

Στο «Περί Διαίτης Οξέων» γράφει για τη λουτροθεραπεία, «Σε πολλά νοσήματα είναι δυνατόν να βοηθήσει το λουτρό γενόμενο συνεχώς ή όχι. Μερικές φορές βρισκόμαστε στην ανάγκη να μην το χρησιμοποιούμε λόγω ελλείψεων μέσων παρασκευής του από το περιβάλλον του αρρώστου...

Πρέπει και ο λουόμενος να είναι ευγενικός και σιωπηλός, να μην κάνει τίποτε ο ίδιος όταν είναι στο λουτρό, αλλά άλλοι να του ρίχνουν νερό και να του αλείφουν το σώμα με λάδι όταν δεν είναι ήδη ξηρό... και να μην ψύχονται τα άκρα ούτε το κεφάλι ούτε το υπόλοιπο σώμα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λούζεται μετά από λήψη ροφημάτων και μετά το λουτρό να μη λαμβάνει αμέσως τέτοια... Δεν πρέπει επίσης να χορηγούμε λουτρό σε αρρώστους που η κοιλιά τους είναι υγρότερη απ' όσο πρέπει, δηλαδή πάσχουν από διάρροια. Ούτε πρέπει να το χορηγούμε σε αρρώστους με κοπρόσταση πριν να επέλθει κένωση. Επίσης, ούτε στους πολύ εξαντλημένους αρρώστους, ούτε σε αυτούς που έχουν ναυτία ή κάνουν εμετό ή έχουν πικρά ρειψίματα. Επίσης ούτε στους αιμορραγούντες από τη μύτη, εκτός αν η επίσταξη είναι ασήμαντος...».¹⁷

Ο Ιπποκράτης όμως δεν περιορίστηκε στην αναφορά γενικών αρχών, αλλά αναφέρθηκε ειδικά στην ωφέλεια της υδροθεραπείας σε συγκεκριμένες παθήσεις. Οι καταγραφές της ιπποκρατικής συλλογής αποτελούν τις πρώτες μορφές της υδροθεραπείας και της ιαματικής λουτροθεραπείας.³ Οι συγκεκριμένες ενδείξεις για την εφαρμογή της δίδονται στη συνέχεια. «...Όταν παρουσιαστεί ισχιαλγία, ο πόνος εμφανίζεται στην άρθρωση του ισχίου, στο άκρο της έδρας και στον γλουτό. Στο τέλος ο πόνος πλανάται σε όλο το πόδι. Στον ασθενή τούτο κάνει καλό, όταν παρουσιάζεται ο πόνος, να μαλακώνεις το σημείο στο οποίο εστιάζεται κάθε φορά, με λουτρά, θερμά επιθέματα και ατμόλουτρα και να προκαλείς κενώσεις...»,¹⁸ «Για όσους πόνους παρουσιάζονται ξαφνικά στο σώμα χωρίς πυρετό, ωφελεί να λούζεις τον άρρωστο με πολύ ζεστό νερό και να του βάζεις θερμά επιθέματα...»,¹⁹ «...Σχετικά με τον πόνο του πλευρού, είτε αυτός παρουσιάζεται από την αρχή της αρρώστιας, είτε αργότερα, καλό είναι να προσπαθήσει κανείς να τον ανακουφίσει αρχικά χρησιμοποιώντας θερμοφόρες. Ο αποτελεσματικότερος τρόπος είναι η χρησιμοποίηση ζεστού νερού μέσα σε ασκή ή σε κύστη, ή μέσα σε χάλκινο ή πήλινο δοχείο. Ανάμεσα στο πλευρό και σε αυτές πρέπει να παρεμβληθεί ένα μαλακό σώμα, για να μην είναι δυσάρεστη η επαφή. Καλό είναι να τοποθε-

τηθεί επιπλέον ένα μαλακό και μεγάλο σφουγγάρι βουτηγμένο σε ζεστό νερό και στυμμένο...»,²⁰ «Πνευμονία... όταν υποχωρεί ο πυρετός να τον λούζεις με ζεστό νερό και να του δίνεις πολλούς ζωμούς... Αν ο πνεύμονας πρηστεί από ερυσίπelas... Να δροσίσεις το σώμα του τοποθετώντας πάνω του τεύτλα που έχεις βουτήξει σε κρύο νερό, ιδίως όταν αρχίζει να πονά, ή βάζοντάς του πανιά που έχεις βουτήξει σε κρύο νερό και τα έχεις στύψει. Έτσι μπορεί να καλύτερέψει η κατάσταση του. Αν όχι, πρέπει να πάρεις κρύο πηλό που χρησιμοποιείται στην κεραμική, να τον βάλεις για κατάπλασμα και στη συνέχεια ο ασθενής να κοιμηθεί στο ύπαιθρο... Την επομένη πρέπει αν τον πλύνεις με πολύ και ζεστό νερό, εκτός από το κεφάλι...»,²¹ «στην πλευρίτιδα την τέταρτη μέρα πρέπει να γίνονται λουτρά, τα οποία πρέπει να επαναληφθούν την έβδομη αν δεν έχει πέσει ο πυρετός»,²² «...Τον ίκτερο πρέπει να θεραπεύεις έτσι, να μαλακώνεις εξωτερικά το σώμα του αρρώστου με θερμά λουτρά και να υγραίνεις την κοιλιά και την κύστη...»,²³ «τον ίκτερο από μέθη να τον θεραπεύεις και με λουτρά και ατμόλουτρα... τον επιδήμιο τον λούζεις με πολύ και ζεστό νερό... λουτρά... ατμόλουτρα»,^{24,25} «...στη στραγγουρία...κάνει καλό να μαλακώνει κανείς το σώμα εξωτερικά με θερμά λουτρά και εσωτερικά να υγραίνει την κοιλιά με τροφές που βοηθούν στην κίνησή της και την κύστη με ποτά που κάνουν τα ούρα όσο πιο ρευστά γίνεται...»,²⁶ «...Όταν ο άρρωστος νιώθει εξάντληση, έχει πυρετό και αίσθημα πλησμονής, πρέπει να τον πλένεις με πολύ νερό, να του κάνεις επαλείψεις με υγρά και να τον θερμαίνεις όσο γίνεται περισσότερο, ώστε καθώς ανοίγουν οι πόροι του σώματος να βγει ο πυρετός με τη θερμότητα...»,²⁷ «Η κόπωση πρέπει να θεραπεύεται με τον ακόλουθο τρόπο, διαλύοντας δηλαδή το συσσωρευμένο υγρό με ατμόλουτρα και ζεστά λουτρά...»,²⁸ «...στις αρρώστιες που προκαλούνται από τα νεφρά... τον υποβάλλεις ολόκληρο σε ατμόλουτρο»,²⁹ «στην ηπατίτιδα... σε τούτον τον άρρωστο, όταν πονάει, πρέπει να εφαρμόζεις την ίδια αγωγή και κυρίως να βάζεις τα ίδια θερμά επιθέματα που χρησιμοποιούνται στην πλευρίτιδα. Όταν τον αφήνει ο πόνος, να τον λούζεις με πολύ και ζεστό νερό...»,³⁰ «...στον τύφο... όταν νιώθει να καίγεται (ο άρρωστος),

να του βάζεις πανιά βουτηγμένα στο κρύο νερό στα σημεία που λείει πως το κάψιμο είναι εντονότερο...». ³¹ Όσον αφορά στον έντονο σημειακό πόνο, επιθέματα τεύτλων ή απλών πανιών βουτηγμένα σε θερμό ή κρύο νερό χρησιμοποιήθηκαν για την επίτευξη τοπικής αναλγησίας σε διάφορα σημεία του σώματος.³²⁻³⁴

3. Συμπεράσματα

Στην εποχή του Ιπποκράτη, τα θερμά, τα ψυχρά, τα αλατούχα ύδατα και η ιαματική λουτροθεραπεία γενικότερα, βρέθηκαν στο κέντρο της θεραπευτικής ιατρικής. Αν και ο πολύπλευρος και πολυπαραγοντικός θεραπευτικός τους μηχανισμός υπήρξε τότε ασαφής, εντούτοις μέσα από την ορθολογική προσέγγιση του Ιπποκράτη, αναδείχθηκε η ευεργεσία του ύδατος τόσο ως προς τον εξαγνισμό, δηλαδή την επίτευξη μιας εσωτερικής ισορροπίας, αλλά και την αντιμετώπιση μίας σειράς νοσολογικών οντοτήτων.³⁵ Για πρώτη φορά επιχειρείται η αιτιολόγηση της νόσου από φυσικά αίτια, ενώ παράλληλα εντείνεται ο εξοβελισμός των υπερφυσικών παραγόντων και της αόριστης αποδοχής της θείας παρέμβασης, που ρυθμίζουν περισσότερο την αρμονία και την τάξη στη φύση, παρά προκαλούν τη νόσο. Η Ιπποκρατική Συλλογή, είναι το πρώτο σύγγραμμα της ιατρικής βιο-κλιματολογίας και της περιβαλλοντικής ιατρικής που συστηματικά αναφέρεται στην υδροθεραπεία.^{7, 36}

Η μελέτη αυτή καταδεικνύει ότι η χρήση της θεραπευτικής υδροθεραπείας και της ιαματικής λουτροθεραπείας στη σύγχρονη εποχή, δεν είναι παρά ένα αντίγραφο της λαμπρής εποχής των αρχαίων Ελλήνων. Το υδροχαρές πνεύμα τους, κατέστησε την υδροθεραπεία σημαντικό μέρος της θεραπευτικής. Η υδροφιλία των ιατρών-φιλοσόφων αποδεικνύεται από τα καθημερινά λουτρά, θερμά, ψυχρά, αλλά και θαλάσσια που ελάμβανε ο Ιπποκράτης, ο οποίος υπήρξε και εξαίρετος κωπηλάτης. Αυτή η άκρως πολιτισμένη εποχή διαφώτισε όλες τις επόμενες. Ο Ιπποκράτης αποδεικνύεται ως ο πρωτοπόρος στη θεραπευτική και ιαματική υδροθεραπεία, θέτοντας τις βάσεις για την επιστημονική τεκμηρίωση της άξιας της ως θεραπευτικού μέσου.³⁷⁻³⁹

Βιβλιογραφία

1. Μάνδουλα-Κουσουνη Μ. Το νερό ως θεμελιώδες στοιχείο ζωής από τη φιλοσοφική άποψη στην υγιεινή και θεραπευτική πρακτική των λαών της Ανατολικής Μεσογείου. *Ιατρ Χρον Βορειοδυτικής Ελλάδος* 2010, 6:71–75
2. Παναγιωτάτου Α. *Η Υγιεινή του Περιβάλλοντος παρά τοις Αρχαίοις Ελλήσι*, Αλεξάνδρεια, 1916:172–176
3. Λούκα Γ. Συμβολή εις τη μελέτη των μηχανισμών δράσεων των ιαματικών πηγών στη μεταβολή της ψυχικής διάθεσης του ανθρώπου κατά τη λουτροθεραπευτική αγωγή. Διδακτορική Διατριβή, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Χατσέρα Δ. Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 2005:9–15
4. Jackson P. Waters and spas in the classical world. *Med Hist* 1990, 10(Suppl):1–13
5. Routh BH, Bhowmik PK, Parish CL et al. Balneology, Mineral Water, and Spas in Historical Perspective. *Clin Dermatol* 1996, 14:551–554
6. Τσουκαλάς Γ, Χωρέμη Ειρ, Δουλγέρη-Ιντζεσιλογλου Αρ. Πεπαρήθιο Ασκληπιείο, Μια ιστορική διαδρομή. *Ιατρική* 2011, 100:147–151
7. Τσουκαλάς Ι. *Η Ελληνική Παιδιατρική από τον Όμηρο μέχρι σήμερα*. Science Press, Σκόπελος-Θεσσαλονίκη, 2008:230–231
8. Bender T, Balint PV, Balint GP. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:949–950
9. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther* 2003, 16:132–140
10. Ιπποκράτους, De aëre aquis et locis. In: Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Vol. 2. Paris: Baillière, 1840 (repr. Amsterdam: Hakkert, 1961):90 (Cod: 7,685: Med)
11. Ιπποκράτους, De diaeta i-iv. In: Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Vol. 6. Paris: Baillière, 1849 (repr. Amsterdam: Hakkert, 1962): 472. (Cod: 20,472: Med)
12. Ιπποκράτους, De diaeta in morbis acutis. In: Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Vol. 2. Paris: Baillière, 1840 (repr. Amsterdam: Hakkert, 1961): 358. (Cod: 6,381: Med)
13. Ιπποκράτους. «Περί υγρών Χρήσιος», § 6. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:211–215
14. Ιπποκράτους. «Περί υγρών Χρήσιος», § 2. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:202
15. Ιπποκράτους. «Περί αέρων και Υδάτων και Τόπων». Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:39,40
16. Ιπποκράτους. «Περί Διαίτης», § 57. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:129–131
17. Ιπποκράτους. «Περί διαίτης Οξέων», § 18. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:79–83
18. Ιπποκράτους. «Περί Παθών», § 29. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:59
19. Ιπποκράτους. «Περί Παθών», § 16. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:41
20. Ιπποκράτους. «Περί Διαίτης Οξέων», § 7. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:41
21. Ιπποκράτους. «Περί των Εντός Παθών», § 3,7 & 12. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:109,119,129
22. Ιπποκράτους. «Περί Τόπων των Κατά Άνθρωπον», § 17. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:335
23. Ιπποκράτους. «Περί παθών», § 33. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:63
24. Ιπποκράτους. «Περί των Εντός Παθών», § 36, 37 & 38. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:195,197,199
25. Ιπποκράτους. «Περί Τόπων των Κατά Άνθρωπον», § 28. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:347
26. Ιπποκράτους. «Περί Παθών», § 32. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:61
27. Ιπποκράτους. «Περί Τόπων των Κατά Άνθρωπον», § 27. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:345
28. Ιπποκράτους. «Περί Διαίτης», § 66. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:141,143
29. Ιπποκράτους. «Περί των Εντός Παθών», § 14 & § 17. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:137, 143
30. Ιπποκράτους. «Περί των Εντός Παθών», § 26. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:173
31. Ιπποκράτους. «Περί των Εντός Παθών», § 39. Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:199
32. Ιπποκράτους. De flatibus. In: Littré I (ed) *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Vol. 6. Paris: Baillière, 1849 (repr. Amsterdam: Hakkert, 1962): 90–114. (Cod: 2,923:Med)
33. Ιπποκράτους. Aphorismi. In: Littré I (ed) *Oeuvres complètes*. Vol. 4. Paris: Baillière, 1844 (repr. Amsterdam: Hakkert, 1962):458–608. (Cod: 7,374:Med)
34. Ιπποκράτους, «Περί γυναικείων το δεύτερον». Εκδόσεις Κάκτος, Αθήνα, 1992:4,7,16,19,20,22,26,28,32,35,41,47, 48,52,53,83,85,89,92,97–100,103
35. Μαρκέτος Σ. *Αρχή των όντων το ύδωρ. Επτά Ημέρες*. Καθημερινή, Αθήνα, 2001, 24 Ιουνίου, 2–6
36. Pope C. *Practical Hydrotherapy*, Cincinnati Medical Book Company, Cincinnati, 1909:7
37. Σακελάριος Τ. *Τα λουτρά των Αρχαίων Ελλήνων*. Βαρβαρέσσος ΣΠ, Αθήνα:19
38. Panagiotatou A. Baths and bathing in Ancient Greece. *History of Cambridge University, Section of the History of Medicine, Documents*. Cambridge Press, Cambridge, 1920:107–121
39. Shew J. *Hydrotherapy, or, The water-cure*. Fowlers and Wells, New York, 1851:17