

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015 ΤΟΜΟΣ 104 ΤΕΥΧΟΣ 2

ιατρικὴ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Σπονδυλαρθρίτιδες

¹³¹I και 2ος πρωτοπαθής καρκίνος

Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα

Αντιβιταμίνες K

Εκκολπώματα λεπτού εντέρου

Πρόσληψη κόκκινου κρέατος: Συστάσεις για ενήλικες

Spondyloarthritis

¹³¹I and 2nd primary cancer

Vitamin D deficiency in Greece

Antivitamins K

Small intestinal diverticulosis

Red meat intake: Guidelines for adults



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

MARCH-APRIL 2015 VOLUME 104 No 2

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:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις

ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

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 2014

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί- 130 €

Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδης

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

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publications

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS -GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

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 €

2014 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

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

K. Stamou

Treasurer

P. Athanassiou

Members

D. Dimitroulopoulos

A. Zetos

Chr. Kalantzis

I. Kalliatos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

M. Karamanou

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Σπονδυλαρθρίτιδες. Διαγνωστική προσέγγιση και ταξινόμηση.
Π. Αθανασίου 91

Ραδιενεργό ιώδιο και κίνδυνος δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου. *Κ. Ντάλλες, Ι. Κώστογλου-Αθανασίου* 100

Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα. Από τα νεογνά ως τους υπερήλικες.
Π.Ν. Συγκελλάκης 109

Αντιβιταμίνες Κ. *Ε. Φέσκου, Σ.Ε. Μαυρουδέας, Δ. Μαυρουδέας* 121

Η αντιμετώπιση των εκκολπωμάτων του λεπτού εντέρου. *Μ. Σταματάκος, Κ. Ντζέρος, Σ. Σωτηριανάκος* 128

Ειδικό άρθρο

Πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος. Σχέση με την υγεία και συστάσεις για ενήλικες στην Ελλάδα. *Β. Μπενέτου, Χ.Μ. Καστορίνη, Κ. Μπελογιάννη, Κ. Ζώτα, Ε. Παπαδημητρίου, Ι. Σπυρίδης, Ρ. Κωστή, Δ. Παναγιωτάκος, Α. Λινού* 136

Contents

Reviews

Spondyloarthritis. Diagnostic evaluation and classification.
P. Athanassiou 91

Radioiodine and risk of second primary cancer. *K. Ntalles, I. Kostoglou-Athanassiou* 100

Vitamin D deficiency in Greece. From the newborn to the very old.
P.N. Singhellakis 109

Antivitamins K. *E. Feskou, S.E. Mavroudeas, D. Mavroudeas* 121

Management of small intestinal diverticulosis. *M. Stamatakos, K. Ntzeros, S. Sotirianakos* 128

Special article

Red and processed meat intake. Associations with health and guidelines for adults in Greece. *V. Benetou, Ch.M. Kastorini, K. Belogianni, D. Zota, E. Papadimitriou, I. Spiridis, R. Kosti, D. Panagiotakos, A. Linos* 136

Σπονδυλαρθρίτιδες Διαγνωστική προσέγγιση και ταξινόμηση

Π. Αθανασίου

Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι σπονδυλαρθρίτιδες είναι ομάδα νοσημάτων με κλινικές, ακτινολογικές και γενετικές ομοιότητες. Αν τα νοσήματα αυτά δεν διαγνωστούν και θεραπευθούν εγκαίρως οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα. Ατυχώς, διάγνωση και εφαρμογή θεραπείας συχνά καθυστερούν. Η ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) ανέπτυξε νέα κριτήρια για την ταξινόμηση της αξονικής και περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας. Τα νέα αυτά κριτήρια εισάγουν την οντότητα της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις, δηλαδή, της σπονδυλαρθρίτιδας κατά την οποία δεν ανιχνεύεται ακτινολογικά ιερολαγονίτιδα. Τα νέα κριτήρια τυποποιήθηκαν με τον σκοπό να βελτιώσουν τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών και τελικά να οδηγήσουν σε έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία της σπονδυλαρθρίτιδας στην κλινική πράξη.

Λέξεις ευρετηρίου Σπονδυλαρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, μη ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ιερολαγονίτιδα, κριτήρια.

1. Εισαγωγή

Ο όρος σπονδυλαρθρίτιδα¹ είναι γενικός όρος που ισχύει για ομάδα ρευματικών νοσημάτων με χαρακτηριστικά παρόμοια και διαφορετικά από άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και ιδιαίτερα από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα νοσήματα που συμπεριλαμβάνονται στις σπονδυλαρθρίτιδες έχουν κλινικές, ακτινολογικές και γενετικές ομοιότητες. Ο όρος σπονδυλαρθρίτιδα περιλαμβάνει την αγκυ-

Spondyloarthritis Diagnostic evaluation and classification

P. Athanassiou

Rheumatologic Department, “St. Paul” General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Spondyloarthritis refers to a group of disease entities with clinical, radiographic and genetic similarities. If spondyloarthritis is not diagnosed and treated early it can lead to significant morbidity. Unfortunately, diagnosis and therapy are frequently delayed. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) has developed new criteria for the classification of axial and peripheral spondyloarthritis. The new criteria implement the entity of non-radiographic axial spondyloarthritis, in which sacroiliitis is not detected radiologically. The new criteria were formulated with the aim to improve planning of clinical trials and ultimately to lead to early and effective diagnosis and treatment of spondyloarthritis.

Key words Spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, sacroiliitis, criteria.

λωτική σπονδυλαρθρίτιδα, την αντιδραστική αρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αρθρίτιδα επί φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και την αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα. Τα χαρακτηριστικά που συνδέουν τις νοσολογικές αυτές οντότητες είναι η σχέση με το HLA-B27, ο χαρακτηριστικός τύπος της αρθρίτιδας που είναι ασύμμετρη, ολιγοαρθρική και αφορά κυρίως στα κάτω άκρα, η πιθανή ιερολαγονίτιδα, η σπονδυλίτιδα, η ενθεσίτιδα, η δακτυλίτιδα και η φλεγμονή του

οφθαλμού.² Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας στην Ευρώπη είναι 0,3–0,5% και των σπονδυλαρθρίτιδων συνολικά 1–2%.³ Δεδομένα από τη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής δείχνουν ότι ο επιπολασμός της σπονδυλαρθρίτιδας συνολικά στη χώρα αυτή μπορεί να είναι έως 1,4%.⁴

Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα είναι ο κύριος εκπρόσωπος της ομάδας και χαρακτηρίζεται από επικρατούσα αξονική προσβολή.⁵ Η παρουσία ιερολαγονίτιδας είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης.⁶ Επειδή η ακτινολογική απεικόνιση της ιερολαγονίτιδας χρειάζεται 8 ως 11 χρόνια, η διάγνωση της σπονδυλαρθρίτιδας συχνά καθυστερεί.⁷

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει φλεγμονή των ιερολαγονίων αρθρώσεων^{8,9} πριν από την εμφάνιση ακτινολογικών αλλοιώσεων ορίζοντας με τον τρόπο αυτόν την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις.^{10,11} Η νοσολογική αυτή οντότητα ορίστηκε με τα κριτήρια ταξινόμησης της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας που δημοσιεύθηκαν από την ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society).¹² Ορισμένοι παράγοντες, όπως τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά τη διάγνωση, αναγνωρίστηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες προόδου σε ιερολαγονίτιδα με ακτινολογικές αλλοιώσεις, οδηγώντας με τον τρόπο αυτόν στην οριστική διάγνωση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας. Οι δύο αυτές νοσολογικές οντότητες έχουν παρόμοια κλινική έκφραση, κλινικά χαρακτηριστικά και ενεργότητα, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει συνέχεια μεταξύ των δύο οντοτήτων.¹³ Οι μη ακτινολογικές οντότητες παρατηρούνται σε γυναίκες και ασθενείς με πρόσφατη εισβολή συμπτωμάτων και θεωρούνται προακτινολογικές οντότητες. Αν και η χρήση της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη για την αναγνώριση της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς απεικονιστικά ευρήματα σύμφωνα με τα κριτήρια ASAS, η αρχική διάγνωση βασίζεται κυρίως σε συμπτώματα φλεγμονώδους οσφυαλγίας. Η παρουσία άλλων τυπικών κλινικών χαρακτηριστικών όπως η θετικότητα ως προς το HLA B27 και/ή η ακτινολογικά

επιβεβαιωμένη ιερολαγονίτιδα αυξάνουν τη διαγνωστική πιθανότητα και υποδεικνύουν την ανάγκη αξιολόγησης από ειδικό ρευματολόγο.

Η σπονδυλαρθρίτιδα αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί εγκαίρως, οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα.^{14,15} Ατυχώς, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση συχνά καθυστερούν για πολλά χρόνια.⁷ Η ASAS (Assessment of Spondylarthritis International Society) έχει εισάγει νέα κριτήρια για την ταξινόμηση της αξονικής και περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας.¹² Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της σπονδυλαρθρίτιδας δημιουργήθηκαν με σκοπό τον αρτιότερο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών που τελικά θα οδηγήσει σε έγκαιρη και πιο αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία της νόσου στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα με τυπική εισβολή στη νεαρή ηλικία, χωρίς ή με καθυστερημένη θεραπευτική αγωγή σχετίζεται με βαριά συμπτωματολογία, και απώλεια λειτουργικότητας σε μια ηλικία που φυσιολογικά είναι παραγωγική.¹⁶ Ευκαιρίες για έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση προσκρούουν σε δυσκολίες όπως η έγκαιρη διάγνωση καθώς έχει αναφερθεί καθυστέρηση 8–11 ετών μεταξύ εισβολής των συμπτωμάτων και χρόνου διάγνωσης.⁷ Οι αιτίες καθυστερημένης διάγνωσης είναι πολλές και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η έλλειψη παθολογικών κλινικών χαρακτηριστικών ή εργαστηριακών ευρημάτων. Η οσφυαλγία εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά είναι εξαιρετικά συχνή στον γενικό πληθυσμό και συχνά η φλεγμονώδης αιτιολογία της διαφεύγει της προσοχής. Επιπροσθέτως, η ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ιερολαγονίτιδα, που ιστορικά θεωρείται θεμέλιος λίθος της διάγνωσης της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας, μπορεί να απαιτήσει πολλά χρόνια για να εμφανισθεί.

Η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας ήταν λιγότερο κρίσιμη στο παρελθόν, καθώς οι θεραπευτικές επιλογές ήταν περιορισμένες. Η έλευση των TNFα αναστολέων που χρησιμοποιούνται επιτυχώς για την αντιμετώπιση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας και την αναστολή της προόδου της περιφερικής αρθρίτιδας σε άλλες μορφές σπονδυλαρθρίτιδας έχει αλλάξει αυτή την κατάσταση.¹⁷ Μια μεγάλη πρόκληση τις πρόσφατες δεκαετίες ήταν η έλλειψη διαγνωστικών κριτηρίων ή κριτηρίων ταξινόμησης που επιτρέπουν την έ-

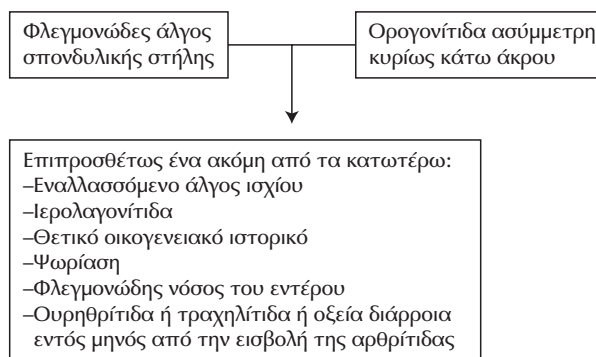
γκαιρη διάγνωση και εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής αλλά και διευκολύνουν τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. Η ανάπτυξη των κριτηρίων ταξινόμησης της ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) για την αξονική και περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα αποτελεί πολύτιμη συνεισφορά όσον αφορά στην έγκαιρη διάγνωση και εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής. Η εργασία αυτή αναφέρεται στην ανάπτυξη των κριτηρίων αυτών και στα δυνητικά πλεονεκτήματά και μειονεκτήματά τους.

2. Ανάπτυξη των νέων κριτηρίων

Μια μεγάλη πρόκληση όσον αφορά στη διάγνωση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας είναι ότι η οσφυαλγία, που είναι κυρίαρχο σύμπτωμα, είναι εξαιρετικά συχνή στον γενικό πληθυσμό.¹⁸ Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα της μελέτης NHANES η χρόνια οσφυαλγία παρατηρείται μέχρι και σε 19% των Αμερικανών.⁴ Τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την ταξινόμηση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας αναπτύχθηκαν το 1984.⁶ Απαιτούσαν την πλήρωση τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου και την ακτινογραφική απεικόνιση ιερολαγονίτιδας. Ενώ η παρουσία φλεγμονώδους οσφυαλγίας αντικατέστησε το λιγότερο ειδικό σύμπτωμα της χαμηλής οσφυαλγίας που είχε χρησιμοποιηθεί στα κριτήρια της Ρώμης και τα προηγούμενα κριτήρια της Νέας Υόρκης,¹⁹ η παρουσία ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης ιερολαγονίτιδας δημιούργησε το πρόβλημα της έλλειψης ευαισθησίας όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς πρώιμα στην πορεία της νόσου. Τα κριτήρια Amor και European Spondyloarthropathy Group (ESSG) αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990.²⁰⁻²² Ενώ τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης⁶ ασχολούνται μόνο με την ταξινόμηση της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας, τα κριτήρια Amor²⁰ (πίν. 1) και ESSG²² (σχήμα 1) ασχολούνται με όλο το φάσμα της σπονδυλαρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης και της αδιαφοροποίητης νόσου, που είχε αγνοηθεί σε πολλές μελέτες λόγω μη ύπαρξης επαρκούς ορισμού. Τα κριτήρια ESSG²² έχουν συνθήκες εισαγωγής κατά το ότι προϋποθέτουν την παρουσία φλεγμονώδους σπονδυλικού άλγους ή ορογονίτιδας. Τα κριτήρια Amor²⁰ έχουν κατάλογο δώδεκα παραμέτρων χωρίς προαπαιτούμενα.

Πίνακας 1. Κριτήρια των σπονδυλαρθροπαθειών κατά Amor 1990 (μετά τροποποίηση από Amor et al 1990²⁰)

Κλινικά χαρακτηριστικά	Βαθμός
Οσφυαλγία νυκτερινή ή πρωινή δυσκαμψία οσφύος	1
Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	2
Άλγος στο ισχίο ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο εναλλασσόμενο	1 (2)
Εξοίδηση δακτύλου χειρός ή ποδός	2
Άλγος στην πτέρνα ή καλώς καθορισμένη ενθεσίτιδα	2
Ιρίτιδα	2
Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα/τραχηλίτιδα εντός μηνός πριν από την εισβολή	1
Οξεία διάρροια εντός μηνός πριν από την εισβολή της αρθρίτιδας	1
Ψωρίαση, βαλανίτιδα ή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Crohn's ή ελκώδης κολίτιδα)	2
Ιερολαγονίτιδα (αμφοτερόπλευρη βαθμού 2 ή ετερόπλευρη βαθμού 3)	2
HLA-B27 (+) ή θετικό οικογενειακό ιστορικό σπονδυλαρθροπάθειας	2
Άμεση (<48 h) απόκριση στα ΜΣΑΦ	2



Σχήμα 1. Κριτήρια ταξινόμησης της σπονδυλαρθρίτιδας της European SpA Study Group (μετά τροποποίηση από Dougados et al 1991²²)

Τα κριτήρια Amor εφαρμόζονται κάπως καλύτερα από τα κριτήρια ESSG στην ταξινόμηση της πρώιμης σπονδυλαρθρίτιδας, κάτι που μπορεί να αποδοθεί στην αναφορά τους στο HLA-B27 και στη θεραπευτική απάντηση στα ΜΣΑΦ.

3. Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ASAS για την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Η ανάπτυξη των νέων κριτηρίων ξεκίνησε με 20 ειδικούς στη σπονδυλαρθρίτιδα, που όλοι ήταν μέλη της ASAS, οι οποίοι ανασκόπησαν 71 πραγματικούς ασθενείς που παρουσιάστηκαν σε ρευμα-

τολογικό τμήμα στο Βερολίνο της Γερμανίας.²³ Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με βάση το ιστορικό χρονίας οσφυαλγίας αγνώστου αιτιολογίας και την πιθανή διάγνωση της σπονδυλαρθρίτιδας. Τα κλινικά δεδομένα συμπεριλάμβαναν φύλο, ηλικία, διάρκεια οσφυαλγίας, ιστορικό, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, και παρουσιάστηκαν στους ειδικούς ως ασθενείς εργασιών – paper patients. Όσον αφορά στην απεικόνιση, οι πληροφορίες για την παρουσία ιερολαγονίτιδας σε απλές ακτινογραφίες δόθηκαν σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης.⁶ Οι ασθενείς υποβλήθηκαν επιπροσθέτως σε MRI ιερολαγονίων αρθρώσεων, και τα ευρήματα της MRI χαρακτηρίστηκαν ως παρουσία ή απουσία ενεργού φλεγμονής.

Οι τυπικοί αυτοί ασθενείς εργασιών –paper patients– παρουσιάστηκαν αρχικά και ταξινομήθηκαν χωρίς τη διάγνωση της MRI και τα υποψήφια κριτήρια ταξινόμησης τυποποιήθηκαν με βάση την κλινική διάγνωση, ενώ έγινε ταυτόχρονη αναφορά στα απεικονιστικά ευρήματα. Ένα από τα ενδιαφέροντα ευρήματα κατά τη διεργασία της ανάπτυξης των υποψηφίων κριτηρίων ήταν η μεγάλη αναλογία ασθενών (96%) που δεν είχαν ακτινογραφικά εμφανή ιερολαγονίτιδα και έτσι θεωρήθηκαν ότι είχαν αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις. Επιπροσθέτως, η MRI βρέθηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ταξινόμηση. Σε 21% των ασθενών η γνώμη των ειδικών όσον αφορά στην ταξινόμηση άλλαξε όταν παρουσιάστηκαν τα δεδομένα της MRI. Η αίσθηση των ειδικών ήταν ότι τα νέα κριτήρια θα έπρεπε να επιτρέπουν την ταξινόμηση με βάση κλινικά κριτήρια μόνο, και ο αριθμός και ο συνδυασμός των κλινικών χαρακτηριστικών επιλέχθηκαν με βάση ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας.

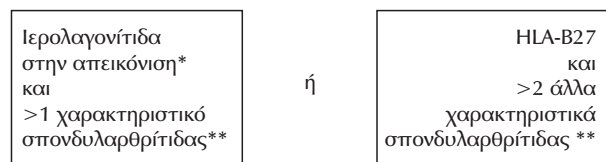
Τα υποψήφια κριτήρια κατόπιν αξιολογήθηκαν σε ανεξάρτητη προοπτική διεθνή μελέτη 649 ασθενών από 25 κέντρα. Οι προϋποθέσεις εισαγωγής ήταν ιστορικό χρονίας οσφυαλγίας διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών αγνώστου αιτιολογίας που εισέβαλε πριν από την ηλικία των 45 ετών με ή χωρίς περιφερικά συμπτώματα. Σε όλους τους ασθενείς έγινε HLA-B27, CRP και βαθμολογήθηκε η ιερολαγονίτιδα,¹² ενώ έγινε MRI στους πρώτους 20 ασθενείς από κάθε κέντρο.

Η διάγνωση από έναν ειδικό, αξονική ή απουσία σπονδυλαρθρίτιδας χρησιμοποιήθηκε σαν

λυδία λίθος. Τα τελικά κριτήρια αποφασίσθηκαν με ψηφοφορία μεταξύ των μελών της ASAS. Τα τελικά κριτήρια συμπεριλαμβάνουν έναν βραχίονα απεικονιστικό και έναν βραχίονα κλινικό¹² (σχήμα 2). Με εφαρμογή των τελικών κριτηρίων, ασθενής με χρονία οσφυαλγία με εισβολή πριν από την ηλικία των 45 ετών μπορεί να ταξινομηθεί ως έχων αξονική σπονδυλαρθρίτιδα αν υπάρχει ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά, είτε ακτινολογικά είτε με MRI, εκ παραλλήλου με τουλάχιστον ένα άλλο χαρακτηριστικό σπονδυλαρθρίτιδας, ή αν υπάρχει απουσία ιερολαγονίτιδας, θετικό HLA-B27 μαζί με τουλάχιστον δύο άλλα κλινικά χαρακτηριστικά σπονδυλαρθρίτιδας. Τα νέα κριτήρια λειτούργησαν καλά στη μελέτη αξιολόγησης, με ευαισθησία 82,9% και ειδικότητα 84,4%.²⁴

4. Προοπτικές και παγίδες των νέων κριτηρίων αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας

Μια σημαντική άποψη των κριτηρίων αυτών ήταν η ενσωμάτωση της έννοιας της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις. Η έννοια αυτή αναφέρεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα αξονικής νόσου που δεν έχουν ακτινολογικά ευρήματα βλάβης στις ιερολαγονίες αρθρώσεις ώστε να πληρούν τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης.^{6,25} Η οντότητα αυτή είναι μέρος του ίδιου φάσματος των νοσολογικών οντοτήτων της σπονδυλαρθρίτιδας. Σε μελέτη στη Γερμανία μελετήθηκε προοπτικά η πορεία της νόσου σε ασθενείς με πρώιμη αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και αξονική σπονδυ-



*Ενεργός (οξεία) φλεγμονή στην MRI, υποδεικνύουσα ιερολαγονίτιδα σχετιζόμενη με σπονδυλαρθρίτιδα ή οριστικά ακτινολογική ιερολαγονίτιδα σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης

** Φλεγμονώδης οσφυαλγία, αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, ραγοειδίτιδα, δακτυλίτιδα, ψωρίαση, νόσος Crohn's (ελκώδης κολίτιδα), ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ, οικογενειακό ιστορικό σπονδυλαρθρίτιδας, HLA-B27 και αυξημένη CRP

Σχήμα 2. Τα κριτήρια ταξινόμησης της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας σύμφωνα με την ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) σε ασθενείς με οσφυαλγία διάρκειας >3 μηνών και ηλικία κατά την εισβολή <45 έτη (μετά τροποποίηση από Rudwaleit et al 2009¹²)

λαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις και βρέθηκε ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά, η παρουσία HLA-B27 και τα επίπεδα ενεργότητας της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων.²⁶

Η εισαγωγή της MRI, με ίδιο βάρος με την ακτινολογική ιερολαγονίτιδα, στα κριτήρια είναι μια σημαντική πρόοδος. Τα πλεονεκτήματα της MRI είναι η πολυεπίπεδη απεικόνιση, η απουσία ακτινοβολίας και η καλή απεικόνιση των ιστών.²⁷ Η MRI είναι εξαιρετικά ευαίσθητη όσον αφορά στην ανίχνευση της ιερολαγονίτιδας, κυρίως μέσω εμφάνισης του οιδήματος του μυελού των οστών που παριστά πρώιμα στάδια φλεγμονής.²⁸ Επιπροσθέτως, μια μελέτη έδειξε τη χρησιμότητα του οιδήματος του μυελού των οστών περί τις ιερολαγονίες στην πρόβλεψη της εμφάνισης αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας.²⁹

Ο ορισμός της θετικής MRI ή ενεργού ιερολαγονίτιδας με MRI που εφαρμόστηκε στα νέα κριτήρια έγινε με συμφωνία ρευματολόγων και ακτινολόγων.³⁰ Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι το οίδημα μυελού των οστών στις ιερολαγονίες αρθρώσεις δεν είναι απολύτως ειδικό σημείο φλεγμονής, καθώς μπορεί να εμφανισθεί και σε καταστάσεις μηχανικού stress. Έτσι, απρόσφορη χρήση της MRI ιερολαγονιών σε νέο ασθενή με χρόνια οσφυαλγία μηχανικής αιτιολογίας ενέχει τον κίνδυνο λανθασμένης διάγνωσης.³⁰ Ακόμη, ο αποκλεισμός της MRI σπονδυλικής στήλης αποτελεί ένα πρόσθετο πρόβλημα, καθώς είναι μια εξέταση που μπορεί να έχει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα.²⁹

Η δυνατότητα να ταξινομηθεί κάποιος με ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ακόμη και επί απουσίας θετικής MRI, με τη χρήση του κλινικού βραχίονα των κριτηρίων, ήτοι θετικό HLA-B27 με τουλάχιστον δύο χαρακτηριστικά σπονδυλαρθρίτιδας, είναι ένα από τα πλεονεκτήματα των νέων κριτηρίων αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.¹² Ωστόσο, καθώς ο επιπολασμός του HLA-B27 είναι 7,5% περίπου μεταξύ του καυκάσιου πληθυσμού στις ΗΠΑ, είναι δυνατόν κάποιος να διαγνωσθεί λάθος ως έχων σπονδυλαρθρίτιδα αν έχει κλινικά συμπτώματα και σημεία σπονδυλαρθρίτιδας και τυχαία θετικό HLA-B27. Η λανθασμένη αυτή ταξινόμηση μπορεί να συμβεί ακόμη περισσότερο αν ο ασθενής κατάγεται από πληθυσμό με αυξημένο επιπο-

λασμό HLA-B27 όπως οι γηγενείς Αμερικανοί. Η παγίδα αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ταξινομούνται ασθενείς με τον κλινικό βραχίονα των κριτηρίων.

Τα νέα κριτήρια αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας μελετήθηκαν σε ομάδα ασθενών με φλεγμονώδη οσφυαλγία σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς με φλεγμονώδη οσφυαλγία ταξινομήθηκαν ως έχοντες αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, με περισσότερους ασθενείς να πληρούν τον απεικονιστικό βραχίονα των κριτηρίων από ό,τι τον βραχίονα του HLA-B27. Αμφότεροι οι βραχίονες κριτηρίων έδειξαν καλή διαγνωστική χρησιμότητα αλλά μικρότερη προγνωστική ικανότητα όσον αφορά στην ακτινολογική εξέλιξη. Είναι πιθανό η απόδειξη ιερολαγονίτιδας με MRI να μην είναι καλός προγνωστικός δείκτης. Η προγνωστική χρησιμότητα της θετικής MRI μπορεί να περιορίζεται από την εισαγωγή ήπιου οιδήματος μυελού των οστών στον ορισμό της θετικής MRI.³¹ Είναι πιθανό ότι χρειάζονται και άλλοι προγνωστικοί παράγοντες εκτός από τα ευρήματα της MRI.

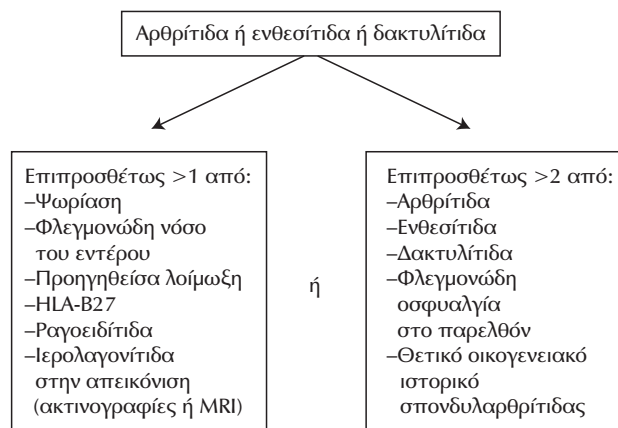
Το φορτίο νόσου της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι παρόμοιο με αυτό της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας. Για τον λόγο αυτόν είναι απόλυτα αναγκαίο να εδραιωθεί τρόπος έγκαιρης και αποτελεσματικής διάγνωσης και θεραπείας της οντότητας αυτής. Τα νέα κριτήρια αναμένεται να βοηθήσουν στον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών και μελετών παρατήρησης.³² Αναμένεται να έχουν άμεσες θεραπευτικές επιπτώσεις, καθώς υπάρχουν αποδείξεις της αποτελεσματικότητας των αντι-TNF παραγόντων σε ασθενείς με ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη σπονδυλαρθρίτιδα.^{33,34} Τα κριτήρια είναι σχεδιασμένα με σκοπό την ταξινόμηση, αλλά σε μια ρευματολογική κλινική μπορεί να συμβάλουν στη διάγνωση.

Η εφαρμογή των νέων κριτηρίων για διαγνωστικούς σκοπούς στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με προσοχή.³⁵ Υπάρχει κίνδυνος να χρησιμοποιηθούν σε πληθυσμό με μικρή πιθανότητα να έχουν σπονδυλαρθρίτιδα και να οδηγήσουν σε λανθασμένη χρήση των αντι-TNF παραγόντων σε ασθενείς με οσφυαλγία μηχανικής αιτιολογίας.

5. Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης ASAS για την περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα

Η διεργασία ανάπτυξης των νέων κριτηρίων για την περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα ήταν παρόμοια με αυτή της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας. Δύο ομάδες κριτηρίων με βάση την κλινική εκτίμηση εφαρμόστηκαν σε 35 ασθενείς εργασίας - paper patients, προσαρμόστηκαν και αξιολογήθηκαν. Οι ασθενείς δεν είχαν οσφυαλγία, αλλά είχαν περιφερικά συμπτώματα με εισβολή συνήθως προ της ηλικίας των 45 ετών. Ο αριθμός των ασθενών ήταν 266 από 24 κέντρα. Η κλινική διάγνωση, ως σπονδυλαρθρίτιδα ή απουσία σπονδυλαρθρίτιδας από έναν ρευματολόγο της ASAS, χρησιμοποιήθηκε σαν λυδία λίθος. Ορίστηκε τελική ομάδα κριτηρίων με τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας, 77,8% και 82,9%, αντίστοιχα. Αποτελείται από περιφερική αρθρίτιδα, συνήθως των κάτω άκρων, ασύμμετρη και/ή ενθεσίτιδα και/ή δακτυλίτιδα και πρόσθετα χαρακτηριστικά (σχήμα 3). Τα πρόσθετα αυτά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ψωρίαση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, προηγούμενη λοίμωξη, HLA-B27, ραγοειδίτιδα και ιερολαγονίτιδα στην απεικόνιση. Εναλλακτικά, τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να είναι δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, ιστορικό προηγούμενης φλεγμονώδους οσφυαλγίας και οικογενειακό ιστορικό σπονδυλαρθρίτιδας.³⁶

Τα νέα αυτά κριτήρια, όπως και τα κριτήρια της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, λειτουργούσαν κα-



Σχήμα 3. Κριτήρια ταξινόμησης της περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας (μετά τροποποίηση από Rudwaleit et al 2011³⁶)

λύτερα από τα κριτήρια Amor και ESSG, τα οποία είχαν προηγουμένως τροποποιηθεί ώστε να συμπεριλαμβάνουν τα ευρήματα της MRI, ειδικά όσον αφορά στην ευαισθησία.³⁶ Επιπρόσθετα, συνδυασμός των νέων κριτηρίων για την αξονική και περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα συγκρίθηκε με διάφορες παραλλαγές των κριτηρίων Amor και ESSG στον συνολικό πληθυσμό της ASAS αποτελούμενο από 975 ασθενείς. Η ισορροπία ευαισθησίας και ειδικότητας του συνδυασμού των νέων κριτηρίων ήταν καλύτερη από αμφότερα τα παλαιότερα κριτήρια, και ήταν 79,5% και 83,3%, αντίστοιχα.³⁶

6. Προοπτικές και παγίδες των νέων κριτηρίων περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας

Τα κριτήρια της περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας σηματοδοτούν μια αναδιοργάνωση των νοσημάτων σε ομάδες με βάση κλινικές εκδηλώσεις αντί της διάγνωσης υποκειμένων νοσολογικών οντοτήτων χωριστά. Μερικοί ειδικοί, που αναφέρονται σαν "lumpers" ήτοι οπαδοί της ομοιότητας των νοσημάτων, πιστεύουν ότι αυτό είναι σωστό καθώς θεωρούν ότι οι διάφορες οντότητες σπονδυλαρθρίτιδας είναι ποικίλη έκφραση των μειζόνων χαρακτηριστικών της ίδιας νόσου.³⁷ Ενοποιητικά χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν αυτή την άποψη είναι η σχέση με το HLA-B27, το κοινό έδαφος των θεραπειών που εφαρμόζονται και οι κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Γενετική σύνδεση υποδεικνύεται από ευρήματα που περιλαμβάνουν την ύπαρξη ψωρίασης σε ασθενείς με νόσο Crohn's.³⁸ Υπάρχει η ελπίδα ότι τα νέα κριτήρια θα επιτρέψουν την οργάνωση κλινικών δοκιμών για να εξεταστούν διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις σε κλινικές υποομάδες, ανεξάρτητα από την υποκειμένη αιτιολογία.³⁹

Ένα από τα πλεονεκτήματα των νέων κριτηρίων περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας είναι η εισαγωγή της μονοαρθρίτιδας και πολυαρθρίτιδας συμπληρωματικά προς την ολιγοαρθρίτιδα, που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κριτηρίων. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι ότι λιγότερα κλινικά χαρακτηριστικά απαιτούνται για την πλήρωση των νέων κριτηρίων. Η ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα συμπεριλαμβάνονται ως κριτήρια εισαγωγής μαζί με την αρθρίτιδα, ώστε ασθενής που εμφανίζεται με ενθεσίτιδα και/ή δακτυλίτιδα αλλά χω-

ρίς αρθρίτιδα να μπορεί να ταξινομηθεί ως έχων περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα. Η προσθήκη του HLA-B27 θεωρείται επίσης πλεονέκτημα, καθώς όλες οι σπονδυλαρθρίτιδες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη σχέση με αυτό το γονίδιο.⁴⁰

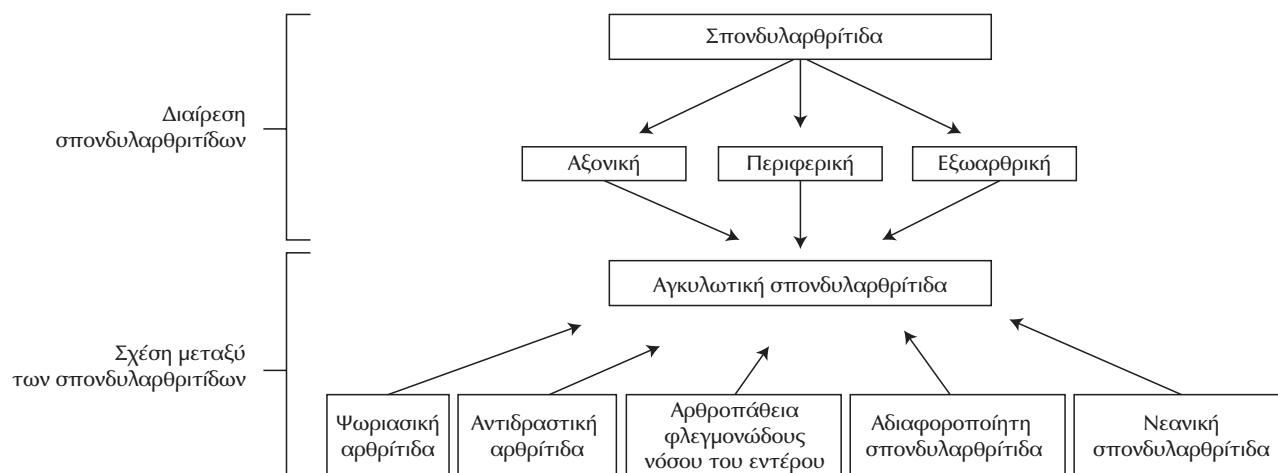
Η ομάδα των ειδικών, που είναι γνωστοί ως “splitters” ήτοι οπαδοί της διαφορετικότητας των νοσημάτων, τονίζουν τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων που προκαλούν περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα και θεωρούν ότι είναι αρκετά σημαντικές ώστε να απαιτούν διαφορετικά κριτήρια ταξινόμησης.³⁷ Οι “splitters” αναφέρονται σε διαφορές των νοσημάτων όσον αφορά στην κλινική εμφάνιση, την αιτιολογία και τις γενετικές αιτίες. Οι “splitters” εκφράζουν επίσης την επιφύλαξη κατά πόσο στο επίπεδο μιας κλινικής μελέτης οι παράμετροι έκβασης που έχουν αξιολογηθεί σε μια υποομάδα σπονδυλαρθρίτιδας μπορεί να εφαρμοσθούν και σε άλλες υποομάδες και θεωρούν ότι η εφαρμογή αυτή των παραμέτρων έκβασης μιας υποομάδας σπονδυλαρθρίτιδας σε άλλες υποομάδες μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη ερμηνεία της θεραπευτικής απόκρισης.³⁷ Νέα δεδομένα που εμφανίζονται για τη θεραπεία συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων μπορεί να μη λαμβάνονται υπόψη από τα νέα κριτήρια και να παραβλέπονται στις κλινικές μελέτες. Ένα παράδειγμα είναι η πρόσφατη ερευνητική εργασία που υποστηρίζει τη χρήση συνδυασμένης αντιμικροβιακής αγωγής στην αντιμετώπιση της αντιδραστικής αρθρίτιδας που επάγεται από χλαμύδια.⁴¹ Ακόμη,

εφόσον τα κριτήρια CASPAR για την ταξινόμηση της ψωριασικής αρθρίτιδας υπάρχουν ήδη, είναι αμφίβολο κατά πόσο τα νέα κριτήρια περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας θα χρησιμοποιηθούν σε κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιασθεί για τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.⁴²

Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα είναι ο αποκλεισμός ασθενών με εισβολή νόσου μετά την ηλικία των 45 ετών που δεν είναι ασυνήθης για την περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα.⁴³ Παραμένει επίσης ασαφές ποιος βαθμός αξονικής προσβολής επιτρέπει να ταξινομηθεί ένας ασθενής ως έχων περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα, και επίσης ποιος βαθμός περιφερικής προσβολής επιτρέπει την ταξινόμηση ασθενούς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Φαίνεται ότι αμφότερες οι ομάδες κριτηρίων μπορεί να πληρούνται σε διάφορα χρονικά σημεία στην πορεία της νόσου (σχήμα 4) και αυτό μπορεί να αποτελεί εμπόδιο στην ταξινόμηση των νοσημάτων για εφαρμογή σε κλινικές μελέτες.³⁹ Η χρήση αυτή των κριτηρίων ταξινόμησης της περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση ασθενούς σε απρόσφορο κλινικό περιβάλλον, ήτοι όταν εκ των προτέρων ο ασθενής έχει μικρή πιθανότητα να έχει περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα.

7. Συμπέρασμα

Μια μεγάλη πρόκληση που αποτελεί εμπόδιο στην αποτελεσματική θεραπεία της σπονδυλαρ-



Σχήμα 4. Σχέση μεταξύ των οντοτήτων της σπονδυλαρθρίτιδας σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης της σπονδυλαρθρίτιδας κατά ASAS. Στο επάνω μέρος της εικόνας φαίνεται η διαίρεση των σπονδυλαρθριτίδων ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνεται η σχέση μεταξύ των μορφών της σπονδυλαρθρίτιδας που σωρευτικά –lumped– φέρονται με τον όρο σπονδυλαρθρίτιδα (μετά τροποποίηση από Zeidler & Amor 2011³⁹)

θρίτιδας είναι η καθυστέρηση στη διάγνωση. Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ASAS υπόσχονται ενσωμάτωση των δεδομένων σε μέθοδο βελτίωσης και διόρθωσης του σχεδιασμού των κλινικών μελετών που σχετίζονται με τη σπονδυλαρθρίτιδα και ελπίζεται να οδηγήσουν σε έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα. Τα κριτήρια της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας ενσωματώνουν την οντότητα της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις και τον ρόλο της MRI στην εκτίμηση της σπονδυλαρθρίτιδας. Λειτουργούν καλύτερα σε σχέση με προηγούμενα κριτήρια όπως αυτά των Amor και ESSG. Η αναδιοργάνωση των οντοτήτων περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας που προτείνεται από τα νέα κριτήρια θεωρείται από μερικούς ειδικούς πρόοδος και από μερικούς βλαπτική εξέλιξη. Πρόοδος αποτελεί η αυξημένη έμφαση που δίδεται στην ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα και η εισαγωγή του HLA-B27 στα κριτήρια. Η απόφαση να μη γίνεται διάκριση μεταξύ διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων μπορεί να προκαλεί σύγχυση στην ερμηνεία παραμέτρων έκβασης και θεραπευτικής απόκρισης και μπορεί να μη συμπεριλαμβάνει υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν στη θεραπεία συγκεκριμένων οντοτήτων. Εκφράζεται επίσης η επιφύλαξη ότι αμφότερες οι ομάδες κριτηρίων μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση συγκεκριμένων ασθενών με μικρή αρχική πιθανότητα να έχουν σπονδυλαρθρίτιδα. Πρόκληση επίσης αποτελεί το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχει αλληλεπικάλυψη και μεταβολή

στην πορεία του χρόνου μεταξύ της περιφερικής και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

8. Μελλοντικές προοπτικές

Στο μέλλον θα γίνει προσπάθεια αξιολόγησης των κριτηρίων και εκτίμησης της αξίας τους στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Η περαιτέρω μελέτη της οντότητας της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις και η διεκρίνιση του ρόλου της MRI στη διάγνωση και κλινική παρακολούθηση καθώς και η πρόγνωση της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας αποτελούν επίσης στόχους για το μέλλον. Περαιτέρω μελέτη και συζήτηση επίσης θα υπάρξει όσον αφορά στον καλύτερο τρόπο κατηγοριοποίησης των διαφορετικών μορφών περιφερικής σπονδυλαρθρίτιδας και τον επιτρεπτό βαθμό αλληλεπικάλυψης της θεραπείας μεταξύ των διαφορετικών οντοτήτων. Καθώς εμφανίζονται νέα δεδομένα από κλινικές μελέτες και παράμετροι έκβασης τα κριτήρια θα χρειασθούν περαιτέρω βελτίωση. Μελλοντική ερευνητική εργασία επίσης θα εξετάσει τη χρησιμότητα των κριτηρίων αυτών όταν εφαρμόζονται σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα και θα εξετάσει τη χρησιμότητά τους στη διάγνωση συγκεκριμένων ασθενών. Γενικά, πάντως, παρά τις επιφυλάξεις και τους δυνητικούς περιορισμούς τα νέα αυτά κριτήρια ταξινόμησης της σπονδυλαρθρίτιδας αποτελούν βήμα προόδου στην αναζήτηση αποτελεσματικών μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης και κλινικής έρευνας στον τομέα της σπονδυλαρθρίτιδας.

Βιβλιογραφία

1. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A et al. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012, 38:441–476
2. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA et al. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20:401–417
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007, 369: 1379–1390
4. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:905–910
5. Tant L, Reygaerts T, Badot V et al. The new classification criteria for spondyloarthritis: implications in clinical practice. *Rev Med Brux* 2014, 35:223–227
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984, 27:361–368
7. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003, 23: 61–66
8. Schueller-Weidekamm C. Inflammatory spinal disease: Spondyloarthritis: Importance of imaging. *Radiologe* 2015, 55: 337–346
9. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Recent advances in imaging of the axial skeleton in spondyloarthritis for diagnosis, assessment of treatment effect, and prognostication. *Curr Rheumatol Rep* 2015, 17:60
10. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015, 1(Suppl 1):e000053
11. Gensler LS. Axial spondyloarthritis: the heart of the matter. *Clin Rheumatol* 2015, 34:995–998

12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:777–783
13. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014, 28:663–672
14. Seo MR, Baek HL, Yoon HH et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2015, 34:1397–1405
15. Martindale J, Goodacre L. The journey to diagnosis in AS/axial SpA: the impact of delay. *Musculoskeletal Care* 2014, 12:221–231
16. O’Shea F, Salonen D, Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007, 34:5–7
17. Danve A, Deodhar A. Screening and referral for axial spondyloarthritis - need of the hour. *Clin Rheumatol* 2015, 34:987–993
18. Violante FS, Mattioli S, Bonfiglioli R. Low-back pain. *Handb Clin Neurol* 2015, 131:397–410
19. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985, 24:242–249
20. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990, 57: 85–89
21. Amor B. Value of various signs as diagnostic criteria of spondylarthropathies. *Z Rheumatol* 1994, 53:230–233
22. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1218–1227
23. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:770–776
24. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010, 22:375–380
25. Colbert RA. Early axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010, 22:603–607
26. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 717–727
27. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A et al. Imaging in spondylarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004, 6:102–109
28. Oostveen J, Prevo R, den Boer J et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999, 26:1953–1958
29. Bennett AN, McGonagle D, O’Connor P et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008, 58:3413–3418
30. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1520–1257
31. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN et al. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:56–60
32. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P et al. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:765–767
33. Barkham N, Keen HI, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 946–954
34. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 1981–1991
35. Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases. *Ann Intern Med* 1998, 129:417–418
36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:25–31
37. Nash P, Mease PJ, Braun J et al. Seronegative spondylarthropathies: to lump or split? *Ann Rheum Dis* 2005, 64 Suppl 2:ii9–13
38. Barthel C, Biedermann L, Frei P et al. Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn’s disease under treatment with anti-TNF antibodies. *Digestion* 2014, 89:209–215
39. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:1–3
40. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Marzo-Ortega H. Clinical utility of the new ASAS criteria for spondyloarthritis and the disease activity score. *Curr Rheumatol Rep* 2011, 13:395–401
41. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010, 62:1298–1307
42. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006, 54:2665–2673
43. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R et al. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:1483–1487

Ραδιενεργό ιώδιο και κίνδυνος δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου

Κ. Ντάλλες,¹ Ι. Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Ιατρική Φυσική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-
Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η καρκινογόνος δράση της ακτινοβολίας είναι γνωστή από πολλά χρόνια και η χρησιμοποίηση του ραδιενεργού ιωδίου-131 (¹³¹I) στη διάγνωση των παθήσεων του θυρεοειδούς και τη θεραπεία ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και καρκίνο του θυρεοειδούς δημιούργησε το ερώτημα εάν μπορεί να προκαλέσει καρκίνο σε άλλα όργανα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο καρκίνος του θυρεοειδούς για τη θεραπεία του οποίου χορηγούνται μεγάλες δόσεις ¹³¹I. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς αυτό, αλλά οι περισσότερες εργασίες δείχνουν ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου (ΔΠΚ). Ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός και υπολογίζεται ότι είναι 20–30% μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά παρουσιάζεται στα σημεία συγκέντρωσης του ¹³¹I που είναι οι σιελογόνιοι αδένες και ο μυελός των οστών, καθώς επίσης στα σημεία απομάκρυνσής του από το σώμα που είναι η ουροποιητική και η πεπτική οδός. Εκ παραλλήλου, υπάρχουν ορισμένα ευρήματα που, χωρίς χορήγηση ¹³¹I, δείχνουν αύξηση του καρκίνου του θυρεοειδούς όταν υπάρχουν καρκίνοι σε άλλα όργανα και αντίστροφα. Δεν υπάρχει εξήγηση ως προς αυτό, αλλά μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και άλλους παράγοντες. Γενικά πάντως, ο μικρός κίνδυνος ανάπτυξης ΔΠΚ από τη χορήγηση ¹³¹I στον καρκίνο του θυρεοειδούς δεν αποτελεί αντένδειξη και πρέπει να συνιστάται αφού τα ευεργετικά του αποτελέσματα είναι σημαντικά, καθώς καταστρέφει τον θυρεοειδή, τις μεταστάσεις του και ελαττώνει τις υποτροπές της νόσου. Είναι απαραίτητο όμως να περιορίζεται στους ασθενείς εκείνους που αναμένονται κλινικά ευεργετήματα.

Radioiodine and risk of second primary cancer

K. Ntalles,¹ I. Kostoglou-Athanassiou²

¹Department of Medical Physics, Medical School, University of Athens, Athens, ²Department of Endocrinology, General Hospital of Athens “Korgialenio-Benakio”, Red Cross Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The carcinogenic effect of radiation is known for a long time and the use of radioactive iodine-131 (¹³¹I) in the diagnosis of thyroid diseases and the treatment of hyperthyroidism and thyroid cancer has given rise to the question whether it can cause cancer in other organs. Thyroid cancer is of special interest as large doses of ¹³¹I are used for its treatment. There is no consensus over the matter, however, most authors agree that there exists a risk of second primary malignancy. The risk is small and it is calculated as 20–30% greater than that of the general population. Cancers most often appear in the sites of ¹³¹I concentration, namely the salivary glands and the bone marrow, as well as in the sites of ¹³¹I clearance from the body, namely the urinary and gastrointestinal tract. At the same time, it appears that there is an independent risk of thyroid cancer in patients having cancer in other organs and a risk of cancer in other organs in thyroid cancer patients. There is no explanation for this observation, and it may be caused by genetic, environmental and other factors. Overall, the small risk of a second primary cancer from ¹³¹I in thyroid cancer patients is not a contraindication and therapeutic ¹³¹I should be administered as its beneficial effects are significant since it destroys thyroid cancer, its metastases and decreases disease recurrence. It is, however, important that administration of ¹³¹I should be limited to patients where beneficial effects are awaited. Overall, physicians should bear in mind the possibility of the development of a second primary cancer in thyroid cancer patients after treatment with ¹³¹I, as well as the possibility of the coexistence of another cancer

Γενικά, οι γιατροί πρέπει να έχουν υπόψη τους την πιθανότητα ανάπτυξης δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν ^{131}I , αλλά και ότι χωρίς αυτό μπορεί να συνυπάρχει καρκίνος θυρεοειδούς με άλλους καρκίνους. Η χορήγηση ^{131}I για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού και τη διάγνωση νοσημάτων του θυρεοειδούς δεν φαίνεται να συνδέεται με την εμφάνιση δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου.

Λέξεις ευρετηρίου Ραδιενεργό ιώδιο, καρκίνος θυρεοειδούς, υπερθυρεοειδισμός, δεύτερος πρωτοπαθής καρκίνος, λευχαιμία.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

in thyroid cancer patients irrespective of ^{131}I therapy. The administration of ^{131}I for hyperthyroidism and diagnosis of thyroid diseases does not seem to be related to the appearance of second primary cancers.

Key words Radioiodine, thyroid cancer, hyperthyroidism, second primary cancer, leukemia.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η καρκινογόνος δράση της ακτινοβολίας έχει προκαλέσει εδώ και πολλά χρόνια μεγάλο ενδιαφέρον όχι μονάχα στον ιατρικό και επιστημονικό κόσμο, αλλά και στο ευρύτερο κοινό. Τα πυρηνικά ατυχήματα και ιδιαίτερα το ατύχημα του Chernobyl το 1986 έδειξαν με τον πλέον σαφή τρόπο τη σχέση της ακτινοβολίας με την καρκινογένεση.

Η έκθεση σε ακτινοβολία εκτός από άμεσες έχει και έμμεσες βιολογικές επιδράσεις που είναι γενετικές και σωματικές. Οι γενετικές εκδηλώνονται στους απογόνους και αφορούν σε βλάβες των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων, ενώ οι σωματικές αφορούν σε βλάβες ή μεταβολές ή θανάτους κυττάρων στον ακτινοβοληθέντα. Για τις μεγάλες δόσεις η καρκινογόνος επίδραση της ακτινοβολίας έχει πλήρως επιβεβαιωθεί, ενώ για τις μικρές (<10 rem) είναι πολύ δύσκολο να τεκμηριωθεί η δράση της, αλλά υπάρχουν πολλές συγκλίνουσες ενδείξεις που υποστηρίζουν την άποψη της καρκινογένεσης.¹ Η ελάχιστη λανθάνουσα περίοδος καρκινογένεσης είναι περίπου 3 χρόνια για τις λευχαιμίες και 5–10 χρόνια για τους συμπαγείς καρκίνους και διαρκεί περίπου 30 χρόνια για τις λευχαιμίες και πιθανώς για όλη τη ζωή για τους συμπαγείς.²

Τα πιο ευαίσθητα όργανα για τους καρκίνους είναι ο μαστός στις γυναίκες, οι πνεύμονες και ο μυελός των οστών. Ο θυρεοειδής και το δέρ-

μα είναι πολύ ευαίσθητα όργανα, αλλά η θνητότητα από καρκίνο είναι πολύ μικρή σε αυτά.³ Η ακτινοβολία είναι ένας από τους γνωστούς εδώ και πολλά χρόνια, αιτιολογικούς παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς. Ο μηχανισμός της βλάβης που προκαλεί η ακτινοβολία δεν είναι γνωστός, φαίνεται όμως ότι μικρές ποσότητες ενέργειας μεταφέρονται από την ακτινοβολία στα κύτταρα, όπου επισυμβαίνει θραύση μιας έλικας του DNA, η οποία αποκαθίσταται, ή θραύση δύο ελίκων, που δεν αποκαθίσταται και οδηγεί σε μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *RAS*.⁴ Η έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία γίνεται μετά από ακτινοβολήση στην περιοχή του τραχήλου και της κεφαλής για διάφορες παθήσεις. Η ευαισθησία του αδένου είναι μεγαλύτερη σε παιδιά ηλικίας <15 ετών και πολύ μικρή μετά από την ηλικία αυτή. Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται είναι κυρίως θηλώδη. Έχει βρεθεί ότι 14% των ασθενών που ακτινοβολήθηκαν στην περιοχή του τραχήλου παρουσίασαν καρκίνο.⁵

Η καρκινογόνος επίδραση της ακτινοβολίας δημιούργησε ερωτήματα στο εάν η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 (^{131}I) που χρησιμοποιείται πάνω από μισό αιώνα για διαγνωστικούς σκοπούς και για τη θεραπεία ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς μπορεί να προκαλέσει δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο (ΔΠΚ). Χορηγείται για τη θεραπεία καλοήθων παθήσεων που είναι η νόσος Graves'

(τοξική ή διάχυτη βρογχοκήλη), η τοξική ή οζώδης βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα και για τη θεραπεία καρκίνων, των διαφοροποιημένων καρκινωμάτων που είναι τα θηλώδη και τα θυλακιώδη. Το ^{131}I διασπάται εκπέμποντας β-ακτινοβολία μέσης ενέργειας 182 KeV και γ ακτινοβολία διαφόρων ενεργειών, κυρίως 364 KeV με χρόνο φυσικού υποδιπλασιασμού 8,1 ημέρες. Δεν έχει δόση ουδού και επομένως χρησιμοποιούνται μικρές δόσεις στις παθήσεις του θυρεοειδούς.

Σε ό,τι αφορά στη διάγνωση, οι δόσεις ^{131}I που χορηγούνται είναι πάρα πολύ μικρές (30–40 μCi) και δεν υπάρχει κίνδυνος καρκίνου σε άλλα όργανα.⁶ Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τον υπερθυρεοειδισμό,^{7,8} στον οποίο οι δόσεις είναι μεγαλύτερες από ό,τι στη διάγνωση, αλλά είναι μικρές (συνήθως 8–15 mCi, 80–200 μCi ανά γραμμάριο θυρεοειδικού ιστού). Στην απλή οζώδη βρογχοκήλη χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις, μέχρι 80 mCi, για σμίκρυνση της βρογχοκήλης, αλλά είναι μια σπάνια χρησιμοποιούμενη θεραπεία και για τον λόγο αυτόν δεν υπάρχουν σχετικές αναφορές για ΔΠΚ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον όμως παρουσιάζουν οι μεγαλύτερες δόσεις ^{131}I που χορηγούνται στη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς σχετικά με την εμφάνιση ΔΠΚ. Οι δόσεις που χορηγούνται για την καταστροφή των μετεγχειρητικών υπολειμμάτων είναι 75–150 mCi, για μεταστάσεις σε λεμφαδένες τραχήλου και μεσαλίου είναι 150–200 mCi και για άλλες μεταστάσεις είναι συνήθως 200 mCi. Μερικές φορές χορηγούνται και περισσότερες από μία δόση.⁹ Με τις δόσεις αυτές έχουν γίνει μελέτες σε ομάδες πληθυσμών που φαίνεται ότι υπάρχει αύξηση ΔΠΚ, σε ορισμένα όργανα, και συνήθως εμφανίζονται όταν χορηγούνται περισσότερες από μία δόση.^{10–13} Δεν υπάρχει όμως γενική ομοφωνία από τους συγγραφείς και για τον λόγο αυτόν γίνονται συνεχώς σχετικές μελέτες.

Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται τα δεδομένα των πιο σημαντικών εργασιών που υπάρχουν μέχρι σήμερα για τον κίνδυνο εμφάνισης δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου σε καρκίνο του θυρεοειδούς και θα αναφερθεί η πιθανότητα καρκίνου σε άλλα όργανα από τη χορήγησή του στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού και για τη διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς.

2. Κίνδυνος καρκίνου μετά από χορήγηση ^{131}I σε παθήσεις του θυρεοειδούς

Τα θυρεοειδικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν το ιώδιο και η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου προκαλεί βλάβη και καταστροφή των κυττάρων αυτών από τη β-ακτινοβολία. Η δόση ακτινοβολίας που απελευθερώνεται από το ραδιενεργό ιώδιο σε μη θυρεοειδικούς ιστούς είναι χαμηλή (International Commission on Radiological Protection)¹⁴ και για τον λόγο αυτόν από τις μικρές δόσεις δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρκίνου σε ασθενείς που εξετάστηκαν με ^{131}I ή θεραπεύθηκαν για υπερθυρεοειδισμό. Πολύ μεγαλύτερες δόσεις που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του θυρεοειδούς καταλήγουν σε σημαντική έκθεση ακτινοβολίας σε άλλα όργανα και για τον λόγο αυτόν έχει μεγάλο ενδιαφέρον το εάν και κατά πόσο μπορεί να προκαλέσουν ΔΠΚ.

2.1. Θεραπεία με ^{131}I στον καρκίνο του θυρεοειδούς

Ραδιενεργό ιώδιο χορηγείται στα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς (θηλώδη και θυλακιώδη) που αποτελούν περίπου το 90% των καρκίνων του αδένου. Μετά την εγχείρηση συχνά παραμένουν υπολείμματα ή σπάνια μπορεί να υπάρχουν ή αργότερα να εμφανιστούν μεταστάσεις και χορηγείται ^{131}I για τη θανάτωση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η χορήγηση του ^{131}I έχει σκοπό να καταστρέψει πιθανές μικρές εστίες του καρκίνου για να ελαττώσει τον κίνδυνο υποτροπής του όγκου και θα καταστρέψει υπολείμματα φυσιολογικού θυρεοειδικού ιστού, διευκολύνοντας την παρακολούθηση με τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης ή το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο.¹⁵ Επειδή η επιβίωση στους ασθενείς αυτούς είναι πολύ καλή (10ετής πάνω από 90%),^{16,17} παρέχεται η δυνατότητα παρακολούθησής τους για πολλά χρόνια σχετικά με το ενδεχόμενο ανάπτυξης ΔΠΚ. Θα αναφερθούν οι πιο σημαντικές εργασίες που έγιναν μέχρι τώρα σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και ανέπτυξαν ΔΠΚ συμπαγείς και λευχαιμία.

Οι Rubino et al (2003)¹⁷ μελέτησαν τα αποτελέσματα τριών προηγούμενων εργασιών που έγιναν σε ομάδες ασθενών στη Σουηδία, την Ιταλία και τη Γαλλία^{10,18,19} που είχαν καρκίνο του θυρεοειδούς και έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο. Αυτό έγινε προκειμένου να ληφθεί μια πιο ακριβής ποσοτικοποίηση του όλου κινδύνου εμφάνισης ΔΠΚ και λευχαιμίας, πραγματοποιώντας μια συνεχή ανάλυση και μακροχρόνια παρακολούθηση των δεδομένων ακόμα και μετά τη δημοσίευση των αρχικών άρθρων.

Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 6.841 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς από τους οποίους οι 4.225 (62%) έλαβαν ¹³¹I, οι 1.194 (17%) εξωτερική ακτινοβολία και 616 (9%) εξωτερική ακτινοβολία και ¹³¹I. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης μετά τη διάγνωση του καρκίνου ήταν 13 χρόνια (εύρος 2–15 χρόνια), το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της διάγνωσης του καρκίνου και των ΔΠΚ ήταν 15 χρόνια (εύρος 2–55 χρόνια) και η μέση ηλικία διάγνωσης των ΔΠΚ ήταν 64 χρόνια (εύρος 21–99 χρόνια). Η μέση αθροιστική ακτινοβολία του ¹³¹I ήταν 6 GBq (125 mCi). Στους 6.841 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς βρέθηκαν 576 ΔΠΚ από τους οποίους οι 301 έλαβαν θεραπεία με ¹³¹I και οι 275 όχι. Στο σύνολο των ασθενών βρέθηκε ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος των ΔΠΚ 27% σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό σε κάθε μία από τις 3 ομάδες της Ευρώπης. Όταν διαχώρισαν εκείνους που εκτέθηκαν με εκείνους που δεν εκτέθηκαν σε ¹³¹I μετά από κατηγοριοποίηση ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης και προσαρμογή ανάλογα με τη χορήγηση εξωτερικής ακτινοβολίας, με το ¹³¹I βρέθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος (relative risk=RR) στα οστά και μαλακούς ιστούς (RR=4,0), γυναικεία γεννητικά όργανα (RR=2,2), κεντρικό νευρικό σύστημα (RR=2,2), λευχαιμία (RR=2,5) και σιελογόνους αδένες (RR=7,5). Αυξημένος κίνδυνος συμπαγών όγκων και λευχαιμίας βρέθηκε με αυξημένες αθροιστικές δόσεις ακτινοβολίας του ¹³¹I που χορηγήθηκε με μια αύξηση απόλυτου κινδύνου 11,4 συμπαγών καρκίνων και 0,8 λευχαιμίας ανά GBq (27 mCi) του ιωδίου και 105 άτομα ανά έτος στην παρακολούθηση. Οι συγγραφείς του άρθρου εκτιμούν ότι 3,7 GBq (100 mCi) θα προκαλέσουν επί πλέον αύξηση 53 συμπαγών όγκων και 3 λευχαιμιών σε 10.000 ασθενείς κατά τη διάρκεια 10 χρόνων παρακολούθησης. Η ανάπτυξη ΔΠΚ

υποδηλώνει έντονα την ανάγκη να καθορίζεται η ένδειξη θεραπείας με ¹³¹I στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, προκειμένου να περιορισθεί η χρήση του σε εκείνους που αναμένονται κλινικά ευεργετήματα.

Οι Sandeep et al (2006)²⁰ μελέτησαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης από 13 κέντρα πληθυσμού της Ευρώπης, του Καναδά, της Αυστραλίας και της Σιγκαπούρης σε ό,τι αφορά στον κίνδυνο ΔΠΚ σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς και αντίστροφα τον κίνδυνο ΔΠΚ του θυρεοειδούς από άλλους πρωτοπαθείς καρκίνους. Η μελέτη περιελάμβανε 39.002 ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του θυρεοειδούς και βρήκαν δεύτερο πρωτοπαθή σε άλλα όργανα σε 2.821 περιπτώσεις (Standardized Incidence Ratio: SIR=1,31) και αντίστροφα 1.990 περιπτώσεις στον θυρεοειδή από άλλα όργανα. Για το ποια ήταν η θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς οι συγγραφείς δεν είχαν πληροφορίες, αλλά είναι γνωστό ότι στα θηλώδη και θυλακιώδη καρκινώματα χορηγείται θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Βρήκαν 30% σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΔΠΚ στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, όπως και στην εργασία των Rubino et al,¹⁷ αλλά και σημαντικά αυξημένο ΔΠΚ στον θυρεοειδή μετά από καρκίνους σε άλλα όργανα. Αυτό το δεύτερο δεν μπορεί να εξηγηθεί, αλλά πιθανόν να συμβάλουν θεραπευτικοί, γενετικοί, περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες. Με τα ευρήματα αυτά οι συγγραφείς του άρθρου συνιστούν στους γιατρούς να έχουν πάντοτε υπόψη την υπόνοια ΔΠΚ σε ασθενείς που έχουν καρκίνο του θυρεοειδούς ακόμα και ΔΠΚ στον θυρεοειδή μετά από καρκίνους σε άλλα όργανα.

Οι Brown et al (2008)¹² μελέτησαν σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων τον κίνδυνο δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου μέχρι τρεις δεκαετίες σε επιβιώσαντες μετά από θεραπεία διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς. Σε σύνολο 30.278 ασθενών των ΗΠΑ που παρακολούθηθηκαν από το 1973 μέχρι το 2002, το 59,5% δεν έλαβε ακτινοβολία, το 33,9% έλαβε ραδιενεργό ιώδιο και το 6,6% έλαβε άλλες θεραπείες. Από όλους τους ασθενείς ΔΠΚ εμφάνισαν οι 2.158 και με συνολικούς, μερικές φορές πάνω από ένα, 2.238. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει σημαντικά περισσότερους καρκίνους από τους αναμενόμενους στον

γενικό πληθυσμό ($SIR=1,09$, $p<0,05$). Στους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με ραδιενεργό ιώδιο επίσης βρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ΔΠΚ σε σχέση με τον αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό ($SIR=1,20$), καθώς επίσης από τους ασθενείς που δεν ακτινοβολήθηκαν ($SIR=1,05$). Παρόλ' αυτά ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για τους ακτινοβοληθέντες από τους μη ακτινοβοληθέντες ($RR=1,16$). Στους ασθενείς που πήραν ^{131}I η αύξηση αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,05$) για ΔΠΚ στον στόμαχο ($SIR=1,83$), στον προστάτη ($SIR=1,37$), στη λευχαιμία ($SIR=2,48$), στους μαστούς ($SIR=1,11$) και στους νεφρούς ($SIR=2,47$). Γενικά, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μικρή αύξηση των ΔΠΚ και οι συγγραφείς συνιστούν να γίνεται διαγνωστικός έλεγχος για άλλη κακοήθεια στην παρακολούθηση επιζώντων ασθενών από καρκίνο του θυρεοειδούς (π.χ. λευχαιμία, καρκίνος μαστού, καρκίνος προστάτου).

Οι Sawka et al (2009)²¹ πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση σε δύο πολυκεντρικές μελέτες, για να διαπιστωθεί ο κίνδυνος ΔΠΚ σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν ^{131}I σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν. Η μία από την Ευρώπη των Rubino et al¹⁷ περιελάμβανε 6.841 περιπτώσεις εκ των οποίων 4.225 έλαβαν ^{131}I , και η άλλη από τη Βόρειο Αμερική των Brown et al¹² περιελάμβανε 30.278 περιπτώσεις εκ των οποίων 4.278 έλαβαν ^{131}I . Η μέση παρακολούθηση ήταν 8,6 και 13 χρόνια στη μία και στην άλλη εργασία, αντίστοιχα. Η μέση αθροιστική δόση ήταν 6,0 GBq (162 mCi). Ο σχετικός κίνδυνος (RR) των ΔΠΚ όπου δεν αναφέρετο από τους αρχικούς συγγραφείς υπολογίστηκε διαιρώντας το SIR των ΔΠΚ στα άτομα με καρκίνο του θυρεοειδούς που θεραπεύθηκαν με ^{131}I σε σύγκριση με εκείνα που δεν θεραπεύθηκαν με ^{131}I . Ο κίνδυνος αυτός βρέθηκε σημαντικά αυξημένος ($RR=1,19$) χρησιμοποιώντας ελάχιστη λανθάνουσα περίοδο 2 ως 3 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς. Ο RR ήταν επίσης σημαντικά αυξημένος για λευχαιμίες ($RR=2,5$). Ο σχετιζόμενος με τη χορήγηση ^{131}I κίνδυνος RR εμφάνισης ΔΠΚ ήταν για την ουροδόχο κύστη 1,19, για τον μαστό 2,86, για το κεντρικό νευρικό σύστημα 1,74, για το κόλον και το ορθό 1,16, για την πεπτική οδό 1,17, για τον στόμαχο

1,66, για τους νεφρούς 1,39, για τους πνεύμονες 1,50 και για το μελάνωμα του δέρματος 0,86. Το συμπέρασμα των συγγραφέων είναι ότι ο κίνδυνος ΔΠΚ από τη χορήγηση ^{131}I είναι μικρός και πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να πάρουν ραδιενεργό ιώδιο για τον καρκίνο, αφού τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη χορήγησή του είναι σημαντικά, καθώς καταστρέφει τον θυρεοειδή, ή τις μεταστάσεις ή τις υποτροπές της νόσου.

Οι Iyer et al (2011)⁷³ μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΠΚ σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς χαμηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με ^{131}I . Οι μέχρι τότε εργασίες αναφέρονταν γενικά στον καρκίνο του θυρεοειδούς, χωρίς να διαχωρίζουν σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου, και έδειχναν αύξηση των ΔΠΚ μετά τη χορήγηση ^{131}I .^{11,12,20,21} Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονταν οι ασθενείς που είχαν όγκο <2 cm χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση και χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (δηλαδή βασικά εντός του θυρεοειδούς $T_1N_0M_0$ όγκους) σε ασθενείς <45 ετών. Το μέγεθος του όγκου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1983 για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Οι συγγραφείς από το 1973 μέχρι το 2007 μελέτησαν 37.176 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς από στοιχεία της Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) των ΗΠΑ, από τους οποίους 14.589 έλαβαν θεραπεία με ^{131}I και βρέθηκε να έχουν 3.223 ΔΠΚ (αναμενόμενες περιπτώσεις 3.029 από μελέτη σε πληθυσμό αναφοράς). Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που έλαβαν ^{131}I βρέθηκε σημαντική αύξηση των ΔΠΚ ($SIR=1,21$), ενώ δεν υπήρχε στους ασθενείς που δεν έλαβαν ^{131}I ($SIR=1,02$). Η αύξηση ήταν σημαντική επειδή οι κακοήθειες στους σιελογόνους αδένες και οι λευχαιμίες ήταν πολύ αυξημένες ($SIR=11,13$ και $5,68$, αντίστοιχα). Ο κίνδυνος λευχαιμίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς κάτω των 45 ετών από ό,τι στις μεγαλύτερες ηλικίες. Το SIR στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ήταν 1,21, στο σύνολό τους ήταν 1,18 και σε διάφορα όργανα ήταν αντίστοιχα, σιελογόνοι αδένες 11,13–3,84, μελάνωμα 1,63–1,61, νεφροί 0,0–2,62, νόσοι αιμοποιητικού και λεμφαδένων 2,18–1,70, λέμφωμα 0,72–1,44 και λευχαιμία 5,68–2,09. Οι συγγραφείς του άρθρου λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ΔΠΚ στους ασθενείς χαμηλού

κινδύνου καρκίνου του θυρεοειδούς σε σχέση με την έλλειψη δεδομένων που να δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, θεωρούν ότι αυτά αποτελούν ισχυρά επιχειρήματα υπέρ της εκλογίκευσης της χρήσης του ^{131}I στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς.

Οι Kim et al (2013)²² χρησιμοποίησαν τα στοιχεία καρκίνων του θυρεοειδούς που αναφέρθηκαν στη SEER από το 1973–2008 και εξέτασαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΠΚ μετά τη διάγνωσή του. Η μελέτη περιελάμβανε 52.103 ασθενείς που υποβλήθηκαν ή όχι σε θεραπεία από τους οποίους 4.457 ανέπτυξαν δεύτερο καρκίνο με SIR=1,09 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Μεγαλύτερη αύξηση βρέθηκε στους όζους κάτω των 10 mm (SIR=1,24) και πάνω από 51 mm (SIR=1,31). Στους ασθενείς που δεν έλαβαν καμία θεραπεία δεν βρέθηκε αύξηση ΔΠΚ (SIR=1,02). Από τους 52.103 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, οι 16.602 έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και βρέθηκαν 934 δεύτεροι καρκίνοι, αριθμός που είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (SIR=1,25). Ειδικότερα, τα SIR στη μελέτη αυτή ήταν για τους σιελογόνους 5,70, για τους νεφρούς 2,35, για τον μαστό 1,14, για τον προστάτη 1,36, για το μη Hodgkin λέμφωμα 1,44, για τη λευχαιμία 2,39, για το μύελωμα 1,79 και για τον εγκέφαλο 1,49. Σύμφωνα με αυτά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΔΠΚ, κυρίως στους σιελογόνους αδένες, μετά από θεραπεία με ^{131}I στους ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς.

Οι Marti et al (2015)²³ μελέτησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΚ μετά τη χορήγηση ^{131}I όχι σε ενήλικες που αναφέρονται οι προηγούμενες εργασίες, αλλά σε παιδιά και νέους ενήλικες με καρκίνο του θυρεοειδούς. Η εργασία σε αυτές τις ηλικίες είναι η μεγαλύτερη που έγινε μέχρι σήμερα, αφού οι προηγούμενες αφορούν σε μικρό αριθμό παιδιών (60–350) και δεν οδηγούν σε επαρκή συμπεράσματα.^{12,24,25} Μελετήθηκαν 3.637 ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, ηλικίας 0–14 ετών και 3.371 ηλικίας 15–24 ετών, από τους οποίους 1.587 έλαβαν ^{131}I και οι 2.050 όχι. Η μελέτη έγινε από το 1973 μέχρι το 2008 και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 15,5 έτη. Βρέθηκε σημαντική αύξηση ΔΠΚ στους ασθενείς που έλαβαν ^{131}I (SIR=1,42) και όχι στους ασθενείς που δεν

έλαβαν (SIR=1,01). Παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση ΔΠΚ στους σιελογόνους αδένες (SIR=34,1) και αύξηση στις λευχαιμίες (SIR=4,0) και τους νεφρούς (SIR=3,09). Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι ελαφρώς υψηλότερος από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς. Πάνω από μία δεκαετία από τη λήψη ^{131}I περίπου 1 στους 227 ασθενείς θα αναπτύξουν ΔΠΚ και 1 στους 588 θα αναπτύξει καρκίνο στους σιελογόνους. Ο κίνδυνος για λευχαιμίες είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερος. Τα παιδιά και οι νέοι ενήλικες είναι σημαντικά πιο ευαίσθητοι στην καρκινογένεση από ό,τι οι μεγαλύτερες ηλικίες και επειδή έχουν περισσότερα χρόνια επιβίωσης μπορεί να αναπτύξουν περισσότερους ΔΠΚ. Έτσι, είναι σημαντικό να σταθμισθούν τα ευεργετήματα από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου σε σχέση με τον μικρό, αλλά πραγματικό κίνδυνο εμφάνισης ΔΠΚ.

Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν πιο πάνω υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΔΠΚ στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν ραδιενεργό ιώδιο (πίν. 1). Ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός. Συνήθως είναι 20% με 30% μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό και τείνει να εμφανίζεται μετά από περισσότερες από μία δόσεις. Οι Rubino et al,⁷¹ αυξημένο κίνδυνο για συμπαγείς όγκους, βρήκαν σε δόσεις μεγαλύτερες των 200 mCi (7,4 GBq) και για λευχαιμίες σε μεγαλύτερες των 100 mCi (3,7 GBq). Σε χαμηλότερες δόσεις δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος. Οι Garsi et al²⁶ βρήκαν αυξημένο κίνδυνο όταν η αθροιστική δόση του ^{131}I υπερέβαινε τα 200 mCi (7,4 GBq).

Πίνακας 1. Συγγραφείς, αριθμός ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς, αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ^{131}I και σχέση παρατηρηθέντων προς αναμενόμενους καρκίνους (Standardized Incidence Ratio: SIR)

Συγγραφείς (αριθμός αναφοράς)	Αριθμός ασθενών		
	Σύνολο	Έλαβαν ^{131}I	SIR
Rubino et al (2003) ¹¹	6.841	4.225	1,38
Sandeep et al (2006) ^{20*}	39.007	;	1,31
Brown et al (2008) ¹²	30.278	10.257	1,20
Sawka et al (2009) ²¹	37.119	8.473	1,19
Iyer et al (2011) ¹³	37.176	14.589	1,18
Kim et al (2013) ²²	52.103	16.602	1,25
Marfi et al (2015) ²³	3.637	1.567	1,42

*Δεν διαχωρίζουν πόσοι πήραν ^{131}I

Λόγω του μικρού κινδύνου εμφάνισης ΔΠΚ, δεν δίνεται έμφραση στην απόφαση να συσταθεί συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς. Ενδιαφέρον είναι ότι σε αντίθεση με αυτά, οι Sandeep et al²⁰ σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που παρακολούθηθηκαν μέχρι 25 χρόνια βρήκαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα ΔΠΚ, αλλά και αντίστοιχα σημαντικά αυξημένους καρκίνους στον θυρεοειδή από ό,τι σε καρκίνους από άλλα όργανα. Ακόμα, οι Verkooyen et al²⁷ βρήκαν αύξηση των ΔΠΚ το ίδιο σε ασθενείς πριν και μετά τη χορήγηση ¹³¹I. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν το ότι μπορεί να υπάρχει γενετική προδιάθεση για κακοήθειες στους ασθενείς αυτούς. Γενετικοί παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου θυρεοειδούς και δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων σε άλλα όργανα. Αρκετοί κοινοί κληρονομούμενοι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων –single nucleotide polymorphisms (SNPs)– σχετίζονται με την καρκινογένεση στον θυρεοειδή.^{28,29} Τέτοιοι πολυμορφισμοί είναι αυτοί του FOXE1 και NKX2, του VDR, XRCC1, ADPRT, WDR3, SPAG1 και GDAP2 και μπορεί να σχετίζονται με την καρκινογένεση και σε άλλα όργανα.^{30,31} Μετάλλαξη του γονιδίου *RET* και γενετική παραλλαγή της πρωτεΐνης CHEK2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, του εντέρου, του νεφρού, του προστάτου και του θυρεοειδούς.³² Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς.³³ Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που λαμβάνουν θεραπεία με ραδιενεργό

ιώδιο αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό και λαμβάνουν αγωγή με θυροξίνη διά βίου.

Από τις διάφορες εργασίες που έχουν γίνει μέχρι τώρα δεν υπάρχει πάντοτε ομοφωνία όσον αφορά στα όργανα που εμφανίζονται οι ΔΠΚ από τη χορήγηση ¹³¹I στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς. Πιο συχνά παρατηρούνται στα σημεία συγκέντρωσης του ¹³¹I στους σιελογόνους αδένες και στον μυελό των οστών και στα σημεία απομάκρυνσής του από το σώμα που είναι η ουροποιητική και η πεπτική οδός. Στον πίνακα 2 εμφανίζονται οι πιθανότητες εμφάνισης ΔΠΚ στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν θεραπεία με ¹³¹I. Σημαντική αύξηση βρέθηκε μονάχα σε λίγες εργασίες.

2.2. Χορήγηση ¹³¹I σε καλοήθειες παθήσεις του θυρεοειδούς

Το ραδιενεργό ιώδιο χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και τη θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς. Οι διάφορες μελέτες, οι σχετικές με την καρκινογόνο επίδραση του ¹³¹I, δεν έχουν δώσει οριστικά αποτελέσματα. Φαίνεται, ωστόσο, ότι δεν υπάρχει καρκινογόνος επίδραση της χορήγησης ¹³¹I στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού και τη διάγνωση των παθήσεων του θυρεοειδούς.

2.2.1. Θεραπεία με ¹³¹I στον υπερθυρεοειδισμό. Η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο-131 στον υπερθυρεοειδισμό δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1942 από τους Hertz & Roberts³⁴ σε 10 ασθενείς με νόσο Graves' και την ίδια περίοδο από τους Hamilton &

Πίνακας 2. Μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν θεραπεία με ¹³¹I με τα αντίστοιχα SIR (σχέση παρατηρηθέντων προς αναμενόμενους καρκίνους) και RR (Relative Risk=σχέση ασθενών που εκτέθηκαν με εκείνους που δεν εκτέθηκαν) για ορισμένα όργανα με στατιστική πιθανότητα για εμφάνιση δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου

Αριθμός αναφοράς	Λευχαιμία		Σιελογόνοι		Νεφροί		Ορθό κόλον		Μαστοί	
	SIR	RR	SIR	RR	SIR	RR	SIR	RR	SIR	RR
11	-	2,5	-	7,5	-	1,5	-	1,3	-	0,8
12	2,48	-	1,57	-	2,47	-	1,05	-	1,21	-
13	2,09	-	-	3,84	2,62	-	-	-	1,12	-
21	-	2,5	-	-	-	1,39	-	1,16	-	0,86
22	2,39	-	5,70	-	2,35	-	-	-	1,14	-
23	4,00	-	34,1	-	3,09	-	-	-	-	-

Lawrence³⁵ σε 3 ασθενείς. Έκτοτε χρησιμοποιείται πολύ συχνά κυρίως για την καταστροφή του θυρεοειδούς στη νόσο Graves'.

Διάφορες μακροχρόνιες μελέτες σε ομάδες ασθενών με υπερθυρεοειδισμό, που χορηγήθηκε θεραπεία, δεν έδειξαν ομοίμορφα αποτελέσματα σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Έτσι, βρέθηκε αύξηση σε μελέτη στη Σουηδία (Holm 1991)³⁶ και Φινλανδία (Metso 2007),³⁷ ελάττωση στην Αγγλία (Franklyn 1999)⁸ και καμία αύξηση στις ΗΠΑ (Holman 1982).³⁸ Σε μεγάλη όμως μετα-ανάλυση των πιο πάνω εργασιών από τους Hieu et al (2012)³⁹ που περιελάμβανε 22.029 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που έλαβαν ¹³¹I δεν βρέθηκε στο σύνολο των περιπτώσεων αυξημένος κίνδυνος καρκίνου (RR=1,06). Σε τέσσερις ομάδες οργάνων που είναι γνωστό ότι συγκεντρώνεται το ραδιενεργό ιώδιο (όργανα του πεπτικού και περιτόναιο, χείλος, στοματική κοιλότητα και φάρυγγας, γεννητικό και ουροποιητικό σύστημα και θυρεοειδής) δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος (RR=1,11). Σε μεμονωμένα όργανα (σιελογόνοι αδένες, μαστοί, νεφροί, ουροδόχος κύστη, λέμφωμα, λευχαιμία, πάγκρεας, στόμαχος και θυρεοειδής) που αναφέρονται στις πέντε μελέτες βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος μόνο στους νεφρούς (RR=1,7) και στον θυρεοειδή (RR=1,99). Σε ό,τι αφορά στον καρκίνο στους νεφρούς, σε άλλες μελέτες εκτός από μία δεν βρέθηκε να υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος.^{11,13,21-23} Ο αυξημένος κίνδυνος στον θυρεοειδή όταν αφαιρέθηκε η εργασία των Franklyn et al (1998)⁸ επειδή οι ασθενείς και οι ομάδες ελέγχου ήταν από διαφορετικές πηγές, έπεσε σε μη σημαντικά επίπεδα (RR=1,58). Γενικά, οι δόσεις του ραδιενεργού ιωδίου που χορηγούνται στον υπερθυρεοειδισμό δεν είναι πολύ

μεγάλες και ακόμα ο θυρεοειδής καταστρέφεται, γεγονός που καθιστούν απίθανη τη δημιουργία καρκίνων στον θυρεοειδή ή σε άλλα όργανα.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση οι Ryödi et al (2015)⁴⁰ μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων σε 6.148 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό από το 1986 μέχρι το 2007, από τους οποίους οι 4.334 υποβλήθηκαν σε εγχείρηση και οι 1.814 έλαβαν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Η παρακολούθηση έγινε μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2009. Για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκαν 3 μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και φύλου. Δεν βρέθηκε γενικά αυξημένη επίπτωση καρκίνου μεταξύ των υπερθυρεοειδικών ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (RR=1,05). Διαπιστώθηκε όμως μικρός αυξημένος κίνδυνος στο αναπνευστικό σύστημα (RR=1,46) και στον στόμαχο (RR=1,64), αλλά δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάλογα με τον τρόπο θεραπείας, που δείχνει ότι ο κίνδυνος δεν οφειλόταν στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.

2.2.2. Χορήγηση ¹³¹I για διάγνωση. Οι δόσεις ¹³¹I που χορηγούνται για διάγνωση στις διάφορες παθήσεις του θυρεοειδούς είναι πολύ μικρές και η απορροφώμενη ραδιενέργεια από τα διάφορα όργανα, εκτός του θυρεοειδούς, είναι πολύ μικρή. Σε μια εργασία που περιελάμβανε 36.000 άτομα που έλαβαν διαγνωστικό ¹³¹I δεν βρέθηκε αύξηση καρκίνων σε διάφορα όργανα (SIR=1,01), αλλά βρέθηκε στον θυρεοειδή (SIR=1,93).⁴¹ Σε άλλες, όμως, εργασίες δεν βρέθηκε να υπάρχει κανένας κίνδυνος.⁴²⁻⁴⁴ Ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του θυρεοειδούς δεν θα πρέπει πλέον να προκαλεί προβληματισμό καθώς το ¹³¹I έχει αντικατασταθεί αποτελεσματικά με ^{99m}Tc-pertechnetate που δίνει πολύ μικρότερη ακτινοβολία από ό,τι το ¹³¹I.

Βιβλιογραφία

1. Προυκάκης Χ. Πυρηνικά ατυχήματα. Κίνδυνοι και προστασία της υγείας. In: Παρισιάνος Γ (Συντ) *Καρκινογένεση*. Αθήνα 1987, 117-176
2. Thomas D, Darby S, Fagnani F et al. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods. *Health Phys* 1992, 63:259-272
3. Jacobi M. *Types and risks of radiation effects*. In: Standing Conference on Health and Safety in Nuclear Age. Commission of the European Communities, Luxemburg, 1988:35-39
4. Challeton C, Bounacer A, Du Villard JA et al. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995, 11:601-603
5. Schneider AB. Thyroid nodules following childhood irradiation. A 1989 update. *Thyroid Today* 1989:1-10
6. Hall P, Mattsson A, Boice JD Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996, 145:86-92
7. Ron E, Doody MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyro-

- toxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998, 280: 347–355
8. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999, 353:2111–2115
 9. Meier DA, Brill DR, Becker DV et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med* 2002, 43:856–861
 10. de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997, 75:734–739
 11. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003, 89:1638–1644
 12. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:504–515
 13. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011, 117:4439–4446
 14. International Commission on Radiological Protection (ICRP). *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*. ICRP publication 53, Oxford, Pergamon Press, 1988
 15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998, 338:297–306
 16. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997, 79:564–573
 17. Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C et al. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 50:643–654
 18. Hall P, Holm LE, Lundell G et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991, 64:159–163
 19. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L et al. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995, 36:21–27
 20. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:1819–1825
 21. Sawka AM, Thabane L, Parlea L et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009, 19:451–457
 22. Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2013, 23:575–582
 23. Marti JL, Jain KS, Morris LG. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015, 25:681–687
 24. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997, 38:669–675
 25. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence—clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 42:176–183
 26. Garsi JP, Rubino C, Loon S et al. *Impact of radioiodine treatment on the risk of second primary malignancy following thyroid cancer*. A European cohort study. 14th Annual International Thyroid Conference, Paris, France, 2010
 27. Verkooijen RB, Smit JW, Romijn JA et al. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2006, 155:801–806
 28. Wei WJ, Lu ZW, Wang Y et al. Clinical significance of papillary thyroid cancer risk loci identified by genome-wide association studies. *Cancer Genet* 2015, 208:68–75
 29. Lidral AC, Liu H, Bullard SA et al. A single nucleotide polymorphism associated with isolated cleft lip and palate, thyroid cancer and hypothyroidism alters the activity of an oral epithelium and thyroid enhancer near FOXE1. *Hum Mol Genet* 2015, 24:3895–3907
 30. He H, Li W, Liyanarachchi S et al. Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma: involvement of FOXE1, TSHR, and a novel lincRNA gene, PTCSC2. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100:E164–172
 31. Figlioli G, Kphler A, Chen B et al. Novel genome-wide association study-based candidate loci for differentiated thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99:E2084–2092
 32. Siolek M, Cybulski C, Gąsior-Periczak D et al. CHEK2 mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2015, 137:548–552
 33. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015, 152:173–181
 34. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942, 21:624–627
 35. Hamilton JC, Lawrence JH. Recent developments in therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. *J Clin Invest* 1942, 131:86–91
 36. Holm LE, Hall P, Wiklund K et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83:1072–1077
 37. Metso S, Auvinen A, Huhtala H et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007, 109:1972–1979
 38. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF Jr et al. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *Int J Epidemiol* 1982, 11:218–224
 39. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2012, 19:645–655
 40. Ryödi E, Metso S, Jaatinen P et al. Cancer incidence and mortality in patients treated either with RAI or thyroidectomy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100:3710–3717
 41. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ¹³¹I. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81:302–306
 42. Hall P, Mattsson A, Boice JD Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996, 145:86–92
 43. Hahn K, Schnell-Inderst P, Grosche B et al. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 2001, 156:61–70
 44. Dickman PW, Holm LE, Lundell G et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003, 106:580–587

Iatriki 2015, 104(2):109–120

Iatriki 2015, 104(2):109–120

Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα* Από τα νεογνά ως τους υπερήλικες

Π.Ν. Συγγελλάκης

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανεπάρκεια D (25(OH)D) αποτελεί παγκοσμίως συχνό πρόβλημα υγείας που επηρεάζει όχι μόνο το μυοσκελετικό σύστημα αλλά και πλήθος οξέων και χρόνιων νοσημάτων. Όμως, η αξιολόγηση της συχνότητάς της είναι δύσχερης, τόσο λόγω προβλημάτων εκτιμώσεως (διαφορετικές μέθοδοι μετρούσεως και κριτήρια ανεπάρκειας), όσο και πραγματικών (διαφορές κλίματος, συνθήκες διαβίωσης, φυλή, ηλικία, άλλες ειδικές καταστάσεις). Οι υπάρχουσες μελέτες στη χώρα μας δείχνουν πως η ανεπάρκεια 25(OH)D είναι πολύ συχνή, αφού παρατηρείται στο 50% και πάνω των δραστήριων ενηλίκων και –λόγω των εποχικών διακυμάνσεων– είναι ακόμα συχνότερη την περίοδο Μαρτίου–Μαΐου και ιδιαίτερα στους νεότερους (<39 ετών) και τους ηλικιωμένους (100% και ~80%, αντίστοιχα). Επιπλέον ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούν εξαιρετικά οι έγκυες (ανεπάρκεια στο 70–100%) λόγω και του διαφορετικού μεταβολισμού της D και υψηλότερων φυσιολογικών ορίων των μεταβολιτών 25(OH)D και 1–25(OH)₂D, τα νεογνά, τα παιδιά και οι έφηβοι (ιδίως η ηλικιακή ομάδα των 15–18 ετών), καθώς –όπως αναφέρεται– οι εξ Ανατολών μετανάστες (περισσότερο οι μουσουλμάνες και ιδιαίτερα οι έγκυες). Το πολύ υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας 25(OH)D στην Ελλάδα όπως «παραδόξως» και στις άλλες χώρες της Νοτίου, σε σχέση με εκείνες της Βορείου Ευρώπης, επιβάλλει την αναζήτηση και αντιμετώπισή της σε όλες τις ηλικίες και ιδιαίτερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Λέξεις ευρετηρίου Ανεπάρκεια D (25(OH)D, 1–25(OH)₂D), εποχικές διακυμάνσεις, ηλικιακές ομάδες, ομάδες υψηλού κινδύνου (έγκυες, γαλουχούσες, νεογνά, μετανάστες), Ελλάδα, Ευρώπη, καρκίνος, αυτοάνοσα νοσήματα, ειδικές επιπλοκές (έγκυες, νεογνά).

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

Vitamin D deficiency in Greece From the newborn to the very old

P.N. Singhellakis

Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Vitamin D deficiency (25(OH)D) is a worldwide common health problem that affects not only musculoskeletal health but also a wide range of acute and chronic diseases. However, its incidence remains a subject of debate because of methodological differences between the studies and many other influencing factors (climate, living habits, race, age and special conditions). The studies in Greece showed that over 50% of the active adults were 25(OH)D deficient and –because of seasonal variations– the D deficiency increases further during March–May especially in the age groups of younger (<39 years) and older (>60 years) to 100% and ~80%, respectively. Furthermore, almost all the pregnant women were D deficient (70–100%), due –in addition– to the altered D metabolism and the higher normal values of 25(OH)D and 1–25(OH)₂D in this condition. Other high risk groups included the neonates, the children and adolescents (particularly those of 15 to 18 years old) and –as reported– the immigrants from the East (especially the pregnant Moslems). The high prevalence of D deficiency in Greece, similar to that observed in Southern than in Northern Europe, makes necessary the estimation of 25(OH)D in all suspected subjects and especially those in the high risk groups.

Key words Vitamin D (25(OH)D, 1–25(OH)₂D) deficiency, seasonal variations, age groups, high risk groups (pregnant and lactating women, neonates, immigrants), Greece, Europe, cancer, autoimmune disorders, special complications (pregnant women, neonates).

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

*Παρουσιάστηκε μερικώς στην Ελλαδοκυπριακή Συνάντηση (40ό Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 17–20 Απριλίου 2013).

1. Εισαγωγή

Η κυρίαρχη θέση που κατέχει σήμερα η ορμόνη (βιταμίνη) D στον οργανισμό, όχι μόνο ως προς την ομοιοστασία του ασβεστίου και φωσφόρου, τη φυσιολογική ανάπτυξη και εξέλιξη του σκελετού, αλλά και την προστατευτική της δράση σε αυτοάνοσα νοσήματα και ορισμένους καρκίνους, καθιστά απαραίτητη τη διατήρηση των επιπέδων της και ειδικότερα της 25(OH)D (κριτήριο επάρκειας) σε φυσιολογικά επίπεδα στους ανθρώπους όλων των ηλικιών.¹⁻⁵

Παρόλο που γενικά υποστηρίζεται ότι η ανεπάρκεια D είναι συχνή παγκοσμίως, όμως δεν υπάρχει σαφής εικόνα ως προς το μέγεθος του προβλήματος γιατί οι σχετικές μελέτες παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ τους, που κυρίως αποδίδονται σε διαφορές προς τις κλιματολογικές συνθήκες, την ηλικία, φύλο, εθνικότητα, μελάγχρωση δέρματος, ενδυμασία, διατροφή, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τις πολιτιστικές πρακτικές και καταστάσεις διαβίωσης.⁵⁻¹⁰ Στους παράγοντες αυτούς θα πρέπει να προστεθούν οι διαφορετικές μέθοδοι μετρήσεως της 25(OH)D,^{5,10,11} και η υπάρχουσα ακόμα αντιπαράθεση ως προς τα κατώτερα φυσιολογικά όρια, αν και –τελευταία– τα επίπεδα της 25(OH)D υιοθετούνται γενικά ως *έλλειψη* (<20 ng/mL), *ένδεια* (21–29) και *επάρκεια* (>30).^{5,12}

Θα πρέπει ακόμα να σημειωθεί πως, στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις διάφορες ηπείρους, ερευνήθηκαν σχεδόν αποκλειστικά ενήλικα άτομα και κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με συνέπεια να μην είναι πλήρως γνωστό τι συμβαίνει στις εγκύους, τα νεογνά, τα νήπια, παιδιά και εφήβους.⁶⁻⁹ Εν προκειμένω η χώρα μας πλεονεκτεί κατά το ότι, εκτός των ενηλίκων, έχουν γίνει μελέτες και για τις αναφερθείσες ειδικές ομάδες του πληθυσμού με αποτέλεσμα να υπάρχει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα ως προς την επάρκεια 25(OH)D σε ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα του ελληνικού πληθυσμού συμπεριλαμβανομένων και των ειδικών φυσιολογικών καταστάσεων στη γυναίκα (εγκυμοσύνη, γαλουχία). Στις μελέτες αυτές, παρόλο που η χρησιμοποίηση διαφορετικών μεθόδων μέτρησης και φυ-

σιολογικών ορίων της 25(OH)D δυσχεραίνει τη συγκριτική αξιολόγηση (όπως συμβαίνει και με τις ξένες έρευνες), θα γίνει προσπάθεια ώστε να εξαχθούν αντικειμενικά και αξιόπιστα, όσο είναι δυνατόν, συμπεράσματα.

Όμως, πριν αναφερθούν και σχολιαστούν τα δεδομένα ως προς τον ελληνικό πληθυσμό, σκόπιμο και αναγκαίο είναι να παρουσιαστούν –και ως μέτρο σύγκρισης– τα ευρήματα από τις κυριότερες πανευρωπαϊκές μελέτες.

2. Ανεπάρκεια D στην Ευρώπη

Τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα παρουσιάζουν ορισμένες πανευρωπαϊκές μελέτες στις οποίες η μέτρηση της 25(OH)D έγινε σε ένα κεντρικό εργαστήριο με την ίδια μέθοδο (συνήθως RIA, τη δεύτερη πιο αξιόπιστη μετά την υψηλής πίεσεως υγρή χρωματογραφία μάζης – LC-MS/MS).^{5,10,11}

Μελέτες που έγιναν σε περιοχές με μεγάλη διαφορά γεωγραφικού πλάτους έδειξαν –απρόσμενα– πως το ποσοστό και το μέγεθος της ανεπάρκειας 25(OH)D μειώνεται προοδευτικά από Νότο προς Βορρά.^{5,8-10} Συγκεκριμένα στη μελέτη Euronut-Seneca, ηλικιωμένα περιπατητικά άτομα παρουσίασαν μέσες τιμές 25(OH)D 8–12 ng/mL στη Νότια Ευρώπη και –αντίθετα με το αναμενόμενο– υψηλότερες (16–20 ng/mL) –κυρίως στους άνδρες– στη Βόρεια Ευρώπη.¹³ Υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στη Βόρεια Ευρώπη επιβεβαιώθηκαν και στη μελέτη MORE σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (θετική συσχέτιση– $r=0,42$ –μεταξύ 25(OH)D και γεωγραφικού πλάτους).⁶ Ακόμα, η μελέτη Sunimax στη Γαλλία, σε ενήλικες (35–65 ετών) αμφοτέρων των φύλων, ανέδειξε μέση τιμή 25(OH)D 17,2 ng/mL στα νότια αλλά πολύ υψηλότερη (37,6) στα βορειοδυτικά της χώρας.¹⁴

Μελέτες εντός της ίδιας χώρας με μικρές διαφορές γεωγραφικού πλάτους έδειξαν πως η ανεπάρκεια D είναι μεγάλη και στα δύο φύλα.^{8,9} Συγκεκριμένα στην Ολλανδία η μελέτη LASA¹⁵ έδειξε μεγάλο βαθμού έλλειψη 25(OH)D (<10 ng/mL) στο 8% των ανδρών και στο 14% των γυναικών και έλλειψη (<20 ng/mL) στο 45% και στο

56%, αντίστοιχα. Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν στην ολλανδική μελέτη Hoorn¹⁶ και στη σουηδική μελέτη MONICA.¹⁷ Επίσης, σε άλλη σουηδική μελέτη¹⁸ παρατηρήθηκε πως έλλειψη 25(OH)D (<20 ng/mL) παρουσίαζε το 90% των ηλικιωμένων γυναικών που διέμεναν σε ίδρυμα έναντι 57% εκείνων που κατοικούσαν στο σπίτι τους. Ιταλική μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁹ έδειξε μέση τιμή 25(OH)D 18 ng/mL και σοβαρή έλλειψη 25(OH)D (<10 ng/mL) στο 30%. Επιπλέον, μελέτη στην Ισπανία, σε ηλικιωμένους διαμένοντες σε ίδρυμα,²⁰ απεκάλυψε πολύ χαμηλά επίπεδα 25(OH)D.

Εν προκειμένω, εντυπωσιακά είναι και τα ευρήματα των Passeri et al²¹ σε 104 υπερήλικες (άνω των 98 ετών), από τους οποίους οι 99 παρουσίαζαν επίπεδα 25(OH)D κάτω του ορίου ανιχνεύσεως (<2 ng/mL), 4 εμφάνιζαν τιμές μέχρι 8,6 ng/mL και μόνο ένας, που όμως υποβαλλόταν σε μία ένεση D₃ 400.000 μονάδων ανά 6μηνο, είχε επάρκεια (31,3 ng/mL).

Τα δεδομένα αυτά δεν αφήνουν αμφιβολία για το ότι η ανεπάρκεια 25(OH)D στους ενήλικες είναι συχνή σ' ολόκληρη την Ευρώπη και ιδιαίτερα στις νότιες χώρες σ' αντίθεση μ' ό,τι λογικά αναμενόταν (δηλαδή να είναι μεγαλύτερη στις βόρειες χώρες).^{5,8-10}

Η μεγαλύτερη ανεπάρκεια 25(OH)D στις νότιες χώρες της Ευρώπης (πάνω από το 90% της D στις εύκρατες και θερμές χώρες προέρχεται από τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα), αποδίδεται στη συστηματική αποφυγή της ηλιακής ακτινοβολίας, την άμετρη χρήση αντιηλιακών (τα με δείκτη προστασίας 30 μειώνουν τη σύνθεση D στο δέρμα κατά 90-95%) κυρίως για τον φόβο καρκίνου του δέρματος, τη σκουρόχρωμη -συνήθως- επιδερμίδα, την αυξημένη συγκέντρωση όζοντος και διοξειδίου του αζώτου που απορροφούν την υπεριώδη B ακτινοβολία και τον σύγχρονο τρόπο διαβίωσης μέσα σε κλειστούς χώρους και μακριά από τη φύση.^{5,8-10,12} Αντίθετα, η σχετικά μικρότερη ανεπάρκεια 25(OH)D στις βόρειες χώρες δικαιολογείται από την κατανάλωση λιπαρών ιχθύων, μουρουνελαίου και τον εμπλουτισμό των

βιομηχανικών τροφίμων με D₂ (εργοκαλσιφερόλη).^{5,8-10,12}

Υπάρχουν, ακόμα, ενδείξεις ότι η ανεπάρκεια 25(OH)D είναι μεγαλύτερη στις ανατολικές απ' ό,τι στις δυτικές χώρες της Ευρώπης.^{5,8-10,12} Επιπλέον, οι μετανάστες από τις ασιατικές χώρες και ιδιαίτερα οι γυναίκες καθώς και οι διαμένοντες σε άσυλα αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου για σοβαρή ανεπάρκεια D.^{5,8-10,12}

Ιδιαίτερα συχνή φαίνεται πως είναι η ανεπάρκεια 25(OH)D στις έγκυες στην Ευρώπη (70-100%) που επηρεάζει αναλογικά λιγότερο το έμβρυο (αυξημένη μεταφορά D από τη μητέρα διαμέσου του πλακούντα), αλλά πολύ περισσότερο το νεογνό, επειδή το μητρικό γάλα περιέχει ακόμα μικρότερα ποσά D (επί αποκλειστικού θηλασμού, ιδιαίτερα από μητέρες που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα D).^{5,9,10,12} Το θέμα αυτό καθώς και ο διαφορετικός μεταβολισμός της D στις έγκυες^{4,5,22} θα συζητηθούν αμέσως κατωτέρω.

3. Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα

3.1. Έγκυες-Νεογέννητα

Σε 123 τοκετούς που έγιναν κατά τη διάρκεια 1 έτους σε 3 νοσοκομεία των Αθηνών προσδιορίστηκε η 25(OH)D με αιμοληψίες που έγιναν στις μεν μητέρες 30-60 min προ του τοκετού στα δε ισάριθμα νεογνά αμέσως μετά την εξώθηση από την ομφάλιο φλέβα.²³ Έλλειψη 25(OH)D (<10 ng/mL, μεθ. χημειοφωταύγειας) παρατηρήθηκε στο 19,5% των μητέρων και πολύ λιγότερο (8,1%) στα νεογνά (πίν. 1). Η έλλειψη 25(OH)D ήταν μεγαλύτερη (24%) στις γυναίκες που γέννησαν κατά τον χειμώνα-άνοιξη σε σχέση με εκείνες κατά το καλοκαίρι-φθινόπωρο (15%) ενώ στα νεογνά τα ποσοστά έλλειψης της 25(OH)D μεταξύ των δύο αυτών χρονικών περιόδων δεν διέφεραν σημαντικά (πίν. 1).

Το πολύ μικρότερο ποσοστό έλλειψης και η απουσία εποχικών διακυμάνσεων της 25(OH)D σε νεογνά σε σχέση με τις μητέρες τους συνηγορεί για το ότι η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα προσπαθεί να προστατεύσει το έμβρυο από την ανεπάρκεια D, προσφέροντάς του περισ-

Πίνακας 1. Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα (Ειδικές ομάδες)

Μελέτη	Περιοχή	Περίοδος έτους	Ηλικία (έτη)	Μελετηθέντα άτομα	Ανεπάρκεια 25(OH)D (%)		
<i>Μητέρες-Νεογνά (M/N)</i>					Έλλειψη (<10 ng/mL)		
Nicolaidou P et al (2006) ²³	Αθήνα	Ολόκληρο	28	123 M/N	19,5 M/8,1 N		
		X+A	(ενδιάμεση)	63 M/N	24,0 M/17,1 N*		
		K+Φ		61 M/N	15,0 M/5,6 N*		
Challa A et al (2005) ²⁴	Ιωάννινα- Ηράκλειο	X+A	–	31 M/N	35,0 M/91,3 N		
		(Δεκέμβριος–Μάιος)		35 M/N	(21,0 τον 6ο μήνα)		
		K+Φ			31,0 M/56,0 N		
		(Ιούλιος–Νοέμβριος)			(30,0 τον 6ο μήνα)		
<i>Παιδιά-Έφηβοι</i>					Έλλειψη (<10 ng/mL)		Ένδεια (10–20 ng/mL)
Lapatsanis P et al (2005) ³³	Ήπειρος	X	3–10	43 X–32 K	X	K	K
		(Φεβρουάριος–Μάρτιος)	11–14	22 X–27 K	14	0	15,0
		K	15–18	45 X–41 K	13	0	9,4
		(Σεπτέμβριος–Οκτώβριος)			47**	0	21,1

A=άνοιξη, K=καλοκαίρι, Φ=φθινόπωρο, X=χειμώνας, *P=0,08, **Άρρενες 35, Θήλεις 61

σότερη 25(OH)D εις βάρος της μητέρας του.^{22,23} Η άποψη αυτή ενισχύεται περαιτέρω και από το ότι η συσχέτιση μεταξύ της 25(OH)D της μητέρας με αυτή του νεογνού παύει να υφίσταται όταν τα επίπεδα της 25(OH)D στη μητέρα είναι χαμηλά, επειδή μεγαλύτερο –αναλογικά– ποσό 25(OH)D προσφέρεται στο έμβρυο ώστε ν' αποφευχθεί κατά το δυνατόν– η ανεπάρκεια D σ' αυτό.^{22,23}

Άλλη μελέτη από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (πίν. 1) σε μητέρες, 7 ημέρες μετά τον τοκετό, έδειξε έλλειψη 25(OH)D με το ίδιο κριτήριο (<10 ng/mL, μεθ. ραδιοσημασμένης DBP) στο 35% τον χειμώνα-άνοιξη (Δεκέμβριος–Μάιος) και στο 31% το καλοκαίρι-φθινόπωρο (Ιούλιος–Νοέμβριος).²⁴ Ασφαλώς η ανεπάρκεια 25(OH)D θα ήταν κατά πολύ μεγαλύτερη αν και για τις δύο αυτές μελέτες, στις οποίες οι μητέρες δεν ελάμβαναν κατά την εγκυμοσύνη συμπληρώματα D αλλά μόνο ασβέστιο, εχρησιμοποιούντο τα πρόσφατα αποδεκτά όρια (ένδεια 20–29 ng/mL, έλλειψη <10 ng/mL).^{5,12}

Επιπλέον, το κριτήριο επάρκειας της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να αναθεωρηθεί, δηλαδή να είναι υψηλότερο από τα αποδεκτά

σήμερα φυσιολογικά όρια στον λοιπό πληθυσμό· κι' αυτό γιατί ο μεταβολισμός της D διαφέρει στην εγκυμοσύνη και είναι μοναδικός στη φυσιολογία του ανθρώπου.^{4,5,22} Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της 1–25(OH)₂D βρέθηκαν πολύ αυξημένα σε σχέση με εκείνα σε μη έγκυες γυναίκες (τριπλάσια στον τρίτο μήνα της κυήσεως και με προοδευτική περαιτέρω αύξηση μέχρι τα 300 pg/mL) και το –παράδοξο– χωρίς να εμφανίζεται υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία.^{22,25} Η αύξηση αυτή της 1–25(OH)₂D που –αναλογικά– αφορά και στο ελεύθερο κλάσμα, δεν δικαιολογείται, φυσικά, από τη μικρή αύξηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της D (DBP) στην εγκυμοσύνη, ούτε ελέγχεται από τους γνωστούς ρυθμιστές της (παραθορμόνη-PTH, ασβέστιο, φωσφόρο).^{4,5,22,25,26} Πρόσφατα η αύξηση αυτή της 1–25(OH)₂D αποδίδεται σε τοπική παραγωγή από τον πλακούντα με διπλό στόχο (ανοσορρυθμιστική δράση για αποφυγή απόρριψης του κήματος και κάλυψη –κατά το δυνατόν– των αναγκών του εμβρύου και επί ανεπάρκειας της 25(OH)D στη μητέρα).^{4,5} Εν προκειμένω, σημειώνεται πως από την ύπαρξη ισχυρής θετικής συσχέτισης μεταξύ του υποστρώματος (25(OH)D) και της 1–25(OH)₂D στις έγκυ-

ες^{22,25,27} (που παρατηρείται και στα έμβρυα^{22,25} και στα φυσιολογικά άτομα^{28,29}) υπολογίσθηκε ότι για να επιτευχθούν τα άριστα επίπεδα της 1-25(OH)₂D στην εγκυμοσύνη πρέπει, αντίστοιχα, εκείνα της 25(OH)D να είναι της τάξεως των 40 ng/mL.^{22,25}

Τα πρόσφατα αυτά ευρήματα δείχνουν πως για να έχουμε επάρκεια D στην εγκυμοσύνη είναι απαραίτητο τα επίπεδα της 25(OH)D να είναι πολύ υψηλότερα απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, συνθήκη αναγκαία για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και όχι μόνο.^{4,5,22,25} Επομένως, εάν ως επάρκεια D στην εγκυμοσύνη θεωρηθούν τα 40 ng/mL της 25(OH)D, τότε ουσιαστικά όλες οι έγκυες στις ελληνικές και τις διεθνείς μελέτες εμφανίζουν ανεπάρκεια D και έχουν ανάγκη χορηγήσεως μεγάλων ποσοτήτων D σε όλο το διάστημα της κύσεως αλλά και στον θηλασμό, όπως κατωτέρω θα αναφερθεί.

3.2. Νεογνά

Στη μόνη ελληνική μελέτη σε θηλάζοντα νεογνά κατά το πρώτο εξάμηνο της ζωής, από μητέρες που δεν ελάμβαναν συμπληρώματα D αλλά μόνο ασβέστιο κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό, η έλλειψη 25(OH)D (<10 ng/mL) ήταν πολύ μεγάλη την πρώτη εβδομάδα.²⁴ Συγκεκριμένα (πίν. 1) έλλειψη 25(OH)D παρατηρήθηκε σε εκείνα που γεννήθηκαν το καλοκαίρι-φθινόπωρο στο 56% αλλά ήταν πολύ μεγαλύτερη (91,3%) στα γεννηθέντα τον χειμώνα-άνοιξη.²⁴ Το ποσοστό αυτό έλλειψης της 25(OH)D έβαινε προοδευτικά μειούμενο και έφθανε στον 6ο μήνα στο 30% και 21%, αντίστοιχα.

Η αντιστροφή αυτή της αναλογίας θα πρέπει να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν τον χειμώνα-άνοιξη ζούσαν πλέον στο καλοκαίρι και εκτίθεντο στην ηλιακή-υπεριώδη ακτινοβολία σε αντίθεση με εκείνα που είχαν γεννηθεί το καλοκαίρι-φθινόπωρο.²⁴ Επίσης, η προοδευτική ελάττωση του ποσοστού έλλειψης της 25(OH)D κατά τη διάρκεια του πρώτου 6μήνου της ζωής (ανεξαρτήτως εποχής) χωρίς ούτε οι μητέρες ούτε τα νεογνά να λαμβάνουν εξωγενώς συμπληρώματα D, είναι ενδιαφέρου-

σα και επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να απαντηθεί.

Το πρακτικό συμπέρασμα είναι πως η έλλειψη 25(OH)D στα νεογνά είναι πολύ μεγάλη κατά τους 6 πρώτους μήνες της ζωής, ιδιαίτερα εάν οι μητέρες τους δεν λαμβάνουν συμπληρώματα D κατά την κύηση και γαλουχία.²⁴ Τα αποτελέσματα αυτά στη χώρα μας είναι περίπου ανάλογα με εκείνα άλλων σποραδικών μελετών στην Ευρώπη, ΗΠΑ και αλλαχού.^{2,5,30-32}

3.3. Παιδιά-Έφηβοι

Στη χώρα μας, παρά τη μεγάλη ηλιοφάνεια και τη μεγάλη διάρκεια του καλοκαιριού, παρατηρήθηκε (έρευνα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων)³³ – πίν. 1, έλλειψη 25(OH)D (<10 ng/mL, μεθ. HPLC) τον χειμώνα (Φεβρουάριος–Μάρτιος) της τάξεως του 14% στις ηλικιακές ομάδες των 3–10 και 11–14 ετών και πολύ μεγαλύτερη (47%) σε εκείνη των 15–18 ετών, στην οποία, μάλιστα, οι θήλεις παρουσίαζαν πολύ μεγαλύτερο ποσοστό έλλειψης έναντι των αρρένων (61% προς 35% – πίν. 1). Το καλοκαίρι (Σεπτέμβριος–Οκτώβριος) δεν διαπιστώθηκε έλλειψη απλώς «μόνο» ένδεια –25(OH)D (10–20 ng/mL)– που κυμαινόταν, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, από 9,4% έως 21% (πίν. 1).

Ασφαλώς τα ποσοστά αυτά έλλειψης και ένδειας της 25(OH)D θα ήσαν πολύ μεγαλύτερα αν εχρησιμοποιούντο τα προσφάτως αποδεκτά κατώτερα φυσιολογικά όρια (έλλειψη <20, ένδεια 20–29 ng/mL).^{5,12} Παρόλ' αυτά ορισμένα σημαντικά συμπεράσματα προκύπτουν από τη μελέτη αυτή.

Εν προκειμένω, η έλλειψη 25(OH)D τη χειμερινή περίοδο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και σε ιδιαίτερα μεγάλο ποσοστό στην ομάδα των μεγαλύτερων (15–18 ετών), δείχνει πως, η αποταμίευση D, που επιτυγχάνεται τους θερινούς μήνες, είναι εντελώς ανεπαρκής για την κάλυψη των αναγκών τον χειμώνα-άνοιξη. Επιπλέον, το γεγονός ότι, ακόμα και κατά τη θερινή περίοδο, ένα αξιόλογο ποσοστό σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των παιδιών και των εφήβων παρουσίαζαν ένδεια D (πίν. 1) επιβεβαιώνει ότι τα άτομα

αυτά όχι μόνο δεν αποταμιεύουν D αλλά –το χειρότερο– ακόμα και αυτή την περίοδο έχουν ανεπαρκή ποσά 25(OH)D και δεν καλύπτουν τις ημερήσιες ανάγκες τους.

Η ανεπάρκεια της 25(OH)D στα παιδιά και τους εφήβους θα πρέπει να αποδοθεί στον σύγχρονο τρόπο ζωής, την πολύωρη ενασχόληση, ακόμα και την ημέρα, με τα ηλεκτρονικά μέσα πληροφόρησης-παιγνιδίων-διασκέδασης τη γενική τάση να αποφεύγουν τις υπαίθριες αθλοπαιδιές (ιδιαίτερα τα κορίτσια), καθώς και την άμετρη χρήση αντιηλιακών όσων και όσο εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία το καλοκαίρι.^{2,3,33,34} Το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπάρκειας της 25(OH)D στα παιδιά του λυκείου (15–18 ετών) προφανώς οφείλεται σε ακόμα μεγαλύτερη αποφυγή υπαίθριων δραστηριοτήτων ακόμα και τη θερινή περίοδο, λόγω προετοιμασίας για εισαγωγικές εξετάσεις σε ανώτατες σχολές.³³ Υπενθυμίζεται ακόμα, πως στη χώρα μας αποκλειστική σχεδόν πηγή D αποτελεί η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Εν προκειμένω μόνο τα βρεφικά γάλατα εμπλουτίζονται ικανοποιητικά με D, όπως και κάποια γενικής χρήσεως αλλά με μικρές συνήθως ποσότητες D (200–300 IU/L).^{5,6,24,33}

Ανάλογη εικόνα ανεπάρκειας της 25(OH)D στα παιδιά και εφήβους παρατηρήθηκε και σε άλλες χώρες της Μεσογείου, καθώς και της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης (παρά τον εκεί εμπλουτισμό των τροφίμων με D και τη φυσική ύπαρξη ικανών ποσοτήτων D σε ορισμένες ζωικές τροφές).^{2,3,8,34} Στις χώρες αυτές η ανεπάρκεια 25(OH)D φαίνεται να υπερβαίνει το 40% τον χειμώνα.^{2,5,8,33–35}

3.4. Ενήλικες

Τα πρώτα στοιχεία ως προς τη χώρα μας παρουσιάστηκαν το 1995 στην πανευρωπαϊκή μελέτη EURONUT-SENEKA¹³ (πίν. 2), που αφορούσε σε ηλικιωμένους αγρότες και των δύο φύλων σε τρεις από τις πιο ηλιόλουστες περιοχές της χώρας (Μεσόγεια Αττικής, Αρχάνες και Ανώγεια Κρήτης). Έλλειψη της 25(OH)D (<15 ng/mL, μεθ. ανταγωνιστικής συνδέσεως προς λεύκωμα) παρατηρήθηκε τον χειμώνα (Ιανουάριος–Μάρτιος) σε πολύ υψηλό ποσοστό (~80%) στις γυναίκες και υψηλό (της τάξεως του 60%) στους άνδρες.¹³ Μετρήσεις της 25(OH)D το καλοκαίρι δεν έγιναν.

Σε σχετικά πρόσφατη ελληνική μελέτη (2007)³⁶ σε ανεξάρτητους ηλικιωμένους (60–89 ετών, εν-

Πίνακας 2. Ανεπάρκεια D στην Ελλάδα (ενήλικες)

Μελέτη	Περιοχή	Περίοδος έτους	Ηλικία (έτη)	Μελετηθέντα άτομα	Ανεπάρκεια D %	
Van der Wielen R et al (EURONUT-SENEKA 1995) ³⁶	Μαρκόπουλο Αττικής Ανώγεια-Αρχάνες Κρήτης	X (Ιανουάριος–Μάρτιος)	71–76	21 A+25 Θ	52,0 A	80,0 Θ
		X (Ιανουάριος–Μάρτιος)	71–76	27 A+36 Θ	70,0 A	83,0 Θ
Papapetrou P et al (2007) ³⁶	Αθήνα	X (μέσα Φεβρουαρίου–Μαρτίου)	60–89	48 A+213 Θ	93,5	20
		K (μέσα Αυγούστου–Σεπτεμβρίου)	60–89	51 A+5 Θ	64,8	0
					Ανεπάρκεια 25(OH)D (<22 ng/mL)	Ανεπάρκεια 1–25(OH) ₂ D (<24,6 pg/mL)
Singhellakis P et al (2011, ²⁹ 2015 ³⁷)	Αθήνα	Ολόκληρο	18–85	72 A+523 Θ	57,7	33,2
		Χαμηλ. τιμών (Μάρτιος–Μάιος)			77,2	35,1
		Υψηλ. τιμών (Ιούλιος–Οκτώβριος)			35,1	–
		Υψηλ. τιμών (Αύγουστος–Σεπτέμβριος)			–	9,9

X=χειμώνας, K=καλοκαίρι

διάμεσης ηλικίας 71 ετών) αμφοτέρων των φύλων στην περιοχή των Αθηνών (πίν. 2), ένδεια 25(OH)D (<32 ng/mL, μεθ. υγρής χρωματογραφίας μάζης) διαπιστώθηκε τον χειμώνα (μέσα Φεβρουαρίου–Μαρτίου) στο πολύ υψηλό ποσοστό του 93,5% και έλλειψη (<10 ng/mL) στο 20%. Η ένδεια 25(OH)D ελαττώθηκε κάπως (64,8%) το καλοκαίρι (μέσα Αυγούστου–Σεπτεμβρίου), χωρίς κανείς να παρουσιάζει έλλειψη (πίν. 2).

Πιο λεπτομερείς και σημαντικές πληροφορίες παρέχει πρόσφατη μελέτη σε σημαντικό αριθμό (625) περιπατητικών ενηλίκων (18–85 ετών) αμφοτέρων των φύλων στους οποίους, με RIA τεχνική, προσδιορίστηκε όχι μόνο η 25(OH)D αλλά και ο κυρίως δραστικός μεταβολίτης (1–25(OH)₂D) και μάλιστα αμφότερα κατά τη διάρκεια ενός ολοκλήρου έτους.²⁹ Είναι επίσης σημαντικό πως στη μελέτη αυτή προσδιορίστηκαν τα κατώτερα φυσιολογικά όρια τόσο της 25(OH)D όσο και της 1–25(OH)₂D με ειδική δοκιμασία φορτίσεως με D₂.²⁹

Ανεπάρκεια 25(OH)D (<22 ng/mL) (πίν. 2) παρατηρήθηκε και στα δύο φύλα στο 57,7% στο έτος, μεγαλύτερη (77,2%) την περίοδο Μαρτίου–Μαΐου (χαμηλοτέρων τιμών) και μικρότερη 35,1% σε εκείνη των υψηλοτέρων (Ιούλιος–Οκτώβριος).^{29,37} Ως προς τις ηλικιακές ομάδες (πίν. 3) είναι ενδιαφέρον ότι ανεπάρκεια 25(OH)D κατά την περίοδο των χαμηλοτέρων τιμών παρουσίαζαν όλοι οι νεότεροι (<39 ετών), το

78% περίπου των ηλικιωμένων και το 60% των μεσήλικων (50–59 ετών). Διαφορετική εικόνα σημειώθηκε κατά την περίοδο των υψηλοτέρων τιμών, όπου μόνο το 1/3 περίπου των ενηλίκων εμφάνιζε ανεπάρκεια 25(OH)D (και πάλι σε μικρότερο ποσοστό –24,5%– οι μεσήλικες) αλλά υψηλότερο (51,7%) οι μεγαλύτεροι των 60 ετών.³⁷

Το ποσοστό ανεπάρκειας της 1–25(OH)₂D (<24,6 pg/mL) (πίν. 2) βρέθηκε –όπως ήταν αναμενόμενο– μικρότερο στο έτος και την περίοδο των χαμηλοτέρων τιμών (της τάξεως του 35%) και πολύ μικρότερο (9,9%) την περίοδο των υψηλοτέρων τιμών, η οποία, σημειωτέον, διαρκούσε λιγότερο (Αύγουστος–Σεπτέμβριος).^{29,37} Κατά την περίοδο των χαμηλοτέρων τιμών (πίν. 3) τα μεγαλύτερα ποσοστά ανεπάρκειας παρουσίαζαν και πάλι οι νεότεροι και οι ηλικιωμένοι (~50%) και το μικρότερο (18,9%) οι μεσήλικες.^{29,37} Η ανεπάρκεια 1–25(OH)₂D ήταν ακόμα μικρότερη την περίοδο των υψηλοτέρων τιμών και μόνο οι ηλικιωμένοι εμφάνιζαν το αξιόλογο ποσοστό (20%) – πίν. 3.

Τα ευρήματα όλων αυτών των μελετών, παρά τις μεταξύ τους διαφορές ως προς τις μεθόδους μετρήσεως της 25(OH)D και τα χρησιμοποιηθέντα όρια ένδειας και έλλειψης, δείχνουν πως η ανεπάρκεια 25(OH)D στους ενήλικες στη χώρα μας είναι συχνή (της τάξεως του 60% και πλέον στο έτος, υψηλότερη δε στους νεότερους –<39 ετών– και τους ηλικιωμένους) και με έκδηλες επο-

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεπάρκειας (%) της 25(OH)D (<22,0 ng/mL) και της 1–25(OH)₂D (<24,6 pg/mL) σε μη εξαρτώμενους ενήλικες, κατά ηλικιακές ομάδες και στο σύνολο των μελετηθέντων ατόμων στις περιόδους χαμηλοτέρων και υψηλοτέρων τιμών στην Ελλάδα

Ηλικιακές ομάδες (έτη)	Ανεπάρκεια 25(OH)D (%) Περίοδοι τιμών		Ανεπάρκεια 1–25(OH) ₂ D (%) Περίοδοι τιμών	
	Χαμηλοτέρων (Μάρτιος–Μαΐος)	Υψηλοτέρων (Ιούλιος–Οκτώβριος)	Χαμηλοτέρων (Μάρτιος–Μαΐος)	Υψηλοτέρων (Αύγουστος–Σεπτέμβριος)
18–29	100 ^β	25,0	50,0 ^β	0,0
30–39	100 ^β	33,3	23,1	14,3
40–49	87,5 ^α	33,2	37,5	5,9
50–59	60,4 ^α	24,5 ^α	18,9 ^α	4,0
>60	77,6 ^β	51,7 ^β	46,3 ^β	20,0
Σύνολο	77,2	35,6	35,1	9,9

Στατιστικά σημαντική διαφορά της συχνότητας ανεπάρκειας (%) της 25(OH)D και της 1–25(OH)₂D μεταξύ της ηλικιακής ομάδος 50–59 ετών (α) και άλλων ηλικιακών ομάδων (β) κατά τις περιόδους των χαμηλοτέρων και υψηλοτέρων τιμών (Από τους Συγκελλάκη και συν³⁷)

χικές διακυμάνσεις.^{13,29,36,37} Γι' αυτό η ηλικία και οι περίοδοι με τις μεγαλύτερες διακυμάνσεις της 25(OH)D θα πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη κατά την αντιμετώπιση της πολύ συχνής ανεπάρκειας D στους ενήλικες.^{5,13,29,33,35-37}

4. Συζήτηση

Η δυνατότητα μέτρησης των μεταβολιτών της D (αρχικά της 25(OH)D που αποτελεί και δείκτη των αποθεμάτων D στον οργανισμό) πριν λίγες μόνο 10ετίες κατέδειξε ότι τελικά η D αποτελεί ορμόνη με πολλές και ποικίλες δράσεις που αφορούν όχι μόνο στη ρύθμιση –ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου καθώς και την ανάπτυξη– διατήρηση του σκελετού, αλλά και την προστατευτική δράση από ορισμένους καρκίνους και αυτοάνοσα νοσήματα.^{1-3,5,33} Η μεγάλη αυτή σημασία της D για τον οργανισμό οδήγησε σε πλήθος μελετών διεθνώς για την εκτίμηση της ανεπάρκειάς της στον άνθρωπο.⁵⁻¹⁰

4.1. Παγκόσμια εικόνα της ανεπάρκειας D

Παρόλο που η εκτίμηση της ανεπάρκειας D παρουσιάζει δυσκολίες τόσο μεθοδολογικές (διαφορετικές μέθοδοι μετρήσεως, ασυμφωνία ορίων ανεπάρκειας)^{5,10-12} όσο και πραγματικές (διαφορετικές κλιματολογικές συνθήκες, ποικιλομορφία-σύνθεση πληθυσμού, συνθήκες και συνήθειες διαβίωσης, πολιτιστικές πρακτικές)⁵⁻¹⁰ έχουν γενικά παρατηρηθεί κάποιες σταθερές διαφορές στο πλήθος των κατοικούντων μεταξύ των Ηπείρων.⁵⁻¹⁰

Ειδικότερα φαίνεται πως η ανεπάρκεια 25(OH)D είναι πολύ μεγάλη στις περισσότερες ασιατικές χώρες και ακόμα μεγαλύτερη στις γυναίκες της Μέσης Ανατολής (χαρακτηριστική μουσουλμανική ενδυμασία που προστατεύει όλο το σώμα από την επίδραση της ηλιακής-υπεριώδους ακτινοβολίας), μεγάλη στη Βόρεια Αμερική (με προοδευτική αύξηση την τελευταία 25ετία στις ΗΠΑ), ποικίλη στην Αφρική και νότια Αμερική (ελλιπή δεδομένα) καθώς και στην Ωκεανία.^{5,9,10}

Στην Ευρώπη η ανεπάρκεια 25(OH)D βρέθηκε –παράδοξα– μεγαλύτερη στις Νότιες και Ανατολικές απ' ό,τι στις Βόρειες και Δυτικές χώρες.^{5,8-10,34} Η σχετικά μικρότερη ανεπάρκεια D στις τελευταίες αποδίδεται στον εμπλουτισμό των βιομηχανικών τροφίμων με D καθώς και τις διαιτητικές συνήθειες (κατανάλωση μωρουρέλαιου και παχέων ψαριών πλούσιων σε D).^{5,8-10,12}

Πέρα απ' αυτή τη γενική εικόνα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι σε κάθε χώρα ή περιοχή οι λεγόμενες ομάδες υψηλού κινδύνου (έγκυες, νεογνά, υπερήλικες ιδιαίτερα οι διαμένοντες σε ιδρύματα) παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα ανεπάρκεια 25(OH)D.^{5,9,10,12,18-22,24,30-32} Στην Ευρώπη θα πρέπει στις ομάδες υψηλού κινδύνου να προστεθεί και εκείνη των μεταναστών από τις ασιατικές κυρίως χώρες και ιδιαίτερα των γυναικών τους και ακόμα περισσότερο των εγκύων.^{9,10}

4.2. Αξιολόγηση-σχολιασμός των ευρημάτων στη χώρα μας

Είναι ευτύχημα ότι οι υπάρχουσες μελέτες –παρά τις δυσχέρειες λόγω διαφορετικών μεθόδων μέτρησης και ορίων ανεπάρκειας της 25(OH)D– μπορούν να δώσουν μια σχεδόν ολοκληρωμένη εικόνα για την ανεπάρκεια D στη χώρα μας κι' αυτό γιατί διερευνήθηκαν οι ενεργοί ενήλικες όλου του ηλικιακού φάσματος αμφότερων των φύλων καθώς και οι ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι έγκυες, οι θηλάζουσες, τα νεογνά, παιδιά και έφηβοι.^{13,23,24,27,29,33,36,37}

Εν προκειμένω, το υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας 25(OH)D στους ενεργούς ενήλικες (πάνω από το 50% στη διάρκεια του έτους) γινόταν ακόμα μεγαλύτερο (στο 75% περίπου) στο τέλος του χειμώνα-άνοιξης (Μάρτιος-Μάιος), όπου ανεπάρκεια εμφάνιζαν –αναπάντεχα– όλοι οι νεότεροι (<39 ετών) και το 80% των ηλικιωμένων (60-85 ετών).^{29,37} Βέβαια η ανεπάρκεια 25(OH)D περιοριζόταν προοδευτικά και σημαντικά ώστε στο τέλος του καλοκαιριού-φθινοπώρου (Ιούλιος-Οκτώβριος) μόνο οι ηλικιωμένοι να παρουσιάζουν μικρότερο –αλλά σημαντικό (περίπου 50%)– ποσοστό ανεπάρκειας.^{29,37} Έκπληξη

αποτέλεσε και η διαπίστωση ότι τα μικρότερα ποσοστά ανεπάρκειας 25(OH)D σε όλες τις περιόδους του έτους παρουσίαζαν οι μεσήλικες (50–59 ετών), που σημαίνει ότι στην περίοδο αυτή της ζωής οι ενήλικες ζουν πιο – «φυσιολογικά» περισσότερο κοντά στη φύση απ’ ό,τι οι άλλες ηλικιακές ομάδες.^{29,37}

Είναι επίσης ενδιαφέρον πως η συστηματική παρακολούθηση –για πρώτη φορά διεθνώς– των μεταβολών του κυρίως δραστικού μεταβολίτη της D (1–25(OH)₂D) έδειξε πως αυτές ακολουθούν εκείνες της 25(OH)D (ισχυρή θετική συσχέτιση) με τη διαφορά ότι τα ποσοστά ανεπάρκειας της 1–25(OH)₂D είναι 2–4 φορές μικρότερα εκείνων της 25(OH)D σε όλες τις χρονικές περιόδους (βραχύτερη εκείνη του καλοκαιριού κατά 2 μήνες, Αύγουστος–Σεπτέμβριος) και τις ηλικιακές ομάδες.^{29,37} Τα πολύ μικρότερα ποσοστά ανεπάρκειας της 1–25(OH)₂D σε σχέση με εκείνα της 25(OH)D μπορούν να ερμηνευθούν από το ότι ο οργανισμός προσπαθεί να περιορίσει τις επιπτώσεις των μεγαλύτερων μεταβολών της 25(OH)D διατηρώντας –όσο είναι δυνατόν– σταθερά και μέσα στα φυσιολογικά όρια τα επίπεδα του πιο δραστικού μεταβολίτη, δηλαδή της 1–25(OH)₂D.

Η μεγάλου βαθμού ανεπάρκεια 25(OH)D στα παιδιά και τους εφήβους ιδιαίτερα τους χειμερινούς μήνες και πιο πολύ στην ηλικιακή ομάδα των 15–18 ετών (έλλειψη στο 50% περίπου και ακόμα μεγαλύτερη στα κορίτσια) κάνει απολύτως αναγκαία τη λήψη μέτρων για την αντιμετώπιση της.^{33,34} Επιπλέον, η διαπίστωση ότι, ακόμα, και το καλοκαίρι των 1/5 περίπου των παιδιών και εφήβων συνεχίζει να παρουσιάζει ένδεια 25(OH)D, δείχνει ότι και κατά την περίοδο αυτή η σύνθεση –παραγωγή D από την ηλιακή– υπεριώδη ακτινοβολία είναι πολλές φορές εντελώς ανεπαρκής για να καλύψει το υφιστάμενο έλλειμμα D. Δεδομένου ότι, στη χώρα μας, η πρόσληψη D με τις τροφές είναι πρακτικά ανεπαρκής (απουσία ή ανεπαρκής εμπλουτισμός του γάλακτος με D για άτομα άνω των 3 ετών, όπως και ορισμένων βιομηχανοποιημένων τροφίμων),^{5,6,24,33} καθίσταται επιτακτική η χορήγηση στις ευαίσθητες αυτές ηλικίες συμπληρωμάτων D και η κατά το

δυνατόν περισσότερη, αλλά και με μέτρο, έκθεση του σώματος στην ηλιακή-υπεριώδη ακτινοβολία το καλοκαίρι.^{2,5}

Στην εγκυμοσύνη η ανεπάρκεια 25(OH)D φαίνεται πως είναι πολύ μεγάλη της τάξεως του 70–100% όπως και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες.^{5,9,10,23,24} Διευκρινίζεται εδώ πως στις δύο σχετικές μελέτες στη χώρα μας υπολογίστηκε μόνο η έλλειψη της 25(OH)D (<10 ng/mL) που ανήλθε στο 1/4 και 1/5 του συνόλου αντίστοιχα.^{23,24} Αν, όμως, ως κριτήριο ανεπάρκειας λαμβανόταν το κατώτερο φυσιολογικό όριο που, λόγω του διαφορετικού μεταβολισμού της D στην εγκυμοσύνη υπολογίζεται ότι είναι πολύ υψηλότερα (≥40 ng/mL) απ’ ό,τι στον λοιπό πληθυσμό, εκτιμάται ότι όλες σχεδόν οι έγκυες και των δύο αυτών μελετών –που– σημειωτέον –δεν ελάμβαναν συμπληρώματα D αλλά μόνο ασβέστιο– παρουσίαζαν ανεπάρκεια D.^{22,25}

Τα νεογνά κατά τη γέννηση εμφανίζουν μικρότερη ανεπάρκεια 25(OH)D σε σχέση με τις μητέρες τους που πάντως παραμένει υψηλή.^{23,24} Παραδόξως, η ανεπάρκεια αυτή στα νεογνά ελαττώνεται προοδευτικά κατά τους πρώτους 6 μήνες ακόμα και όταν θηλάζουν αποκλειστικά από μητέρες που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα D. Μετά τον 6ο μήνα και μέχρι το 3ο έτος παρατηρείται βαθμιαία ελάττωση της ανεπάρκειας 25(OH)D κυρίως λόγω της χρήσεως βιομηχανοποιημένου γάλακτος εμπλουτισμένου με D.²⁴

Επομένως στην εγκυμοσύνη και το πρώτο 6μηνο μετά τον τοκετό τόσο η μητέρα όσο και το νεογνό παρουσιάζουν σχεδόν στο σύνολό τους ανεπάρκεια 25(OH)D ιδιαίτερα εφόσον δεν λαμβάνουν συμπληρώματα D και αποτελούν ομάδες πολύ υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια D.^{23,24}

4.3. Ειδικές συνέπειες

*από την ανεπάρκεια D
στις εγκύους και τα νεογνά*

Η ανεπάρκεια D, εκτός από τις ήδη αναφερθείσες γενικές επιπτώσεις που επηρεάζουν την ομαλή ανάπτυξη και φυσιολογική διατήρηση του σκελετού, την προστασία από αυτοάνοσα νοσήματα και ορισμένους καρκίνους^{1–5} σχετίζε-

ται και με σημαντικές και ειδικές που αφορούν στην έγκυο και το νεογνό.

Συγκεκριμένα η ανεπάρκεια D στην έγκυο σχετίζεται με ηυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας που μπορεί να προκαλέσει πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο και –αργότερα– αρτηριακή υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια.^{5,22,38–40} Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος διαβήτη κύησης, καισαρικής και πρώιμου τοκετού.^{5,22,40–42}

Στα νεογνά το πρωιμότερο σημείο υποκλινικής ανεπάρκειας D στην εγκυμοσύνη είναι η κρανιοφθοση, ενώ άλλες σωματικές διαταραχές αποτελούν το ηυξημένο εύρος των πηγών του κρανίου,^{22,43} το μικρότερο βάρος γεννήσεως, το μικρότερο βάρος και ύψος κατά το 1 έτος, καθώς και η καθυστέρηση σχηματισμού της αδαμαντίνης των δοντιών στα παιδιά των 3 ετών.^{22,44} Επίσης, η ανεπάρκεια D μειώνει τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού που εκδηλώνεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων κυρίως του αναπνευστικού, και άσθμα.^{5,22} Επιπλέον, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με προεκλαμψία και με σχετικά μικρό βάρος γεννήσεως έχουν ηυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου και μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή.^{22,45} Ακόμα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανεπάρκεια D στη μητέρα σχετίζεται στο νεογνό με διαταραχές του λόγου, τη νευρογνωσιακή ανάπτυξη και ακόμα, αργότερα με ηυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας.^{5,22,46,47}

Αντίθετα, η επάρκεια D στο νεογνό μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη 1 κατά 80%,^{33,48} καθώς και της αναπτύξεως –αργότερα– σκληρύνσεως κατά πλάκας.^{22,49,50}

5. Συμπεράσματα

Από τις μελέτες που έγιναν στη χώρα μας φαίνεται πως η ανεπάρκεια 25(OH)D είναι πολύ συχνή αφού παρατηρείται στο 50% και πάνω των δραστήριων ατόμων όλων των ηλικιών και των δύο φύλων και είναι ακόμα μεγαλύτερη στο τέλος του χειμώνα-άνοιξης ιδιαίτερα στους νεότερους και τους ηλικιωμένους. Στις έγκυες και τα νεογνά είναι ακόμα μεγαλύτερη αφού προσεγγίζει το 100%, ιδιαίτερα όταν δεν λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής.

Επειδή η ανεπάρκεια της ορμόνης αυτής (D) σχετίζεται με πλήθος παθολογικών καταστάσεων που –εκτός του σκελετού– αφορούν κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και την καρκινογένεση, είναι απαραίτητη η αναζήτηση και η άμεση αντιμετώπισή της σε όλες τις ηλικίες και ιδιαίτερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου (υπερήλικες, διαμένοντες σε ιδρύματα, έγκυες, θηλάζουσες, νεογνά, μετανάστες, κυρίως γυναίκες και ιδιαίτερα έγκυες από ασιατικές χώρες). Ακόμα, αυξημένη προσοχή γενικώς απαιτείται για το ενδεχόμενο εμφάνισης ή επιδείνωσης ανεπάρκειας D τους χειμερινούς μήνες και την άνοιξη.

Βιβλιογραφία

1. Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophys Molec Biol* 2006, 92:4–8
2. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266–281
3. Συγκελλάκης Π. Βιταμίνη D και καρκίνος. *Ιατρική* 2010, 8:335–353
4. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P et al. Vitamin D: Metabolism. *Pheum Dis Clin N Am* 2012, 38:1–11
5. Hossein-Nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:720–755
6. Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1212–1221
7. Kuchuk N, van Schoor N, Pluijm S et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009, 24:693–701
8. Hagenau T, Vest R, Gissel T. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude : an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009, 20:133–140
9. Mithal A, Wahl D, Bonjour J et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009, 20:1807–1820

10. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, 25:671–680
11. Vogeser M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2010, 121:565–573
12. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1911–1930
13. van der Wielen R, Löwik M, van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995, 346:207–210
14. Chapuy M, Preziosi P, Maamer M et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult population. *Osteoporos Int* 1997, 7:439–443
15. Snijder M, van Dam R, Visser M et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4119–4123
16. van Dam R, Snijder M, Dekker J et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:755–761
17. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992, 56:537–542
18. Krieg M, Cornuz J, Jacquet A et al. Influence of anthropometric parameters and biochemical markers of bone metabolism on quantitative ultrasound of bone in the institutionalized elderly. *Osteoporos Int* 1998, 8:115–120
19. Isaia G, Giordano R, Rini G et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003, 14:577–582
20. Quesada J, Jans I, Bento P et al. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989, 18:392–397
21. Passeri G, Pini G, Tsoiano L et al. Low vitamin D status, high bone turnover and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5109–5115
22. Hollis B, Wagner C. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, non skeletal effects and birth outcomes. *Calf Tissue Int* 2013, 92:128–129
23. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A et al. Low vitamin D status in mother – newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006, 78:337–342
24. Challa A, Ntourtoui A, Cholevas V et al. Breast feeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr* 2005, 164:724–729
25. Hollis B, Johnson D, Hulsey T et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: a double blind randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2001, 26:2341–2357
26. Συγκελλάκης Π. Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου από τις τρεις ορμόνες (PTH, Βιταμίνη D, FGF23). Παθήσεις από μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων. *Ιατρική* 2012, 101:250–262
27. Papapetrou P. The interrelationship of serum 1–25 dihydroxyvitamin D, 25 hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2010, 9:136–144
28. Rejmark L, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Plasma 1–25(OH)₂D vitamin D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 571–576
29. Singhellakis P, Malandrinou F, Psarrou C et al. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy free – living adults in a temperate region. *Hormones (Athens)* 2011, 10:131–143
30. Zeghoud F, Vernel C, Guillozo H et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:771–778
31. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamont T et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 70:372–377
32. Lee J, Smith J, Philipp B et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007, 46:42–44
33. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V et al. Vitamin D: A necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005, 77:348–355
34. Gonzalez-Cross M, Valtueva J, Beidenassel C et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the healthy lifestyle in Europe by nutrition in adolescence study. *Br J Nutr* 2012, 107:755–764
35. Holick M, Brinkley N, Bischoff-Ferrari H et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:1153–1158
36. Papapetrou P, Triantaphyllopoulou M, Karga E et al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab* 2007, 25:198–203
37. Συγκελλάκης Π, Μαλανδρίνου Φ, Μαθιοπούλου Λ και συν. Εποχικές διακυμάνσεις της D (25(OH)D, 1–25(OH)₂D) σε περιπατητικούς ενήλικες στο λεκανοπέδιο Αττικής. *Ιατρική* 2015, 104:21–29
38. Poel X, Hummel P, Lips et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012, 23:465–469
39. Baker A, Haeri S, Camargo C et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 5105–5109
40. Wei S, Qi H, Luo Z, Fraser W. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013, 26: 889–899
41. Merewood A, Mahta S, Baucher H et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:940–945
42. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011, 29:615–620

43. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:1784–1788
 44. Boggess K, Espinola J, Moss K et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol* 2010, 82:195–200
 45. Osmond L, Kajantie E, Forsen T et al. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2007, 38:264–270
 46. Whitehouse A, Holt B, Serralha M et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012, 129:485–493
 47. McGrath J, Eyles D, Pedersen C et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population – based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:889–894
 48. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358:1500–1503
 49. Ramagopalan S, Link J, Byrnes J et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology* 2009, 73:2107–2111
 50. Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P. Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010, 122:70–73
-

Αντιβιταμίνες Κ

Ε. Φέσκου,¹ Σ.Ε. Μανρουδέας,² Δ. Μανρουδέας¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, ²Medical University, Sofia, Bulgaria

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι αντιβιταμίνες Κ είναι χημικά παράγωγα της 4-υδροξυκουμαρίνης. Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Απορροφώνται από το έντερο, κυκλοφορούν στο πλάσμα και δρουν στο ήπαρ ανταγωνιζόμενα τη δράση της βιταμίνης Κ η οποία είναι απαραίτητη για τη βιολογική δραστηριότητα των παραγόντων II, VI, IX, X και των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης C και S. Ο έλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής πραγματοποιείται με τον προσδιορισμό του INR.

Λέξεις ευρετηρίου Βιταμίνη Κ, θρομβοεμβολική νόσος, κουμαρινικά αντιπηκτικά.

1. Εισαγωγή

Τα χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη από του στόματος αντιπηκτικά για την πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου είναι χημικά παράγωγα της 4-υδροξυκουμαρίνης.¹ Έχουν καλή απορρόφηση από το έντερο, κυκλοφορούν στο πλάσμα με λευκωματίνη και απεκκρίνονται ως υδροξυλιωμένες μορφές στα ούρα. Μεταβολίζονται στο ήπαρ στο κυτόχρωμα P450 ανταγωνιζόμενα τη δράση της βιταμίνης Κ.² Αναστέλλουν το ένζυμο VKORC1. Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική δράση της βιταμίνης Κ. Με τη φυσιολογική δράση της βιταμίνης Κ, γλουταμινικές ομάδες των πρωτεϊνών της πήξης (II, VII, IX, X) και των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης (C και S) καρβοξυλιώνονται σε γ-καρβοξυγλουταμινικό

Antivitamins K

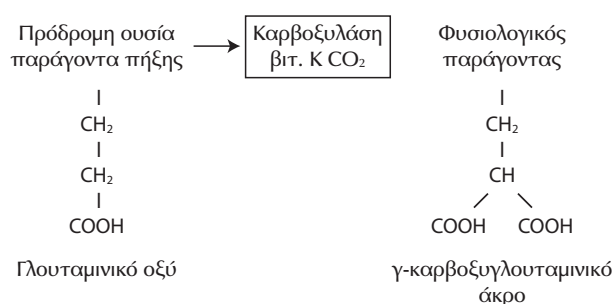
E. Feskou,¹ S.E. Mavroudeas,² D. Mavroudeas¹

¹Haematology Laboratory, “Agios Savvas” General Anti-cancer Oncology Hospital of Athens, Athens, Greece, ²Medical University, Sofia, Bulgaria

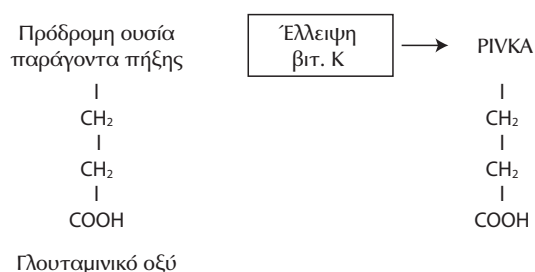
ABSTRACT The Antivitamins K are chemical derivatives of 4-hydroxycumarins. They are used in the prevention and treatment of thromboembolic disease. They are absorbed in the intestine, circulate in plasma and act in the liver. They compete the action of vitamin K which is essential for the biological activity of the factors II, VII, IX, X and the activity of natural inhibitors of coagulation C and S. International Normalized Ratio (INR) is used for the control of anticoagulant treatment of Antivitamins K.

Key words Vitamin K, thromboembolic disease, coumarins (vitamin K antagonists).

οξύ που είναι αναγκαίο για τη σύνδεση των πρωτεϊνών με τις φωσφολιπιδικές επιφάνειες, παρουσία ιόντων Ca⁺⁺. Έτσι, η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για τη βιολογική δραστηριότητα των ανωτέρω παραγόντων. Επί απουσίας της βιταμίνης Κ ή αναστολής της λειτουργίας της λόγω λήψης από του στόματος αντιπηκτικών (τύπου κουμαρίνης), συντίθενται μόνο οι πρόδρομες ουσίες οι οποίες δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν. Οι πρωτεΐνες αυτές αναφέρονται με τον όρο PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence – πρωτεΐνη, επαγόμενη από την απουσία της βιταμίνης Κ) και δεν έχουν τη δυνατότητα να συνδέουν ιόντα Ca⁺⁺. Κάθε παράγοντας εξαρτώμενος από τη βιταμίνη Κ έχει την αντίστοιχη PIVKA του, που έχει τα ίδια αντιγονικά στοιχεία του αντίστοιχου φυσιολογικού παράγοντα αλλά είναι ανενεργής.³⁻⁹ (σχήμα 1).



Θεραπεία με κουμαρίνη



Σχήμα 1. Φυσιολογική επίδραση της βιταμίνης Κ επί των παραγόντων πήξης και η παρουσία PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence – πρωτεΐνη, επαγόμενη από την απουσία της βιταμίνης Κ) σε έλλειψη της βιταμίνης Κ

2. Ενδείξεις χορήγησης – Φαρμακευτικές ουσίες

Οι αντιβιταμίνες Κ (ABK) χρησιμοποιούνται στη μακροχρόνια πρόληψη και θεραπεία των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων (ΕΒΦΘ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), στη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες, στην προφύλαξη από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και στην πρόληψη των εμβολών περιφερικών αγγείων σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ).

Οι ABK είναι η ασενοκουμαρόλη, η βαρφαρίνη και η φαινινδιόνη. Έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική.² Η δράση των αντιπηκτικών αυτών εξαρτάται από τον χρόνο ημισείας ζωής των παραγόντων της πήξης. Έτσι, τα αντιπηκτικά που δίνονται από το στόμα δεν δρουν αμέσως γιατί απαιτείται κάποιος χρόνος για την απομάκρυνση από τον οργανισμό των κυκλοφορούντων παραγόντων πήξης. Ο χρόνος αυτός είναι ανάλογος του χρόνου ημισείας ζωής των παραγόντων αυτών.

Ο παράγοντας FVII μειώνεται πρώτος διότι ο χρόνος ημισείας ζωής του είναι 6 ώρες. Ο χρόνος ημισείας ζωής για τον FII είναι 60 ώρες, για τον FIX είναι 24 ώρες ενώ για τον FX είναι 40 ώρες. Μαζί με τον FVII μειώνεται συγχρόνως και η πρωτεΐνη C που έχει την ίδια κινητικότητα με τον FVII. Να σημειωθεί ότι χρειάζεται προσοχή στις αρχικές δόσεις εφόδου, καθότι θα έχουμε σημαντική μείωση της πρωτεΐνης C που ως γνωστόν είναι ο κυριότερος φυσικός ανασταλτής της πήξης ενώ λόγω της βραδείας μείωσης των άλλων παραγόντων δεν έχει ακόμα επιτευχθεί υποπηκτική κατάσταση με αποτέλεσμα να επέρχεται τάση προς υπερπηκτικότητα τις πρώτες 24–48 h από την έναρξη της θεραπείας. Η επιθυμητή υποπηκτικότητα απαιτεί ελάττωση των βιταμινω-Κ-εξαρτώμενων παραγόντων στο 20–30% των φυσιολογικών επιπέδων. Για να επιτευχθεί το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα απαιτούνται 6–7 ημέρες.^{3,10–12} (πίν. 1).

Τα αντιπηκτικά νεότερης γενιάς έχουν ως κύρια αποστολή την άμεση αναστολή είτε της θρομβίνης είτε του παράγοντα Χα. Φάρμακο χορηγούμενο από του στόματος με αντιθρομβινική δράση είναι το dabigatran ενώ φάρμακα με αντι-Χα δράση είναι το rivaroxaban, το apixaban, το betrixaban και το edoxaban.¹³

3. Μεταβολισμός - Μηχανισμός παρέμβασης στη δράση των ABK

Μεταβολίζονται στο ήπαρ στο κυτόχρωμα P450. Ο μεταβολισμός τους επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, όπως είναι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της ρεδοκτάσης του εποξειδίου της βιταμίνης

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά παραγόντων πήξης

	Μοριακό βάρος	Συγκέντρωση πλάσματος μg/ml	Χρόνος ημισείας ζωής (ώρες)
FII	72.000	100	60
FVII	46.000	0,5	6
FIX	55.000	4	24
FX	59.000	10	40
PC	62.000	3	6
PS	69.000	15 (ολική)	42

F: παράγοντας, PC: πρωτεΐνη C, PS: πρωτεΐνη S

νης K (VKDRC) και οι πολυμορφισμοί στο ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450.² Έχουν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P450 όπως επίσης με την τροφή ιδιαίτερα όταν είναι πλούσια σε βιταμίνη K (πίν. 2).

Οι μηχανισμοί παρέμβασης πολλών φαρμάκων με αποτέλεσμα την επίταση ή αποδυνάμωση του αντιπηκτικού αποτελέσματος είναι:

1. Μείωση της απορρόφησης των ABK.¹⁴
2. Ανταγωνισμός στη σύνδεση των ABK με πρωτεΐνες του πλάσματος.
3. Αύξηση της δράσης των ενζύμων που μεταβολίζουν τις ABK στο ήπαρ.
4. Μεταβολή στους αιμοστατικούς μηχανισμούς.

4. Μηχανισμός αιμόστασης.

Ο ρόλος του παράγοντα X και της θρομβίνης

Τα αντιπηκτικά στοχεύουν στην αναστολή δημιουργίας των ενδαγγειακών θρόμβων. Οι θρόμβοι δημιουργούνται με την ενεργοποίηση της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού της πήξης. Η εξωγε-

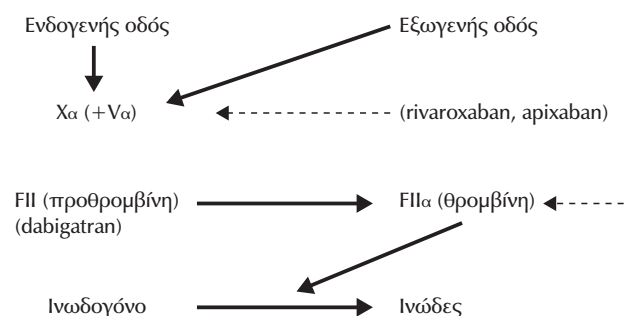
νής οδός, ενεργοποιείται, όταν συμβεί βλάβη στο ενδοθήλιο, με την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα (TF) ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα FVII. Η ενδογενής οδός, κατόπιν ενεργοποίησης των παραγόντων επαφής (καλλικρεΐνη, κινινογόνα υψηλού μοριακού βάρους-KHMW), προκαλεί την ενεργοποίηση των παραγόντων FXII, FXI, FIX. Τελικός σκοπός των δύο συστημάτων είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Xα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό του θρόμβου, διότι μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVa, παρουσία ιόντων Ca^{++} και φωσφολιπιδίων, σχηματίζουν το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, που θα καταλύσει τον μετασχηματισμό της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη καταλύει τον μετασχηματισμό του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και τον σχηματισμό του σταθερού θρόμβου ινικής. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχει ο ενεργοποιημένος παράγοντας FXIIIa ο οποίος συμβάλλει στη σταθεροποίηση του θρόμβου. Άρα ο παράγοντας Xα και η θρομβίνη αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της πήξης και αποτελούν τα κεντρικά σημεία δράσης των αντιπηκτικών.¹⁵⁻¹⁷ (σχήμα 2).

Πίνακας 2. Φάρμακα που αυξάνουν και φάρμακα που ανταγωνίζονται τη δράση των αντιβιταμινών K (ABK)

Φάρμακα που αυξάνουν τη δράση των ABK	Φάρμακα που ανταγωνίζονται τις ABK
Αλλοπουρινόλη	Βαρβιτουρικά
Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος	Χολεστυραμίνη
Σιμετιδίνη	Κορτικοστεροειδή
Κλοφιμπράτη	Γλουτεθιμίδη
Χλωράλη	Γκριζεοφουλβίνη
Διαγοξίδη	Μερκαπτοπουρίνη
Δισουλφιδάμη	Οιστρογόνα
Εθακρινικό οξύ	Φενυτοΐνη
Ινδομεθακίνη	Ριφαμπικίνη
Μετρονιδαζόλη	Σπιρολακτόνη
Φαινυλβουταζόνη	Βιταμίνη K
Σαλικυλικά	
Σουλφοναμίδες	
Θυροξίνη	
Τολβουταμίδη	
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	
Κινιδίνη	

5. Παρακολούθηση αντιπηκτικής δράσης – Εργαστηριακός έλεγχος

Πριν την έναρξη χορήγησης των ABK γίνεται εμπειριστατωμένη κλινική εξέταση και προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης (PT) με σκοπό την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας. Η δόση του αντιπηκτικού χορηγείται σε μία εφάπαξ δόση και σε σταθερή ώρα. Η δόση πρέπει να μειώνεται σε παράταση του PT, σε ηπατική διαταραχή, σε



Σχήμα 2. Καταρράκτης πήξης και θέσεις δράσης των νεότερων αντιπηκτικών

συμφορητική καρδιοπάθεια και σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Ο χρόνος προθρομβίνης στην αρχή της θεραπείας ελέγχεται κάθε μία ή δύο ημέρες και εν συνεχεία σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Όταν επιτευχθεί σταθερή κατάσταση ο PT ελέγχεται κάθε 4–6 εβδομάδες. Σε ειδικές περιπτώσεις ο PT παρακολουθείται συχνότερα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να υπάρχει περιορισμένη περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ στις τροφές που καταναλώνει ο ασθενής. Επίσης, συνιστάται αποφυγή οινόπνευματος.

Υπάρχουν σοβαρές διακυμάνσεις του χρόνου προθρομβίνης κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Αυτές οφείλονται σε παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αντιπηκτικών φαρμάκων, σε αδυναμία συνεργασίας του ασθενούς, σε αναξιόπιστο εργαστηριακό έλεγχο και σε πιθανή διαφορά στη συγγένεια των υποδοχέων για τα αντιπηκτικά.

Παράταση του PT οφείλεται σε χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιπηκτικών, σε μεγάλη ευαισθησία του ασθενούς, σε μεταβολές της φυσικής του κατάστασης, σε σύγχρονη λήψη φαρμάκων που ενισχύουν τη δράση τους. Παθολογικές καταστάσεις που ενισχύουν τη δράση των αντιπηκτικών είναι η υπερβολική χρήση οινόπνευματος, καρδιακή ανεπάρκεια, χολόσταση, διάρροια, πυρετός, υπολευκωματιναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, θυρεοτοξίκωση, ανεπάρκεια των παραγόντων FVII ή FX και φάρμακα. Πρέπει, επίσης, να επισημανθεί ότι σε μεγάλη και συστηματική λήψη αναλγητικών (ασπιρίνη, αντιφλεγμονώδη κ.ά.) λόγω δράσης των στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, η παρακολούθηση του ασθενούς μόνο με προσδιορισμό του χρόνου προθρομβίνης είναι ανεπαρκής προκειμένου να ελέγχουμε πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας.¹⁸ Όσον αφορά στον τρόπο διακοπής των ABK προτείνεται βαθμιαία διακοπή αυτών όταν δίνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ενώ αντίθετα προτείνεται η απότομη διακοπή τους όταν έχουν δοθεί για βραχύ χρονικό διάστημα. Θεωρητικά πιστεύεται ότι σε απότομη διακοπή των αντιπηκτικών μπορεί να επέλθει υπερπηκτική κατάσταση με αποτέλεσμα την επαναθρόμβωση.

Την αντιπηκτική αγωγή από το στόμα ελέγχουμε με τον χρόνο προθρομβίνης. Με τη δοκιμασία

αυτή ελέγχουμε το εξωγενές σύστημα της πήξης. Δηλαδή τους παράγοντες II (προθρομβίνη), V (προαξελερίνη), VII (προκομβερτίνη), και X (Stuart).

Ο χρόνος προθρομβίνης προσδιορίζεται με την προσθήκη Ca^{++} και θρομβοπλαστίνης σε πλάσμα που περιέχει κιτρικό νάτριο ως αντιπηκτικό. Η αναλογία αντιπηκτικού και αίματος είναι 1:9. Ο ρόλος του αντιπηκτικού έγκειται στην αδρανοποίηση των ιόντων Ca^{++} με αποτέλεσμα να μην έχουμε ενεργοποίηση του εξωγενούς συστήματος άρα κατανάλωση των αντίστοιχων παραγόντων και επομένως πήξη του αίματος.¹⁹ Προκειμένου να ελέγξουμε τον χρόνο προθρομβίνης πρέπει να λάβουμε υπόψη διάφορες παραμέτρους, σημαντικές για τον σωστό προσδιορισμό του. Αυτές αφορούν στην τεχνική, το χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο (θρομβοπλαστίνη) και την έκφραση του αποτελέσματος.

Όσον αφορά στην τεχνική πρέπει να γίνει σωστή λήψη αίματος, η δοκιμασία να εκτελείται προτού περάσουν δύο ώρες από τη λήψη, το αντιπηκτικό και γενικότερα οι συνθήκες να είναι οι ίδιες στο συγκεκριμένο εργαστήριο. Η θρομβοπλαστίνη που θα χρησιμοποιηθεί έχει σημασία αν είναι ομόλογος ή ετερόλογος (ανθρώπιος, βοός ή κονίκλου), από το όργανο που παράγεται (εγκέφαλος, πνεύμονας, πλακούντας) και από την τεχνική που παρασκευάζεται, γιατί κάθε θρομβοπλαστίνη έχει διαφορετική ευαισθησία στους διαφόρους παράγοντες και κυρίως στον FVII.

Η θρομβοπλαστίνη είναι ιστικό εκχύλισμα φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών προερχόμενη από διάφορα όργανα (βλέπε ανωτέρω). Τα εκχυλίσματα αυτά έχουν προπηκτική δραστηριότητα και μπορούν να μετατρέψουν την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η φαιά ουσία του ανθρώπινου εγκεφάλου εμφανίζει τη μεγαλύτερη θρομβοπλαστική δραστηριότητα από όλους τους ζωικούς ιστούς. Αυτή λαμβάνεται κατόπιν αποξήρανσης του ανθρώπινου εγκεφάλου με ακετόνη.

Ο PT εκφράζεται είτε επί τοις (%) που σημαίνει αναλογία σε σχέση προς τον φυσιολογικό μάρτυρα επί τη βάση της καμπύλης ή με το ratio δηλαδή τη σχέση του χρόνου του ασθενούς με τον χρόνο του φυσιολογικού μάρτυρα. Ο χρόνος PT είναι ο πιο σημαντικός προσδιορισμός για τη δράση των

ABK. Τα αποτελέσματα όμως δεν μπορούν να συγκριθούν διότι σχεδόν πάντα διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο. Οι διαφορές αυτές οφείλονται αφενός στα ανόμοια χαρακτηριστικά των αντιδραστηρίων και αφετέρου στη χρήση ποικίλων τεχνικών (αυτόματοι αναλυτές). Επίσης οι διαφορετικοί τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων του PT, άλλοτε σαν χρόνος προθρομβίνης, άλλοτε σαν δραστικότητα προθρομβίνης, άλλοτε σαν σχέση χρόνου ασθενούς προς χρόνο μάρτυρα, οδηγούν σε σύγχυση και δυσχεραίνουν την εφαρμογή ορθής αντιπηκτικής αγωγής. Για να αντιμετωπισθούν αυτά τα προβλήματα η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας θέσπισε από το 1983 το σύστημα INR (International Normalized Ratio=Διεθνής Δείκτης Ομαλοποίησης). Σκοπός του INR είναι η εξομοίωση των αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων που χρησιμοποιούν ανόμοια αντιδραστήρια. Βάση του INR είναι ο λόγος (Ratio) χρόνου προθρομβίνης ασθενούς προς χρόνο προθρομβίνης μάρτυρα.¹⁹⁻²¹

$$R = \frac{\text{Χρόνος προθρομβίνης ασθενούς (Patient time)}}{\text{Χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα (Normal Time)}}$$

Στη συνέχεια το R τροποποιείται με τη βοήθεια ενός εκθέτη που λέγεται ISI (International Sensitivity Index):

$$\text{INR} = \frac{\text{Χρόνος προθρομβίνης ασθενούς (Patient time)}}{\text{Χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα (Normal Time)}} \left. \vphantom{\frac{\text{Χρόνος προθρομβίνης ασθενούς (Patient time)}}{\text{Χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα (Normal Time)}}} \right\} \text{ISI} = R$$

INR είναι η σχέση του PT που αντικατοπτρίζει το αποτέλεσμα που θα είχαμε αν χρησιμοποιούσαμε τη θρομβοπλαστίνη αναφοράς της ΠΟΥ για την εκτέλεση του PT του υπό ελέγχου πλάσματος. ISI είναι ο δείκτης της ανταπόκρισης μιας δεδομένης θρομβοπλαστίνης στη μείωση των βιταμινο-Κ-εξαρτώμενων παραγόντων της πήξης. Το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς έχει ISI 1,0. Οι θρομβοπλαστίνες που είναι λιγότερο ευαίσθητες έχουν ISI μεγαλύτερο από 1,0. Για τις περισσότερες εμπορικές θρομβοπλαστίνες από εγκέφαλο κονίκλου οι τιμές είναι μεταξύ 2,0-2,6. Τα τελευταία χρόνια κυκλοφορούν θρομβοπλαστίνες με ανασυνδυασμένο DNA που είναι πιο ευαίσθητες από τις θρομβοπλαστίνες ζωικής προέλευσης. Ο ISI ορί-

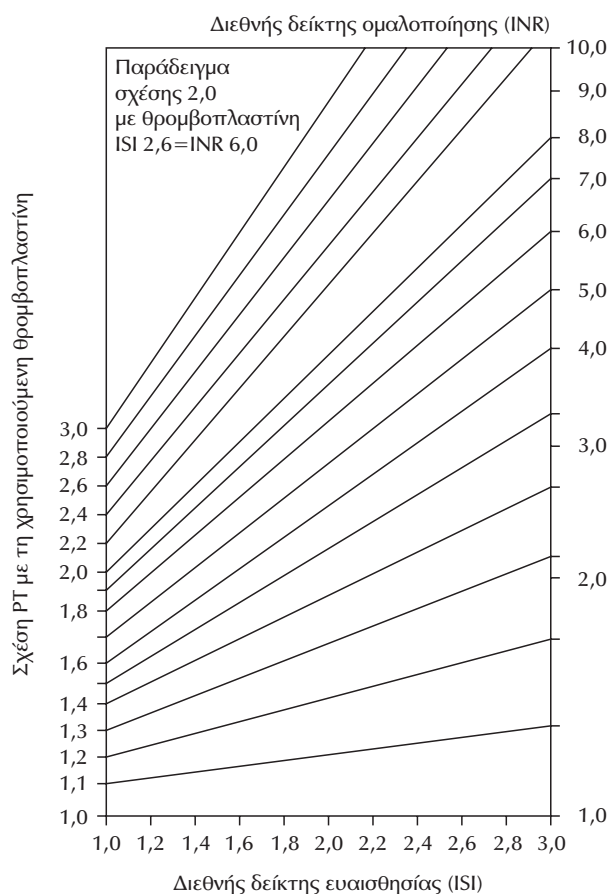
ζεται από τον κατασκευαστή για κάθε παρτίδα ενός αντιδραστηρίου έτσι ώστε το INR που δίνει τόσο στη φυσιολογική όσο και στη θεραπευτική περιοχή να ισούται με το INR της πρότυπης θρομβοπλαστίνης. Με αυτόν τον τρόπο διαφορετικές τιμές χρόνου προθρομβίνης που αναφέρονται στα ίδια δείγματα (λόγω διαφορετικού ISI) δίνουν το ίδιο INR. Άρα τα αποτελέσματα από εργαστήριο σε εργαστήριο μπορούν να συγκριθούν.

Παράδειγμα: PT ασθενούς 18 sec με τον χρόνο μάρτυρα 12 sec. Άρα $18/12=1,5$. Αν το αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται έχει $ISI=2$ τότε $INR=1,5^2=2,25$. Αν ο υπολογισμός γινόταν με πρότυπη θρομβοπλαστίνη αναφοράς θα είχαμε χρόνο προθρομβίνης του ίδιου ασθενούς 27 sec με τον χρόνο μάρτυρα 12 sec. Άρα $R=27/12=2,25$. Το πρότυπο αντιδραστήριο αναφοράς έχει $ISI=1$ οπότε $INR=2,25^1=2,25$. Με άλλα λόγια η έκφραση του αποτελέσματος σε INR ισοδυναμεί με το αποτέλεσμα του αντιδραστηρίου αναφοράς¹⁹⁻²² (σχήμα 3).

Ο προσδιορισμός του INR τεκμηριώνει τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της έντασης της αγωγής και της δοσολογίας των ABK. Για να είναι αποτελεσματική η αγωγή πρέπει το INR να κυμαίνεται από 2 έως 3 για όλες τις ενδείξεις. Εξαιρέση αποτελεί η περίπτωση προσθετικής μεταλλικής βαλβίδας στη μιτροειδή. Στην περίπτωση αυτή το INR πρέπει να παρατείνεται μέχρι 3,5.

6. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιβιταμινών K

Η αιμορραγία είναι η κυριότερη επιπλοκή. Η συχνότητα των αιμορραγιών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Από διάφορες στατιστικές μελέτες φάνηκε ότι πρωτίστως έχουν άμεση σχέση με την αντιπηκτική αγωγή (ένταση και χρονική διάρκεια αυτής), από την υπάρχουσα νόσο και από τη σύγχρονη λήψη άλλων φαρμάκων. Οι αιμορραγίες εκδηλώνονται από διάφορα συστήματα όπως ουροποιητικό, γαστρεντερικό σωλήνα, δέρμα, ενώ θανατηφόρες αιμορραγίες έχουμε κυρίως από το ΚΝΣ και από το γαστρεντερικό. Επίσης αιμορραγίες οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και περινεφρικές δεν πρέπει να διαφεύγουν της διάγνωσης καθότι



Σχήμα 3. Διάγραμμα μετατροπής της σχέσης προθρομβίνης σε INR, με βάση το ISI

πολλές φορές δεν δίνουν κλινικά συμπτώματα. Οι αιμορραγίες αντιμετωπίζονται με διάφορους τρόπους ανάλογα εάν η αιμορραγία είναι μεγάλη και απειλητική για τη ζωή ή μικρή και oligότερο επείγουσα. Επίσης σε αιμορραγία μικρή ή μεγάλη, με χρόνο προθρομβίνης σε φυσιολογικά όρια, πρέπει να σκεφτούμε τη μεγάλη ελάττωση του παράγοντα IX που δεν ελέγχεται με τον χρόνο προθρομβίνης.²

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας είναι η μεγάλη ηλικία, η σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, τα αντιφλεγμονώδη και η εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης, νοσήματα όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και η ηπατική ανεπάρκεια, εφόσον συνυπάρχουν κατά τη χορήγηση της αγωγής μπορούν να προκαλέσουν κίνδυνο αιμορραγίας.²

Άλλη επιπλοκή των ABK είναι η νέκρωση του δέρματος συνήθως την 3η–8η ημέρα της θεραπείας που οφείλεται σε εκτεταμένη θρόμβωση των φλεβιδίων και τριχοειδών. Η χορήγησή τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή διέρχονται από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσει εμβρυοπάθεια και βλάβη του ΚΝΣ. Άλλες επιπλοκές είναι το σύνδρομο του γαλαζίου δακτύλου και η οστεοπόρωση.²

7. Αντιμετώπιση αιμορραγιών

Οι αιμορραγίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς που παρουσιάζουν παρατεταμένο INR. Το αντίδοτο για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ABK είναι η βιταμίνη Κ. Σε ασθενείς που ευρίσκονται σε αγωγή με ABK και εμφανίζουν παράταση του INR χωρίς ενεργό εμφανή αιμορραγία πρέπει να διακόπτεται η χορήγησή τους, μέχρι να επανέλθει το INR σε θεραπευτικά επίπεδα. Σε ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες η διόρθωση του INR πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή διότι υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης.

Όταν απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των ABK, σε περιπτώσεις σοβαρών αιμορραγιών ή σε αιμορραγίες ζωτικών οργάνων ή όταν έχουμε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, χορηγούνται υποκατάστατα των παραγόντων πήξης FII, FVII, FIX, και FX. Η πλέον συνηθισμένη πρακτική είναι η χορήγηση ποσοτήτων φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP). Επίσης μπορεί να χορηγηθεί Prothrombin Complex Concentrates (PCC) που περιέχει ποσότητες FII, FIX, FX και FVII. Η χορήγησή του είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση του FFP. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ανασυνδυασμένος παράγοντας FVII. Η αποκατάσταση του INR αρχίζει δύο περίπου ώρες μετά τη χορήγηση των ανωτέρω και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 24 h με την προϋπόθεση ότι η βιοσυνθετική ικανότητα του ήπατος είναι φυσιολογική. Η χορήγηση PCC και ανασυνδυασμένου παράγοντα FVII πρέπει οπωσδήποτε να συνοδεύεται με χορήγηση βιταμίνης Κ, διότι έχουν μικρό χρόνο ημισείας ζωής. Έτσι μπορεί η αποκατάσταση του INR να είναι παροδική και η διαταραχή της πήκτικότητας να επανέλθει.^{23,24}

Βιβλιογραφία

1. Winter JH, Douglas AS. Oral anticoagulants. *Clin Haematol* 1981, 10:459–480
 2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest* 2008, 133(Suppl 6):160S–198S
 3. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995, 108(Suppl 4):231S–246S
 4. Stenflo J, Suttie JW. Vitamin K-dependent formation of gamma-carboxyglutamic acid. *Annu Rev Biochem* 1977, 46:157–172
 5. Brozovic M. Annotation: Oral anticoagulants, vitamin K and prothrombin complex factors. *Br J Haematol* 1976, 32:9–12
 6. Sadowski JA, Bovill EG, Mann KG. Warfarin and the metabolism and function of vitamin K. In: Poller L (ed) *Recent Advances in Blood Coagulation*. London: Churchill, Edinburgh, Livingstone, 1991:93–118
 7. Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of γ -carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974, 249:6347
 8. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *PNAS* 1974, 71:2730–2733
 9. Μακρής ΠΕ. *Αιμόσταση Ι Φυσιολογία*. Σημειώσεις Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 1954
 10. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995, 332:1710–1711
 11. Bajaj SP, Rapaport SI, Brown SF. Isolation and characterization of human factor VII. Activation of factor VII by factor Xa. *J Biol Chem* 1981, 256:253–259
 12. Broze GJ Jr, Majerus PW. Purification and properties of human coagulation factor VII. *J Biol Chem* 1980, 255:1242–1247
 13. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest* 2008, 133(Suppl 6):234S–256S
 14. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991, 324:1865–1875
 15. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995, 74:1–6
 16. Μακρής Π. Διαταραχές Αιμόστασης. Μηχανισμός Αιμόστασης. *Αντίδραση αιμοπεταλίων-Ενδοθηλίου*. Ελληνική επιτροπή αντιμετώπισης της θρομβοεμβολικής νόσου. Αθήνα 1990:289–316
 17. Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α. *Αιματολογία ΙΙ*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα 2003:424–428
 18. Brott WH, Zajtchuk R, Bowen TE et al. Dipyridamole-aspirin as thromboembolic prophylaxis in patients with aortic valve prosthesis. Prospective study with the Model 2320 Starr-Edwards prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981, 81:632–635
 19. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L. European Action on Anti-coagulation. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anti-coagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost* 2014, 12:118
 20. Poller L, Ibrahim S, Jespersen J et al. Coagulometer international sensitivity index (ISI) derivation, a rapid method using the prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) Line: a multicenter study. *J Thromb Haemost* 2012, 10:1379–1384
 21. Van Duuk-Wierda CA, Loeliger EA, Roos J. External quality control and standardization of prothrombin time determination for the monitoring of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980, 124:103–107
 22. Van Dijk-Wierda CA, van Halem-Visser LP, van Der Hoeft-van Halem R et al. The preparation of control blood for external quality assessment programs in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1978, 39:210–214
 23. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anti-coagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008, 111:4871–4879
 24. Dentali F, Crowther MA. Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008, 1:266–270
-

Η αντιμετώπιση των εκκολπωμάτων του λεπτού εντέρου

M. Σταματάκος,¹
K. Ντζέρος,² Σ. Σωτηριανάκος³

¹Χειρουργική Κλινική, ΝΜ Μολάων, Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας, Λακωνία, ²Κέντρο Υγείας Αστρος, Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης, Αρκαδία, ³Χειρουργική Κλινική, ΝΜ Σπάρτης, Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας, Λακωνία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα εκκολπώματα του λεπτού εντέρου αποτελούν μια σχετικά σπάνια, συνήθως ασυμπτωματική νόσο, η οποία δεν απαιτεί θεραπεία. Ωστόσο, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς όταν εμφανίσουν συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι άτυπα, καθιστώντας τη διαχείρισή τους πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς. Τα περισσότερα εκκολπώματα του δωδεκαδακτύλου και του Meckel είναι ασυμπτωματικά, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με εντοπισμένη νόσο στη νήστιδα και τον ειλεό αναφέρει κυρίως κοιλιακή δυσφορία και πόνο. Τα ποσοστά προεγχειρητικής διάγνωσης είναι υψηλότερα για το δωδεκαδάκτυλο, όπου προτιμάται η χρήση του βαριούχου γεύματος, ενώ η τεχνική της εντερόκλυσης εφαρμόζεται ευρέως για τα εκκολπώματα της νήστιδας και του ειλεού και το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό Τεχνητίο για το εκκόλωμα του Meckel. Είναι γενικά αποδεκτό πως η τυχαία ανεύρεση ασυμπτωματικών εκκολπωμάτων κατά τη διάρκεια απεικονιστικών εξετάσεων ρουτίνας ή λαπαροσκόπησης δεν επιβάλλει την εκτομή τους. Για τους χειρουργούς αποτελούν σημαντική οντότητα λόγω του κινδύνου σοβαρών επιπλοκών που παρουσιάζουν και της άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης που απαιτείται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Λέξεις ευρετηρίου Εκκολπώματα λεπτού εντέρου, κλινική εικόνα, επιπλοκές, θεραπεία.

Αλληλογραφία: M. Σταματάκος, 230 55 Έλος, Δήμος Ευρώτα, Λακωνία
e-mail: mixalislak@gmail.com

Management of small intestinal diverticulosis

M. Stamatakos,¹
K. Ntzeros,² S. Sotirianakos³

¹Department of Surgery, Nursing Unit of Molaoi, General Hospital of Lakonia, Lakonia, ²Medical Center of Astros, General Panarcadian Hospital of Tripolis, Arcadia, ³Department of Surgery, Nursing Unit of Sparti, General Hospital of Lakonia, Lakonia, Greece

ABSTRACT Small bowel diverticula are usually asymptomatic and rare. However when they become symptomatic they may appear with no specific symptoms. The management of these rare conditions is a challenge for clinicians. Certainly a high index of suspicion for this often obscure disease is necessary. Patients with Meckel's and duodenal diverticula are usually asymptomatic, while the majority of patients with jejunal and ileal diverticula present with abdominal discomfort and pain. The incidence of asymptomatic small bowel diverticula is difficult to ascertain. The pre-operative diagnostic rate is higher for duodenal diverticula. Barium meal is the preferred diagnostic method before surgery for duodenal diverticula, enteroclysis in jejunal and ileal diverticula and technetium-99m pertechnate scan for Meckel's diverticulum. Asymptomatic non-Meckelian diverticula as an incidental finding on radiographic studies or at laparotomy usually do not need resection. Their importance is based on the fact that they carry the risk of serious complications. Surgical treatment is required for complications of small bowel diverticula and is recommended for refractory symptoms. With operative intervention the outcome is generally favourable.

Key words Small intestine diverticulum, symptoms, complications, treatment.

Corresponding author: D. Stamatakos, GR-230 55 Elos, Dimos Eurota, Lakonia, Greece
e-mail: mixalislak@gmail.com

1. Εισαγωγή

Εκκόλπωμα ονομάζεται η προσεκβολή του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου χιτώνα του εντέρου μέσω ευένδοτων σημείων του τοιχώματός του. Ως «ευένδοτα», θεωρούνται τα σημεία εισόδου των τροφοφόρων αγγείων του βλεννογόνου που διέρχονται διαμέσου της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας. Εμφανίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα, περισσότερο συχνά στο παχύ έντερο και κυρίως στο σιγμοειδές και λιγότερο συχνά κατά φθίνουσα σειρά στο κατιόν, το εγκάρσιο, το ανιόν και τέλος το λεπτό έντερο.¹

Τα εκκολπώματα του λεπτού εντέρου μπορεί να είναι συγγενή. Το εκκόλπωμα του Meckel, το οποίο είναι συγγενές, είναι ένα αληθές εκκόλπωμα που περιλαμβάνει όλα τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος και αναπτύσσεται συνήθως στο αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου σε απόσταση 40–80 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα.^{1,2}

Τα εκκολπώματα του λεπτού εντέρου αποτελούν μια σχετικά σπάνια, συνήθως ασυμπτωματική νόσο η οποία δεν απαιτεί απαραίτητα θεραπεία κατά την τυχαία διάγνωση.^{3–5} Ωστόσο, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς όταν εμφανίσουν συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι άτυπα, καθιστώντας τη διαχείρισή τους πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς.^{3–5} Για τους χειρουργούς αποτελούν ενδιαφέρουσα οντότητα λόγω της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών οι οποίες συνήθως απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση.²

Η πρώτη περιγραφή των επίκτητων εκκολπωμάτων του λεπτού εντέρου έγινε αρχικά το 1794⁶ από τον Sommering και αργότερα το 1807 από τον Sir Astley Cooper, ενώ το 1920 έγινε δυνατή η ακτινογραφική τους απεικόνιση και έναν χρόνο αργότερα πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχημένη χειρουργική εκτομή.⁷

2. Αιτιοπαθογένεια και συχνότητα εμφάνισης

Ο πιθανότερος μηχανισμός της δημιουργίας των εκκολπωμάτων περιλαμβάνει τη μηχανική δυσλειτουργία των λείων μυϊκών ινών ή του μυοεντερι-

κού πλέγματος. Εάν η συσταλτική λειτουργία του πλεγμένου τμήματος είναι διαταραγμένη και η λεία μυϊκή δραστηριότητα ασυντόνιστη, μπορεί να αυξηθεί η ενδοαυλική πίεση και να προκαλέσει την προσεκβολή του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου χιτώνα διαμέσου των αδύναμων σημείων του μεσεντερίου του εντερικού τοιχώματος. Θεωρείται επίσης πιθανό ότι διάφορες ανωμαλίες των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλούν τοπική αδυναμία του τοιχώματος.⁸ Μετά από προσεκτική μικροσκοπική δειγμάτων από νηστιδικά εκκολπώματα έχουν παρατηρηθεί τριών τύπων ανωμαλίες: ίνωση και μειωμένος αριθμός φυσιολογικών μυϊκών κύτταρων που συνάδουν με συστηματική σκλήρυνση, ίνωση και εκφύλιση των λείων μυϊκών κυττάρων που υποδεικνύουν σπλαγγχνική μυοπάθεια καθώς και νευρωνική και αξονική εκφύλιση ενδεικτική σπλαγγχνικής νευροπάθειας.⁹

2.1. Εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου

Τα εκκολπώματα του δωδεκαδακτύλου αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή περιοχή εμφάνισης μετά το παχύ έντερο.¹⁰ Πρώτη φορά περιγράφηκαν από τον Chomel το 1710. Απαντώνται στο 5–10% των ατόμων που υποβάλλονται σε ακτινολογικό ή ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού.¹ Είναι συνήθως μονήρη εκκολπώματα εξ' ύστεως και στο 90% των περιπτώσεων εντοπίζονται στο έξω τοίχωμα της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου, 2,5 cm περιφερικά από το φύμα του Vater.¹ Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνει με την ηλικία με μέση ηλικία εμφάνισης τα 64 χρόνια.¹⁰

2.2. Εκκολπώματα νηστιδας

Η πλειοψηφία των ψευδών αυτών εκκολπωμάτων εντοπίζεται κατά μήκος του μεσεντερικού χείλους του λεπτού εντέρου. Η συχνότητα μειώνεται προοδευτικά όσο απομακρυνόμαστε από τον σύνδεσμο του Treitz. Το μεγάλο ποσοστό ανεύρεσης των εκκολπωμάτων στην εγγύς νηστιδα οφείλεται στη μεγαλύτερη διάμετρο των διατρίταινόντων νηστιδικών αρτηριών.^{8,12}

2.3. Εκκολπώματα ειλεού

Τα εκκολπώματα στο τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου είναι ιδιαίτερα σπάνια και υπάρχουν πε-

ριορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία ως παρουσίαση σπάνιου περιστατικού.¹¹⁻¹²

2.4. Εκκόλπωμα Meckel

Το εκκόλπωμα Meckel, το οποίο αποτελεί τη συνηθέστερη γενετική ανωμαλία του λεπτού εντέρου, είναι ένα αληθές εκκόλπωμα καθώς περιλαμβάνει όλα τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος, με αυτόνομη αιμάτωση από την ομφαλομεσεντερική αρτηρία. Πρόκειται για τον εναπομείναντα ομφαλομεσεντερικό πόρο. Η παρουσία του σε νεκροτομικό υλικό είναι 1–2% ενώ η αναλογία εμφάνισης μεταξύ ανδρών-γυναικών είναι 2:11. Το μέγεθος και το σχήμα ποικίλει, συνήθως έχει μήκος 3–5 cm και αναπτύσσεται συνήθως στο αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου σε απόσταση 40–80 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αποτελείται από βλεννογόνο παρόμοιο με αυτόν του ειλεού, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες αναγνωρίζεται έκτοπος βλεννογόνος συνήθως στομάχου, δωδεκαδακτύλου, παχέος εντέρου ή παγκρέατος.¹

3. Κλινική εικόνα

3.1. Εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου

Η πλειοψηφία των δωδεκαδακτυλικών εκκολπώματων δεν παρουσιάζει συμπτώματα και μόνο στο 5–10% των περιπτώσεων παρουσιάζονται φλεγμονή, αιμορραγία, διάτρηση του εκκολπώματος και πιεστικά φαινόμενα στα χοληφόρα αγγεία και στον παγκρεατικό πόρο.¹⁰ Συγκριτικά με τα εκκολπώματα του παχέος έχουν μικρότερη συχνότητα επιπλοκών λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους τους, της ταχείας κένωσης του εντερικού αυλού και του μικρότερου βακτηριακού φορτίου του δωδεκαδακτύλου.¹⁰ Η διάτρηση εκκολπώματος εμφανίζεται συχνότερα στο δεύτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και εντός 2 cm από το φύμα του Vater.¹⁰ Τα συμπτώματα είναι γενικά και ομοιάζουν με αυτά άλλων ενδοκοιλιακών παθήσεων όπως χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρικό έλκος κ.ά.

3.2. Εκκολπώματα νήστιδας και ειλεού

Περισσότερο από το 60% των περιπτώσεων εκκολπώματος της νήστιδας και του ειλεού

που αναφέρεται στη βιβλιογραφία αφορά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μόλις 30% ελάχιστα συμπτωματικούς και 10% επιπλεγμένες περιπτώσεις.⁸ Η μικρή συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη ή λανθασμένη διάγνωση και κατ' επέκταση σε σοβαρές επιπλοκές, καθιστώντας απαραίτητη τη διερεύνηση της νόσου στο πλαίσιο της διαφοροδιάγνωσης.⁸

Τα εκκολπώματα της νήστιδας και του ειλεού ανευρίσκονται συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς και συνήθως εκδηλώνονται άτυπα με το κοιλιακό άλγος να αποτελεί το πιο κοινό σύμπτωμα ενώ μπορεί να συνοδεύεται από δυσφορία, δυσσπεψία, αδυναμία, διάρροια και δυσαπορρόφηση.^{2,8,13,14} Η χαμηλού βαθμού φλεγμονή του εντέρου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς ευθύνεται για τη χρονιότητα των συμπτωμάτων. Αυτή οφείλεται στη βακτηριακή υπερανάπτυξη λόγω στάσης του εντερικού περιεχομένου στην κοιλότητα του εκκολπώματος.^{8,15-17}

3.3. Εκκόλπωμα Meckel

Η πλειοψηφία των εκκολπώματων του Meckel δεν παρουσιάζει συμπτώματα και τις περισσότερες φορές αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια λαπαροτομής ή λαπαροσκόπησης. Οι περιπτώσεις στις οποίες η παρουσία τους εκδηλώνεται αφορούν στις επιπλοκές της νόσου και παρουσιάζονται συνήθως σε νεαρούς ασθενείς ως οξύ κοιλιακό άλγος ή με συμπτώματα εντερικής απόφραξης και αιμορραγίας.^{1,2,13,14}

4. Διάγνωση-απεικονιστικός έλεγχος

Στο 33% των περιπτώσεων τα εκκολπώματα ανευρίσκονται τυχαία κατά τη διάρκεια άλλων διαγνωστικών ή θεραπευτικών επεμβάσεων.² Η διάγνωση της νόσου είναι δυνατή με ακτινολογικές τεχνικές που χρησιμοποιούν διάφορες μορφές του βαρίου.² Επειδή τα εκκολπώματα του λεπτού εντέρου προβάλλουν στο μεσεντερικό λίπος ή από τα σημεία εισόδου των μεσεντερικών φλεβών, ανευρίσκονται μεταξύ των στιβάδων του μεσεντερίου, καθιστώντας δύσκολη την εντόπισή τους κατά τη διάρκεια διερεύνησης της

κοιλίας με βαριούχο γεύμα.^{8,12} Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται μόνο για τις βλάβες του δωδεκαδακτύλου.

Σύμφωνα με τον Nobles¹⁸ η ύπαρξη της νόσου στη νήστιδα και τον ειλεό θα πρέπει να εξετάζεται όταν ανευρίσκεται η τριάδα: αδιευκρίνιστο κοιλιακό άλγος, αναιμία και διατεταμένες έλικες λεπτού εντέρου στην ακτινογραφία κοιλίας.⁸

Η τεχνική της εντερόκλυσης είναι ειδική για τη νήστιδα και τον ειλεό καθώς η εμφύσηση αέρα καθιστά δυνατή την εκροή του βαρίου από το διευρυμένο στόμιο του εκκολπώματος.⁸ Χαρακτηριστικά, ανευρίσκονται πολλαπλές στρογγυλές, ποικίλου μεγέθους προσεκβολές στο τοίχωμα του εντέρου που μπορεί να φέρουν διακριτά, σχετικά στενά, στόμια.¹⁹ Ωστόσο, χαρακτηριστικά ευρήματα σε υπολογιστική τομογραφία κοιλίας μπορούν επίσης να κατευθύνουν στη διάγνωση της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν διακριτές στρογγυλές ή ωοειδείς δομές εκτός του εντερικού αυλού, που περιέχουν αέρα ή υγρό, με λείο δυσδιάκριτο τοίχωμα και μη αναγνωρίσιμες εντερικές πτυχώσεις. Αυτές οι δομές μπορεί να επικοινωνούν με παρακείμενες έλικες.¹⁹

Η προεγχειρητική διάγνωση του εκκολπώματος του Meckel αποτελεί πρόκληση καθώς συναντώνται ακόμα και σήμερα περιστατικά με λανθασμένη διάγνωση ή ακόμα και με απουσία διάγνωσης. Το σπινθηρογράφημα με Τεχνητίο-99m (Tc^{99m} pertechnetate scan) αποτελεί την πιο συχνή και ακριβή μη επεμβατική μέθοδο διάγνωσης, με την οποία εντοπίζεται η ύπαρξη έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου. Στα παιδιά έχει ευαισθησία 80–90% και ειδικότητα 95% ενώ στους ενηλίκους μόλις 62,5% και 9% αντίστοιχα.²⁰ Η χρήση του σπινθηρογραφήματος εφαρμόζεται κυρίως σε παιδιά που διερευνώνται για αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα.²⁰ Συμπληρωματικές τεχνικές αποτελούν ο βαριούχος υποκλυσμός και σε αμφίβολες περιπτώσεις η λαπαροσκόπηση.²⁰

Πέρα όμως από τις απεικονιστικές μεθόδους διαφόρων τύπων, υπάρχει μια ακόμη δυνατότητα διάγνωσης που αφορά στην ενδοσκοπική εύρεση του εκκολπώματος, με διαφόρους τρόπους. Αυτή την περίοδο οι συνθεότερες μέθοδοι είναι

οι single/ double-balloon enteroscopy και η ενδοσκοπική κάψουλα. Η κάθε μία μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματά της και τους περιορισμούς της. Η single/ double-balloon enteroscopy έχει το πλεονέκτημα της άμεσης όρασης της βλάβης, της δυνατότητας λήψης βιοψιών και ενδοσκοπικής αιμόστασης.²¹ Η προσπέλαση μπορεί να είναι είτε από τον στοματοφαρυγγικό σωλήνα είτε από το ορθό. Ωστόσο ένας σημαντικός περιορισμός είναι η προετοιμασία του γαστρεντερικού σωλήνα που περιορίζει τη χρήση της σε επείγουσες καταστάσεις.²¹ Η ενδοσκοπική κάψουλα είναι και αυτή αποτελεσματική στην ενδοσκοπική όραση της βλάβης και έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί προετοιμασία του εντέρου πριν από τη χρήση της. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προηγηθεί της double-balloon enteroscopy προκειμένου να αποφασιστεί η οδός προσπέλασης της βλάβης (περιστοματική ή από το ορθό), ιδιαίτερα σε επείγουσες περιπτώσεις. Μειονεκτήματα της ενδοσκοπικής κάψουλας είναι ότι προωθείται παθητικά με τις κινήσεις του εντέρου, δεν μπορούν να ληφθούν βιοψίες από τη βλάβη ή να γίνει ενδοσκοπική αιμόσταση και εμφύσηση, ενώ μπορεί να εγκλωβιστεί σε κάποιο εκκόλπωμα όπως αυτό του Meckel.²¹

Ακόμα κι αν το συνολικό ποσοστό διάγνωσης προεγχειρητικά είναι 52,7%, η διάγνωση στα συμπτωματικά περιστατικά με εκκολπώματα επιτυγχάνεται στο 100% των περιπτώσεων για τα δωδεκαδακτυλικά εκκολπώματα, στο 55,5% για τα ειλεονηστιδικά, και στο 40% για τα εκκολπώματα του Meckel.²

Ωστόσο, δυστυχώς, ο μόνος τρόπος επιβεβαίωσης της προέλευσης του πόνου από συμπτωματικά εκκολπώματα είναι η παύση του μετά από την αφαίρεση του αντίστοιχου τμήματος του εντέρου.⁹

5. Θεραπεία

Είναι γενικά αποδεκτό πως η τυχαία ανεύρεση ασυμπτωματικών εκκολπώματων κατά τη διάρκεια απεικονιστικών εξετάσεων ρουτίνας ή λαπαροσκόπησης δεν επιβάλλει την εκτομή τους.^{8,13} Ωστόσο, διάφοροι συγγραφείς υποστηρίζουν

πως η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται σε συμπτωματικά, μεγάλα εκκολπώματα, με διατεταμένες υπερτροφικές εντερικές έλικες που υποδεικνύουν προχωρημένη μορφή της νόσου.^{2,8}

5.1. Εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου

Σπανίως χρειάζονται θεραπείες.¹³ Η χειρουργική αντιμετώπιση εφαρμόζεται σε επιπλεγμένες περιπτώσεις όπως η φλεγμονή, η εξέλκωση, η αιμορραγία και η διάτρηση. Η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει την εκτομή του εκκολπώματος.²

5.2. Εκκολπώματα νήστιδας και ειλεού

Για τους ασθενείς με χρόνια κοιλιακό άλγος, βακτηριακή υπερανάπτυξη και σύνδρομο δυσασπορόφησης, η συντηρητική αντιμετώπιση αποτελεί την αρχική θεραπευτική επιλογή. Έχει αποδειχθεί πως η χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών ανακουφίζει σε σημαντικό βαθμό τους ασθενείς με χρόνια συμπτώματα.¹⁵ Σε αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί χειρουργική εκτομή και αναστόμωση σε πρώτο χρόνο.^{8,9} Η επεμβατική θεραπεία ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα εκκολπώματα νήστιδας-ειλεού εμφανίζουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιπλοκών συγκριτικά με τα εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου και 18 φορές αυξημένη πιθανότητα διάτρησης και σχηματισμού αποστημάτων.⁹ Επομένως το προσδοκώμενο κέρδος αυτής της επέμβασης ξεπερνά το μικρό ποσοστό μετεγχειρητικής νοσηρότητας.

5.3. Εκκόλπωμα Meckel

Σε τυχαία ανεύρεση του εκκολπώματος κατά τη διάρκεια λαπαροτομίας συνιστάται η αφαίρεσή του με σφηνοειδή εκτομή, ανεξαρτήτως της ηλικίας του ασθενούς, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών ξεπερνά το ποσοστό των πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών (0–6%).²² Η καθοριστική έρευνα της Mayo Clinic επιβεβαιώνει με τα ευρήματά της τη σπουδαιότητα της προφυλακτικής αφαίρεσης του εκκολπώματος.²⁰ Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και σε μια ακόμη μελέτη, σύμφωνα με την οποία οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ύστερα από αφαίρεση επιλεγμένου εκκολπώματος ήταν μηδαμινές, καθιστώντας έ-

τσι την αφαίρεση του εκκολπώματος απαραίτητη και ασφαλή ακόμη και όταν αυτό ανευρίσκεται τυχαία.²

6. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές εμφανίζονται στο 15% των περιπτώσεων.^{2,23} Η πιο συχνή επιπλοκή είναι η εκκολπωματίτιδα ή η διάτρηση με κλινική συμπτωματολογία παρόμοια με αυτή των άλλων ενδοπεριτοναϊκών λοιμώξεων.

6.1. Εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου

Οι επιπλοκές είναι σπάνιες και εμφανίζονται όταν το εκκόλπωμα έχει μεγάλο σάκο και μικρό στόμιο οπότε μπορεί να αναπτυχθεί φλεγμονή, εξέλκωση, αιμορραγία και διάτρηση. Σπανιότερα παρατηρείται χολόσταση εάν το εκκόλπωμα εντοπίζεται κοντά στο φύμα του Vater ή ακόμα και απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων με επακόλουθη χολαγγειίτιδα και παγκρεατίτιδα.^{1,24} Ο κοινός χοληδόχος πόρος μπορεί να εκβάλλει απευθείας στο εκκόλπωμα ή παρακείμενα σε αυτό, αυξάνοντας την πιθανότητα απόφραξής του.²⁴ Η θνητότητα των επιπλεγμένων εκκολπωμάτων του δωδεκαδακτύλου κυμαίνεται από 33–48%.²⁵

6.2. Εκκολπώματα νήστιδας και ειλεού

Η εκκολπωματίτιδα (με ή χωρίς διάτρηση) αποτελεί τη συνηθέστερη επιπλοκή (2–6%) με ποσοστό θνητότητας έως και 24%.⁹ Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν συμπτώματα εντοπισμένης ή διάχυτης περιτονίτιδας. Ωστόσο τα συμπτώματα ποικίλλουν και είναι μη ειδικά, με αποτέλεσμα η διάκριση από άλλες καταστάσεις όπως η σκωληκοειδίτιδα, η χολοκυστίτιδα, η εκκολπωματίτιδα του παχέος εντέρου, η διάτρηση έλκους κ.ά. να μην είναι πάντοτε εφικτή.⁹ Πιο σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί εντερική απόφραξη, διάτρηση ή αιμορραγία.^{8,25}

Οι Lobo et al²⁶ ανέφεραν ότι η δυναμική εντερική απόφραξη είναι η πιο συχνή επιπλοκή των νηστιδικών εκκολπωμάτων που απαιτεί χειρουργική επέμβαση και μπορεί να οφείλεται σε εντε-

ρόλιθους, συμφύσεις δευτερεύουσες λόγω εκκολπωματίτιδας, συστροφής, ή εγκολεασμό.⁵

6.3. *Εκκόλπωμα Meckel*

Η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών ανέρχεται σε ποσοστό 6,4% κατά τη διάρκεια της ζωής ενός πάσχοντος, με τον αριθμό των περιπτώσεων να είναι μεγαλύτερος στην παιδική ηλικία.²² Η παρουσία έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου και κατ'επέκταση η παραγωγή οξέος, μπορεί να δημιουργήσει έλκος (54%), πιο συχνά στις ηλικίες 2–8 ετών, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ή διάτρηση.²⁰ Η αιμορραγία αποτελεί την πιο συχνή εκδήλωση της νόσου στα παιδιά και μπορεί να εκδηλωθεί και ως σιδηροπενική αναιμία. Σε περίπτωση αποφράξεως του εκκολπώματος από ξένο σώμα που θα επιφέρει τη διάτρησή του και την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας, η κλινική εικόνα είναι ανάλογη αυτής της οξείας σκωληκοειδίτιδας. Μπορεί επίσης να αποτελέσει αιτία αποφρακτικού ειλεού λόγω συστροφής, εγκολεασμού ή δημιουργίας συμφύσεων (14–53%) στους ενήλικους και στα παιδιά κάτω των 2 ετών.^{1,20} Σπάνια, μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B₁₂. Αυτή η κατάσταση αποδίδεται στη στάση του εντερικού περιεχομένου και την προκαλούμενη βακτηριακή υπερανάπτυξη που μειώνει την επιφάνεια απορρόφησης του εντέρου.²⁰

7. Διάγνωση επιπλοκών

Η πλειονότητα των επιπλεγμένων περιπτώσεων εμφανίζεται ως οξεία κοιλία με χαρακτηριστικά παρόμοια αυτών της σκωληκοειδίτιδας, χολοκυστίτιδας ή εκκολπωματίτιδας του παχέος εντέρου και σε σπάνιες περιπτώσεις με άτυπα συμπτώματα, καθιστώντας δύσκολη την αιτιολογική διερεύνηση. Γενικά, δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά διαγνωστικά απεικονιστικά κριτήρια που να επιβεβαιώνουν την ύπαρξη επιπλοκών. Η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να αναδείξει εντοπισμένες βλάβες που υποδεικνύουν φλεγμονή, για παράδειγμα μεγάλα αποστήματα. Ωστόσο, δεν είναι χρήσιμη για την απεικόνιση της διάχυτης φλεγμονής του εντέρου. Η χρησιμότητα

της ενδοσκόπησης είναι ιδιαίτερα περιορισμένη σε επείγουσες καταστάσεις με παράγοντες όπως η μηχανική απόφραξη, η ίνωση και η στένωση, σχετιζόμενες με εκκολπωματίτιδα, εγκολεασμό ή συμφύσεις, να δυσχεραίνουν τη χρήση της. Ως αποτέλεσμα η διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης (σε απουσία αντενδείξεων) η οποία πλεονεκτεί μιας περιττής λαπαροτομίας.⁹

Σε ασθενείς με ενεργή αιμορραγία η ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται κυρίως για τον αποκλεισμό άλλων πιθανών εστιών από το ανώτερο ή το κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, παρά για τον εντοπισμό του αιμορραγούντος εκκολπώματος (συμπεριλαμβανομένου και του Meckel). Εναλλακτικά, η αγγειογραφία των μεσεντερικών αγγείων (με ενεργό εξαγγείωση >0,5 mL/min) καθώς και το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα με Tc^{99m} ερυθροκύτταρα (με ενεργό εξαγγείωση >0,1 mL/min) μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη διάγνωση.^{2,8,15,20}

8. Θεραπεία των επιπλοκών

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των επιπλοκών της νόσου εξασφαλίζοντας πολύ καλό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.²

8.1. *Εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου*

Σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή διάτρησης επιβάλλεται η εκτομή του εκκολπώματος (με επαρκή έλεγχο της αιμορραγίας). Όταν πρόκειται όμως για απόφραξη των χοληφόρων συνιστάται χοληδοχο-δωδεκαδακτυλική αναστόμωση.^{1,25} Σημειώνεται ότι εάν η βλάβη εντοπίζεται κοντά στο φύμα του Vater, το δωδεκαδάκτυλο πρέπει να κινητοποιηθεί και να αποκαλυφθεί ο κοινός χοληδόχος πόρος,²⁰ ενώ συνιστάται η προώθηση καθετήρα μέσω του φύματος του Vater στον κοινό χοληδόχο πόρο, για την προστασία της εκβολής του.²⁵

8.2. *Εκκολπώματα νήστιδας και ειλεού*

Δεδομένου ότι τα εκκολπώματα της νήστιδας και του ειλεού βρίσκονται μέσα στο μεσεντέριο του λεπτού εντέρου η εγχείρηση καθίσταται πιο

εύκολη από αυτή του δωδεκαδακτύλου. Σε περίπτωση επιπλοκών πρέπει να εκτελείται μερική εντερεκτομή και τελικο-τελική αναστόμωση σε πρώτο χρόνο ενώ σπανιότερα μπορεί να διεξαχθεί και εκτομή του εκκολπώματος.^{2,13,16,24} Εάν οι βλάβες καλύπτονται από μεσεντερικό λίπος, αυτές μπορούν να αποκαλυφθούν μετά από εισαγωγή αέρα στο λεπτό έντερο και απομόνωση του πάσχοντος τμήματος.²⁴ Σε περίπτωση ανεύρεσης ρήξης, αποστημάτων ή μηχανικής απόφραξης κατά τη διενέργεια λαπαροσκόπησης, επιβάλλεται η εκτομή του πάσχοντος τμήματος και η αναστόμωσή του σε πρώτο χρόνο μετά από λαπαροτομία.⁹

8.3. Εκκόλπωμα Meckel

Η χειρουργική θεραπεία συνίσταται στη σφηνοειδή εκτομή μόνο του εκκολπώματος, με αποφυγή στένωσης του αυλού ή και εκτομή του τμήματος του εντέρου στο οποίο αυτό περιέχεται, στις περιπτώσεις έντονης φλεγμονής, ισχαιμίας, διάτρησης ή υποψίας κακοήθους νεοπλασματος στη βάση του εκκολπώματος.^{1,20}

8.4. Επιπλοκές της θεραπείας

Μια ιδιαίτερη οντότητα είναι οι επιπλοκές που προκύπτουν από τη θεραπεία και ιδιαίτερα από την επεμβατική αντιμετώπιση της πολλαπλής εκκολπώματος του λεπτού εντέρου. Σε τέτοιες περιπτώσεις που το τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου (νήστιδα-ειλεός) εμφανίζει πολλαπλή εκκολπώματα και η διάγνωση τίθεται μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων, τίθεται το ερώτημα της αντιμετώπισης της πάθησης. Μια συνήθης πρακτική είναι η προσπάθεια εκτομής του τμήματος του εντέρου που φέρει τα πολλαπλά εκκολπώματα με κίνδυνο εκδήλωσης συνδρόμου βραχέος εντέρου σε περιπτώσεις εκτεταμένης αφαίρεσης λεπτού εντέρου.²⁷ Το δίλημμα που προκύπτει για τον χειρουργό είναι η έκπτωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς μετά τη θεραπευτική επέμβαση λόγω των συχνών επιπλοκών που παρατηρούνται στο σύνδρομο βραχέος εντέρου σε σχέση με την αντιμετώπιση της πάθησης του ασθενούς για την οποία απευθύνθηκε στον χειρουργό.

9. Εκκολπώματα του λεπτού εντέρου και καρκίνος

Παρότι η εκκολπώματωση του λεπτού εντέρου θεωρείται μια καλοήθης πάθηση που δεν υπάρχει λόγος άμεσης αντιμετώπισης εφόσον παραμένει ασυμπτωματική, είναι γνωστό ότι υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας σε εκκολπώματα και ιδιαίτερα στα εκκολπώματα Meckel. Πολλά είδη όγκων έχουν περιγραφεί (αδενοκαρκίνωμα, παγκρεατικό καρκίνωμα, λειομυοσάρκωμα, λέμφωμα, λίπωμα, στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος κ.ά.) με συχνότερους τους καρκινοειδείς όγκους.²⁸

10. Συμπεράσματα

Η ακριβής συχνότητα των συμπτωματικών εκκολπώματων του λεπτού εντέρου είναι δύσκολο να εξακριβωθεί. Η τελική διάγνωση παρουσιάζει συχνά δυσκολίες ενώ η καθυστέρηση αυτής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη, στα πλαίσια της διαφοροδιάγνωσης, η ισχυρή υποψία της νόσου. Τα περισσότερα εκκολπώματα του δωδεκαδακτύλου και του Meckel είναι ασυμπτωματικά, ενώ η πλειονότητα των ασθενών με εντοπισμένη νόσο στη νήστιδα και τον ειλεό αναφέρει κυρίως κοιλιακή δυσφορία και πόνο. Πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη σε ηλικιωμένους ασθενείς με ανεξήγητα χρόνια κοιλιακά συμπτώματα. Τα ποσοστά προεγχειρητικής διάγνωσης είναι υψηλότερα για το δωδεκαδάκτυλο όπου προτιμάται η χρήση του βαριούχου γέυματος ενώ η τεχνική της εντερόκλυσης εφαρμόζεται ευρέως για τα εκκολπώματα της νήστιδας και του ειλεού. Το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό Τεχνήτιο προτιμάται για τη διάγνωση των εκκολπώματων του Meckel. Η τυχαία ανεύρεση ασυμπτωματικών βλαβών δεν επιτάσσει την εκτομή τους. Η εγχειρητική αντιμετώπιση επιβάλλεται μόνο στις επιλεγμένες περιπτώσεις ενώ μπορεί να εφαρμοσθεί και σε καταστάσεις επιμονής έντονων συμπτωμάτων, με πολύ καλό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.

Βιβλιογραφία

1. Κωστώκης Α. Εκκόλπωμα Meckel, δωδεκαδακτύλου. Σύγχρονη Χειρουργική 2005, Τόμος 2:1025–1038
 2. Kouraklis G, Glinavou A, Mantas D et al. Clinical implications of small bowel diverticula. *IMAJ* 2002, 4:431–433
 3. Lin CH, Hsieh HF, Yu CY et al. Diverticulosis of the jejunum with intestinal obstruction: A case report. *World J Gastroenterol* 2005, 11:5416–5417
 4. Longo WE, Vernava AM 3rd. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1992, 35:381–388
 5. Chiu EJ, Shyr YM, Su CH et al. Diverticular disease of the small bowel. *Hepatogastroenterology* 2000, 47:181–184
 6. Localio SA, Stahl WM. Diverticular disease of the alimentary tract. *Curr Probl Surg* 1968, 5:1–47
 7. Herrington JL. Perforation of acquired diverticula of the jejunum and ileum. *Surgery* 1962, 51:426–433
 8. Liu CY, Chang WH, Lin SC et al. Analysis of clinical manifestations of symptomatic acquired jejunoileal diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2005, 11:5557–5560
 9. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J et al. Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007, 13:2240–2242
 10. Thorson CM, Paz Ruiz PS, Roeder RA, Sleeman D et al. The perforated duodenal diverticulum. *Arch Surg* 2012, 147:81–88
 11. Fuerxer F, Brunner P, Perrin H et al. Acquired complicated diverticulum of the ileum. *Clin Imag* 2005, 29:423–425
 12. Terada T. Diverticulitis of multiple diverticulosis of the terminal ileum. *Int J Clin Exp Pathol* 2013, 6:521–523
 13. Altemeier WA, Bryant LR, Wulsin JH. The surgical significance of jejunal diverticulosis. *Arch Surg* 1963, 86:732–745
 14. Orr IM, Russell JYW. Diverticulosis of the jejunum: A clinical entity. *Br J Surg* 1951, 39:139
 15. Geroulakos G. Surgical problems of jejunal diverticulosis. *Ann R Coll Surg Engl* 1987, 69:266–288
 16. Williams RA, Davidson DD, Serota AI et al. Surgical problems of diverticula of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981, 152:621–626
 17. Palder SB, Frey CB. Jejunal diverticulosis. *Arch Surg* 1988, 123:889–894
 18. Nobles ER Jr. Jejunal diverticula. *Arch Surg* 1971, 102:172–174
 19. Fintelmann F, Levine MS, Rubesin SE. Jejunal diverticulosis: findings on CT in 28 patients. *AJR* 2008, 190:1286–1290
 20. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J Royal Soc Med* 2006, 99:501–505
 21. Fukushima M, Kawanami C, Inoue S et al. A case series of Meckel's diverticulum: usefulness of double-balloon enteroscopy for diagnosis. *BMC Gastroenterol* 2014, 14:155
 22. Cullen JJ, Kelly KA, Moir CR et al. Surgical management of Meckel's diverticulum. An epidemiologic, population-based study. *Ann Surg* 1994, 220:564–556
 23. Wilcox DR, Shatney HC. Surgical implications of jejunal diverticula. *South Med J* 1988, 81:1386–1389
 24. Miller RE, McCabe RE, Salomon PF et al. Surgical complications of small bowel diverticula exclusive of Meckel's. *Ann Surg* 1970, 171:202–210
 25. Donald JW. Major complications of small bowel diverticula. *Ann Surg* 1979, 190:183–188
 26. Lobo DN, Braithwaite BD, Fairbrother BJ. Enterolith ileus complicating jejunal diverticulosis. *J Clin Gastroenterol* 1999, 29:192–193
 27. Makris K, Tsiotos GG, Stafyla V et al. Small intestinal non-Meckelian diverticulosis. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:201–207
 28. Thirunavukarasu P, Sathaiah M, Sukumar S et al. Meckel's diverticulum--a high-risk region for malignancy in the ileum. Insights from a population-based epidemiological study and implications in surgical management. *Ann Surg* 2011, 253:223–230
-

Iatriki 2015, 104(2):136–154

Iatriki 2015, 104(2):136–154

Πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος Σχέση με την υγεία και συστάσεις για ενήλικες στην Ελλάδα

**B. Μπενέτου,¹ Χ.Μ. Καστορίνη,²
Κ. Μπελογιάννη,² Κ. Ζώτα,²
Ε. Παπαδημητρίου,² Ι. Σπυρίδης,²
Ρ. Κωστή,³ Δ. Παναγιωτάκος,⁴ Α. Λινού^{1,2}**

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντικής και Εργασιακής Ιατρικής, Prolepsis, Αθήνα, ³Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλίας, Καρδίτσα, ⁴Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ Η υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, καθώς και επεξεργασμένου, έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση χρονίων νοσημάτων. Διερευνήθηκε ο βαθμός και το επίπεδο τεκμηρίωσης της σχέσης αυτής προκειμένου να διατυπωθούν συστάσεις για τον γενικό, κατά τεκμήριο υγιή, ενήλικο πληθυσμό. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκε η σχέση της πρόσληψης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με τη στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τις κακοήθεις νεοπλασίες. Διενεργήθηκε διαβάθμιση της τεκμηρίωσης των σχέσεων αυτών και διαμορφώθηκαν συστάσεις συνεκτιμώντας επιπλέον παράγοντες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Υπάρχει ευρεία συμφωνία επιστημονικών δεδομένων ότι η υψηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος σε σχέση με τη χαμηλότερη, σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρκίνου του παχέος εντέρου. Η υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος σε σχέση με τη χαμηλή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου

Red and processed meat intake Associations with health and guidelines for adults in Greece

**V. Benetou,¹ Ch.M. Kastorini,²
K. Belogianni,² D. Zota,²
E. Papadimitriou,² I. Spiridis,²
R. Kosti,³ D. Panagiotakos,⁴ A. Linos^{1,2}**

¹Department of Hygiene, Epidemiology & Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, ²Institute of Preventive Medicine, Environmental and Occupational Health, Prolepsis, Athens, ³Department of Nutrition and Dietetics, University of Applied Sciences of Thessaly, TEI of Thessaly, Karditsa, ⁴School of Health Science and Education, Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

INTRODUCTION High intake of red and processed meat has been associated with detrimental effects on health. The level of scientific evidence supporting these associations needs to be investigated in order to formulate dietary guidelines for the general adult population. **MATERIAL-METHOD** The association between consumption of red and processed meat and incidence of coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes mellitus and cancer was investigated and the evidence was graded. Quantitative and qualitative guidelines were subsequently developed after considering several other factors.

RESULTS There is general agreement that the highest intake of processed meat compared to the lowest is associated with increased risk of coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes and colorectal cancer. High intake of red meat compared to lower intake is associated with increased risk of colorectal cancer (general agreement) and type 2 diabetes (majority of the evidence). The final recommendations were set to consume maximum one serving of red meat per week and to avoid processed meat.

(ευρεία συμφωνία δεδομένων) και σακχαρώδους διαβήτη (συμφωνία πλειοψηφίας δεδομένων). Οι τελικές συστάσεις διαμορφώθηκαν στην πρόσληψη μέχρι μίας μερίδας κόκκινο κρέας την εβδομάδα και στην αποφυγή του επεξεργασμένου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η σύσταση του περιορισμού της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος σε μία μερίδα την εβδομάδα και η αποφυγή του επεξεργασμένου κρέατος από τους ενήλικες στην Ελλάδα είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη, συμβαδίζει με το πρότυπο της ελληνικής παραδοσιακής διατροφής και συνιστάται να ενθαρρυνθεί από όλους τους επαγγελματίες υγείας.

Λέξεις ευρετηρίου Κρέας, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένο κρέας, μερίδες, διατροφικές συστάσεις-οδηγίες, χρόνια νοσήματα, υγεία, ενήλικες, Ελλάδα.

Αλληλογραφία: Β. Μπενέτου, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75, 115 27 Γουδί, Αθήνα
e-mail: vbenetou@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Το κόκκινο κρέας αποτελεί πολύ καλή πηγή πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας και σημαντικών ανόργανων στοιχείων, εύκολα απορροφήσιμων από τον οργανισμό, όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, και το σελήνιο.¹ Αποτελεί επίσης σημαντική πηγή λίπους στη διατροφή πολλών πληθυσμών. Η περιεκτικότητα του κόκκινου κρέατος σε λίπος, εξαρτάται από διαφόρους παράγοντες όπως το ζώο, τη ράτσα, την ηλικία, το μέρος του ζώου και τη διατροφή του και κυμαίνεται από 5–10% στο άπαχο κρέας, μέχρι 30–40% στα λιπαρά μέρη των οικόσιτων ζώων. Το είδος των λιπαρών οξέων που περιέχονται στο λίπος του κόκκινου κρέατος εξαρτάται κυρίως από το αν το ζώο είναι μηρυκαστικό ή όχι και από τη διατροφή του. Υπολογίζεται ότι το 40–50% των λιπαρών οξέων στο άπαχο κόκκινο κρέας είναι κορεσμένα λιπαρά οξέα, το 50% μονοακόρεστα, ενώ η περιεκτικότητά σε πολυακόρεστα κυμαίνεται στο 4–10%.¹ Το κόκκινο κρέας περιέχει ακόμα υδατοδιαλυτές (κυρίως Β₆ και Β₁₂) και λιποδιαλυτές βιταμίνες (κυρίως D και E).

CONCLUSIONS *The limitation of red meat consumption to one serving weekly and the avoidance of processed meat for adults living in Greece, is based on sound evidence, is consistent with the traditional Greek dietary pattern and should be encouraged by all health professionals.*

Key words Meat, red meat, processed meat, servings, dietary guidelines, chronic diseases, health, adults, Greece.

Corresponding author: V. Benetou, Department of Hygiene, Epidemiology & Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Goudi, Athens, Greece
e-mail: vbenetou@med.uoa.gr

Σειρά επιδημιολογικών ερευνών έχει συσχετίσει την αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος ή/και επεξεργασμένου, με την αύξηση της επίπτωσης ή/και της θνησιμότητας από χρόνια διατροφολογικά εξαρτώμενα νοσήματα, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οι κακοήθειες νεοπλασίες.^{2–26} Ωστόσο, η επιβαρυντική συσχέτιση της υψηλής πρόσληψης κόκκινου κρέατος με την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις έρευνες, ενώ σε άλλες, η κατεύθυνση της συσχέτισης διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος του καρδιαγγειακού νοσήματος. Τελευταία αναδεικνύεται ιδιαίτερα και η σημασία του βαθμού επεξεργασίας του κρέατος.^{1,4,5}

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και προκειμένου να διαμορφωθούν διατροφικές συστάσεις (ή αλλιώς κατευθυντήριες οδηγίες) για την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος στον γενικό ενήλικο πληθυσμό, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί το σύνολο της υπάρχουσας γνώσης για τη σχέση της κατανάλωσής τους με την υγεία και τα νοσήματα.^{27,28}

Στόχος της εργασίας αυτής είναι να παρουσιαστούν: (α) τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα για τη σχέση της πρόσληψης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με τη νοσηρότητα από χρόνια νοσήματα και ο βαθμός της επιστημονικής τους τεκμηρίωσης, και (β) οι ποσοτικές και ποιοτικές συστάσεις για την πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος για τον ενήλικο, κατά τεκμήριο υγιά, πληθυσμό στην Ελλάδα καθώς και οι παράμετροι που συνεκτιμήθηκαν για τη διαμόρφωσή τους.

2. Μεθοδολογία

2.1. Αξιολόγηση της επιστημονικής τεκμηρίωσης των ερευνητικών δεδομένων

Μελετήθηκε η σχέση της πρόσληψης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με την επίπτωση (και δευτερευόντως τη θνησιμότητα) της στεφανιαίας νόσου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και των κακοήθων νεοπλασιών. Στη συνέχεια, προκειμένου να αξιολογηθούν τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα και να διατυπωθούν οι συστάσεις έγινε διαβάθμιση (ή αλλιώς ταξινόμηση ή ιεράρχηση) της επιστημονικής τεκμηρίωσης/ γνώσης (grading the evidence) σύμφωνα με τα παρακάτω βήματα:

1ο Βήμα: Καταγραφή των συμπερασμάτων της διαβάθμισης για την υπό εξέταση σχέση, διεθνών και εθνικών οργανισμών/φορέων υγείας, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), το Παγκόσμιο Ταμείο για την Έρευνα για τον Καρκίνο, κ.ά.^{1,29-31}

2ο Βήμα: Ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας (με έμφαση στις μετα-αναλύσεις) στη βάση δεδομένων PubMed, από το έτος 2008 μέχρι τον Νοέμβριο του 2014, με στόχο να εντοπιστούν τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα που δεν είχαν συμπεριληφθεί στις διαβαθμίσεις των φορέων/οργανισμών που εντοπίστηκαν στο Βήμα 1.

3ο Βήμα: Τελική αξιολόγηση της επιστημονικής τεκμηρίωσης της υπό εξέταση σχέσης που θα καθορίσει και τη διατύπωση της τελικής σύστασης/οδηγίας, με βάση τα αποτελέσματα των Βημάτων 1 και 2 (παραθέτονται συνοπτικά στον πίνακα 1) με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού Τάξεων και

Επιπέδων (πίν. 2). Οι Τάξεις των συστάσεων διακρίνονται σε 3 διαβαθμίσεις (Τάξη I, II, III) και αφορούν στο σύνολο των ερευνητικών δεδομένων που έχουν αξιολογηθεί, αποτυπώνουν την ύπαρξη και την κατεύθυνση της συσχέτισης μεταξύ των εξεταζόμενων παραγόντων και το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των ερευνών και των ερευνητών για τη σχέση αυτή. Η διαβάθμιση της Τάξης καθορίζει τη διατύπωση της σύστασης/οδηγίας. Τα Επίπεδα διακρίνονται επίσης σε 3 διαβαθμίσεις (Α, Β και Γ) και αφορούν στον τύπο και τη μεθοδολογία των ερευνών από τις οποίες προέρχονται τα εκάστοτε ερευνητικά δεδομένα. Η διαβάθμιση αυτή βασίστηκε στην αντίστοιχη που έχει αναπτυχθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (European Society of Cardiology, Recommendations for Guidelines Production, www.escardiol.org/knowledge/guidelines/rules) με τροποποιήσεις που έγιναν στη συνέχεια από την ερευνητική ομάδα προκειμένου να εκφραστεί καλύτερα η φύση των δεδομένων της διατροφής που διαφέρει σε σχέση με τη φαρμακευτική ή άλλη θεραπευτική αγωγή.³²

2.2. Κόκκινο κρέας και επεξεργασμένο κρέας:

Ποια τρόφιμα περιλαμβάνονται στις ομάδες αυτές

Κατά τη διερεύνηση της σχέσης του κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με την υγεία και τα νοσήματα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν ήταν πάντα δυνατόν να προσδιοριστεί το είδος του κρέατος που εξεταζόταν στην εκάστοτε έρευνα, ενώ συχνά οι μελέτες διερευνούσαν το κρέας συνολικά, χωρίς να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ κόκκινου ή λευκού, επεξεργασμένου ή μη επεξεργασμένου κρέατος. Επιπλέον, σε κάποιες περιπτώσεις, στην ομάδα του κρέατος περιλαμβάνονταν τα αυγά και τα ψάρια, ως πηγές ζωικών πρωτεϊνών.

Γενικά, στην ομάδα του κόκκινου κρέατος περιλαμβάνονται τα κρέατα που η σάρκα τους έχει περισσότερες κόκκινες από λευκές μυϊκές ίνες και συγκεκριμένα το μοσχάρι, το χοιρινό, το αρνί και το κατσίκι. Στην κατηγορία αυτή μπορεί να συμπεριληφθεί και το κυνήγι (π.χ. αγριογούρουνο). Όσον αφορά στο επεξεργασμένο κρέας, δεν υπάρχει ομοφωνία σε σχέση με τον ορισμό του και

Πίνακας 1. Επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης επιλεγμένων διεθνών και εθνικών οργανισμών/φορέων υγείας καθώς και ευρήματα μετα-αναλύσεων (μετά το έτος 2008) για τη σχέση της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τις κακοήθεις νεοπλασίες διαφόρων εντοπίσεων

Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας					
Οργανισμοί/Χώρες	WHO (2003)	WCRF (2007)	USDA-DGAG (2010)	NHMRC, Commonwealth of Australia (2011)	Πρόσφατες μετα-αναλύσεις (2008+)
Καρδιαγγειακά νοσήματα			Κόκκινο, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά [~]		Micha et al 2010, Κρέας [°] , Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [↑] Mente et al 2009, Κρέας [°]
Στεφανιαία νόσος					Chen et al 2013
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Τόσο για το σύνολο όσο και για τα ισχαιμικά ΑΕΕ)					Kaluzza et al 2012, Κρέας [↑] , Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2			Κόκκινο, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά [↑]		Feskens et al 2013, Κρέας [↑] , Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑] Pan et al 2011, Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑] Micha et al 2010, Κρέας [↑] , Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [↑] Aune et al 2009, Κρέας [°] , Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]
Κακοήθεις νεοπλασίες					
Οισοφάγου		Κόκκινο κρέας [↑] Επεξεργασμένο κρέας [↑]			Choi et al 2013 Salehi et al 2013 Qu et al 2013, Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [°] Salehi et al 2013, Συνολικό κρέας [°] Huang et al 2013, Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [°]
Στομάχου		Επεξεργασμένο κρέας [↑] , Κρέας [~]			Song et al 2014, Κόκκινο κρέας [°] Zhu et al 2013, Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]
Πνεύμονα		Κόκκινο κρέας [↑] Επεξεργασμένο κρέας [↑]		Κόκκινο κρέας [~]	Xue et al 2014, Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑] Yang et al 2012, Συνολικό κρέας [↑] , Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [°]
Παχέος εντέρου	Επεξεργασμένο κρέας ^{↑↑}	⁴⁰ Κόκκινο κρέας ^{↑↑↑} Επεξεργασμένο κρέας ^{↑↑↑}	Κόκκινο, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά (κυρίως κόκκινο και επεξεργασμένο) ^{↑↑}	Κόκκινο κρέας (≥100–120 g/ημέρα) ^{↑↑}	Aune et al 2013 Alexander et al 2011 [‡] Chan et al 2011 [‡] Alexander et al 2010 Huxley et al 2009, Κόκκινο κρέας [↑] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]
Ωθηκών		⁸⁸ Κόκκινο κρέας [~] Επεξεργασμένο κρέας [~]			Wallin et al 2011, Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [°] Kolahdooz et al 2009, Κόκκινο κρέας [°] , Συνολικό κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]
Παγκρέατος		⁸⁹ Κόκκινο κρέας [↑] Επεξεργασμένο κρέας [↑]		Κόκκινο κρέας (30–200 g/ημέρα) [°]	Larsson et al 2012, Κόκκινο κρέας [°] , Επεξεργασμένο κρέας [↑]

(Συνεχίζεται)

Πίνακας 1. Επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης επιλεγμένων διεθνών και εθνικών οργανισμών/φορέων υγείας καθώς και ευρήματα μετα-αναλύσεων (μετά το έτος 2008) για τη σχέση της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τις κακοήθεις νεοπλασίες διαφόρων εντοπίσεων - (συνέχεια)

Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας

Οργανισμοί/Χώρες	WHO (2003)	WCRF (2007)	USDA-DGAC (2010)	NHMRC, Commonwealth of Australia (2011)	Πρόσφατες μετα-αναλύσεις (2008+)
Προστάτη		Επεξεργασμένο κρέας [†]	Κόκκινο, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά [†]	Κόκκινο κρέας (ανεξαρτήτως συχνότητας ή μερίδας κατανάλωσης) ^ο	Alexander et al 2010, Κόκκινο κρέας ^ο , Επεξεργασμένο κρέας [†]
Μαστού		⁹⁰ Κρέας [~]	Κόκκινο, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά ^ο	Κόκκινο κρέας (60–90 g/ημέρα) [~]	Alexander et al 2010, Κόκκινο κρέας [†] , Επεξεργασμένο κρέας ^ο

[†]Με πιο επιβαρυντική τη δράση του επεξεργασμένου κρέατος για τη στεφανιαία νόσο

^οΠαρατηρούνται συσχετίσεις για καρκίνο του παχέος εντέρου/ορθού και του παχέος εντέρου, αλλά όχι για καρκίνο του ορθού

ΠΟΥ: ↓↓↓:convincing evidence, πειστικές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓↓:probable evidence, αρκετά πιθανές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓:possible evidence, πιθανές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↑↑↑:convincing evidence, πειστικές ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ↑↑:probable evidence, αρκετά πιθανές ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ↑:possible evidence, πιθανές ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ο: no relationship, δεν υπάρχει συσχέτιση, ~:insufficient, ανεπαρκείς ενδείξεις

WCRF:↓↓↓: convincing evidence, πειστικές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓↓:probable evidence, αρκετά πιθανές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓:limited/suggestive evidence, περιορισμένες ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↑↑↑:convincing evidence, πειστικές ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ↑↑:probable evidence, αρκετά πιθανές ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ↑:limited/suggestive evidence, περιορισμένες ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ο: substantial effect on risk unlikely, είναι σχεδόν απίθανο να υπάρχει συσχέτιση, ~:limited/no conclusion, ανεπαρκείς ενδείξεις

USDA-DGAC: ↓↓↓:Strong (evidence), ισχυρές ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓↓:Moderate, μέτριες ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↓:Limited, περιορισμένες ενδείξεις, μείωση κινδύνου, ↑↑↑: Strong, ισχυρές ενδείξεις αύξηση κινδύνου, ↑↑: Moderate, μέτριες ενδείξεις αύξηση κινδύνου, ↑: Limited, περιορισμένες ενδείξεις, αύξηση κινδύνου, ↑↑↑: ισχυρές ενδείξεις, δεν υπάρχει συσχέτιση, ↑↑: Moderate, μέτριες ενδείξεις, δεν υπάρχει συσχέτιση, ↑: Limited, περιορισμένες ενδείξεις δεν υπάρχει συσχέτιση, ~:Expert Opinion Only, Grade Not Assignable: γνώμη ειδικών μόνο, μη διαβαθμισμένο <http://www.nutritionevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3210>

NHMRC, Commonwealth of Australia:↓↓↓:Grade A (convincing association), πειστική συσχέτιση, μείωση του κινδύνου, ↓↓:Grade B (probable association), αρκετά πιθανή συσχέτιση, μείωση του κινδύνου, ↓:Grade C (suggestive association), πιθανή συσχέτιση, μείωση του κινδύνου, ↑↑↑:Grade A (convincing association), πειστική συσχέτιση, αύξηση του κινδύνου, ↑↑:Grade B (probable association), αρκετά πιθανή συσχέτιση, αύξηση του κινδύνου, ↑: Grade C (suggestive association), πιθανή συσχέτιση, αύξηση του κινδύνου, οοο: Grade A (convincing association), πειστική, δεν υπάρχει συσχέτιση, οο: Grade B (probable association), πολύ πιθανή, δεν υπάρχει συσχέτιση, ο: Grade C (suggestive association), πιθανή, δεν υπάρχει συσχέτιση, ~: Grade D indicates that the body of evidence is weak and any recommendation must be applied with caution, ασθενή δεδομένα για ασφαλείς συστάσεις .

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις (2008 +): ↓:μείωση του κινδύνου, ↑:αύξηση του κινδύνου, ο: δεν υπάρχει συσχέτιση

ο όρος χρησιμοποιείται με αρκετές διαφοροποιήσεις στις επιδημιολογικές μελέτες. Συνήθως ως «επεξεργασμένο» ορίζεται το κρέας που έχει συντηρηθεί με τη χρήση μεθόδων όπως κάπνισμα, ωρίμανση, προσθήκη αλατιού ή/και τη χρήση συντηρητικών ουσιών (π.χ., νιτρώδες νάτριο). Στην κατηγορία του επεξεργασμένου κρέατος ανήκουν τα προϊόντα αλλαντοποίησης, όπως σαλάμι, ζαμπόν, λουκάνικα, αλλά και τα προϊόντα κρέατος που είναι προπαρασκευασμένα (φρέσκα, κατεψυγμένα ή σε κονσέρβες) και έχουν υποστεί κάποια από τις παραπάνω διαδικασίες.¹ Τα εντόσθια συγκαταλέγονται επίσης συνήθως στην κατηγορία του κρέατος αλλά γενικά υπάρχουν λίγες πληροφορίες στη βιβλιογραφία σε σχέση με αυτά.

2.3. Διαμόρφωση διατροφικών συστάσεων για τον γενικό πληθυσμό

Προκειμένου να διαμορφωθούν οι ποσοτικές και ποιοτικές συστάσεις για την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος από τον γενικό, κατά τεκμήριο υγιή, ενήλικο πληθυσμό (ηλικίας 18–65 ετών) στην Ελλάδα μελετήθηκαν και συνεκτιμήθηκαν, σύμφωνα και με τις συστάσεις διεθνών οργανισμών,^{27,28} εκτός από τα αποτελέσματα της διαβάθμισης της επιστημονικής τεκμηρίωσης, επιπλέον σημαντικές παράμετροι:

α. Οι διατροφικές συνήθειες του ελληνικού πληθυσμού στην παρούσα χρονική περίοδο και οι διαχρονικές μεταβολές τους με έμφαση στη μελέτη της κατανάλωσης κρέατος.

Πίνακας 2. Διαβάθμιση της Τάξης των Συστάσεων

Τάξη Σύστασης	Ορισμός Τάξης	Προτεινόμενη διατύπωση σύστασης
Τάξη I	Γενική ευρεία συμφωνία επιστημονικών δεδομένων ή/και μεγάλων οργανισμών (WCRF, WHO, USDA, συστάσεις Αυστραλίας κ.ά.) ότι ένα τρόφιμο ή μία ομάδα τροφίμων έχει ευεργετική (ή επιβαρυντική αντίστοιχα) δράση για την υγεία	Συνιστάται η κατανάλωση (ή ο περιορισμός αντίστοιχα) του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων
Τάξη II	Αντικρουόμενα επιστημονικά δεδομένα ή/και ασυμφωνία μεγάλων οργανισμών αναφορικά με τις επιδράσεις ενός τροφίμου ή μίας ομάδας τροφίμων στην υγεία	
Τάξη IIα	Η πλειοψηφία των επιστημονικών δεδομένων/απόψεων συγκλίνει ότι το τρόφιμο ή η ομάδα τροφίμων έχει ευεργετική (ή επιβαρυντική αντίστοιχα) δράση για την υγεία	Προτείνεται η κατανάλωση (ή ο περιορισμός αντίστοιχα) του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων
Τάξη IIβ	Η πλειοψηφία των επιστημονικών δεδομένων/απόψεων συγκλίνει ότι δεν παρατηρείται κάποια συσχέτιση του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων με την υγεία	Δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια επίδραση του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων στην υγεία, ούτως ώστε να δικαιολογεί τη σύσταση για κατανάλωση ή περιορισμό, αντίστοιχα.
Τάξη IIγ	Τα επιστημονικά δεδομένα/απόψεις δεν είναι επαρκή, ούτως ώστε να τεκμηριωθεί η σχέση του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων για την υγεία	Οποιαδήποτε σύσταση θα πρέπει να δίνεται με προσοχή
Τάξη III	Γενική ευρεία συμφωνία επιστημονικών δεδομένων ή/και μεγάλων οργανισμών (WCRF, WHO, USDA, συστάσεις Αυστραλίας, κ.ά.) ότι ένα τρόφιμο ή μία ομάδα τροφίμων δεν έχει κάποια επίδραση στην υγεία	Δεν παρατηρείται κάποια επίδραση του τροφίμου ή της ομάδας τροφίμων στην υγεία, ούτως ώστε να δικαιολογεί τη σύσταση για κατανάλωση ή περιορισμό αντίστοιχα
<i>Διαβάθμιση του Επιπέδου των Συστάσεων με βάση τον τύπο των μελετών</i>		
Επίπεδο Α	Τα δεδομένα προέρχονται από ≥ 1 μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών ή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ή/και ≥ 1 πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	
Επίπεδο Β	Τα δεδομένα προέρχονται από ≥ 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή ≥ 2 προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες ή ≥ 5 επιδημιολογικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή ≥ 5 μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	
Επίπεδο Γ	Συμφωνία των ειδικών ή/και δεδομένα από μη πειραματικές επιδημιολογικές μελέτες (συγχρονικές και ασθενών-μαρτύρων).	

β. Η θέση της συγκεκριμένης ομάδας τροφίμων στις προτιμήσεις και τη διατροφική παράδοση των Ελλήνων διαχρονικά καθώς και η διαθεσιμότητά της στην Ελλάδα.

γ. Η διασφάλιση της υιοθέτησης του συνολικού διατροφικού προτύπου της ελληνικής παραδοσιακής διατροφής, που αποτελεί ένα από τα γνωστότερα διατροφικά πρότυπα για τα οφέλη του στην υγεία.^{33,34}

δ. Οι διατροφικές οδηγίες για τους ενήλικες στην Ελλάδα που εκδόθηκαν το 1999 από το Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας (ΑΕΕΣΥ) του Υπουργείου Υγείας.³⁵

ε. Οι σχετικές διατροφικές συστάσεις αναγνωρισμένων διεθνών οργανισμών υγείας καθώς και σχετικών τμημάτων Πανεπιστημίων, Ιδρυμάτων και Φορέων διεθνούς κύρους καθώς και οι πλέον πρόσφατες διατροφικές συστάσεις ευρωπαϊκών και άλλων χωρών με παράδοση στη διαμόρφωση διατροφικών συ-

στάσεων σε επίπεδο πληθυσμού (όπως, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία).

στ. Οι συστάσεις σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών και συγκεκριμένα, οι Διατροφικές ή Διαιτητικές Τιμές Αναφοράς (Dietary Reference Values, DRV). Οι τιμές αυτές αναφέρονται στην πρόσληψη ενός θρεπτικού συστατικού με στόχο να αποφευχθεί η ανεπάρκεια ή η υπερκατανάλωσή του, να καλυφθούν οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού για τη διατήρηση και την αύξηση καθώς και για να προληφθούν χρόνια νοσήματα.^{36,37} Στην περίπτωση του κρέατος, δύο από τα κρίσιμα μικρο-θρεπτικά συστατικά είναι ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος.

ζ. Η ενδεχόμενη επιβάρυνση του περιβάλλοντος από τις συστάσεις για τη συχνότητα και την ποσότητα κατανάλωσης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος από τον πληθυσμό.

Επιπλέον, συνεκτιμήθηκαν το κόστος αγοράς των τροφίμων και η ανάγκη ενίσχυσης της τοπικής αγοράς.

Οι τελικές διατροφικές συστάσεις διαμορφώθηκαν, μετά την εκτίμηση όλων των παραπάνω παραμέτρων, από τη συνεργασία Επιτροπής διακεκριμένων επιστημόνων που συγκροτήθηκε ειδικά για τον σκοπό αυτόν και της ερευνητικής ομάδας ανάπτυξης του έργου «Δημιουργία και ευρεία διάχυση Γενικού και Ειδικών Εθνικών Διατροφικών Οδηγών-ΕΥ ΔΙΑ...ΤΡΟΦΗΝ». Το έργο πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2011–2014 και συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο και από εθνικούς πόρους με φορέα λειτουργίας το Υπουργείο Υγείας.

3. Αποτελέσματα

3.1. Πρόσληψη κόκκινου κρέατος και καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα υπάρχοντα δεδομένα από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς υγείας που έχουν διεξάγει διαβάθμιση της επιστημονικής τεκμηρίωσης για την εν λόγω σχέση, δεν δείχνουν κάποια συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και της επίπτωσης από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα από μετα-αναλύσεις που δημοσιεύθηκαν κατά το διάστημα 2008–2014 βρίσκουν επιβαρυντικές συσχετίσεις μόνο σε σχέση με τα ΑΕΕ, και κυρίως τα ισχαιμικά.^{4,5,30} Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα στοιχεία αυτά.^{2–26}

Συγκεκριμένα, αναφορικά με την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και την πρόσληψη κόκκινου κρέατος, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης που βασίστηκε μόνο σε προοπτικές μελέτες, για κάθε αύξηση της πρόσληψης κατά 100 g ημερησίως, βρέθηκε μείωση του κινδύνου κατά 8% (95% ΔΕ: 0,74–1,15), που όμως ήταν μη στατιστικά σημαντική.⁵ Αντίθετα, όσον αφορά στα ΑΕΕ, η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος συσχετίστηκε με 9% (95% ΔΕ: 1,01–1,18) μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ συνολικά και με 13% (95% ΔΕ: 1,01–1,25) μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών ΑΕΕ, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις για τα αιμορραγικά

ΑΕΕ.² Επιπλέον, ο κίνδυνος ΑΕΕ αυξήθηκε κατά 13% για κάθε 100 g αύξηση στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος.² Παρόμοια ευρήματα παρουσίασε και δεύτερη μετα-ανάλυση.³

Με βάση τα παραπάνω, η διαβάθμιση της επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε, προς το παρόν, ως μη επαρκής (Τάξη IIγ) για τη διαμόρφωση ασφαλών συστάσεων, ενώ τα ευρήματα προέρχονται από περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις προοπτικών ερευνών (Επίπεδο Α) (πίν. 3).

3.2. Πρόσληψη κόκκινου κρέατος και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η επιβαρυντική επίδραση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αξιολογείται ως ενδεικτική από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς υγείας που έχουν διεξάγει διαβάθμιση της επιστημονικής τεκμηρίωσης της συγκεκριμένης σχέσης, ενώ τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα μετα-ανάλυσεων ενισχύουν την τεκμηρίωση της επιβαρυντικής αυτής σχέσης.^{5–8,30} Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία αυτά.

Συγκεκριμένα, η ανά 100 g/ημέρα κατανάλωση κόκκινου κρέατος, συσχετίστηκε με 13% μεγαλύτερο κίνδυνο (95% ΔΕ: 1,03–1,23) ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη,⁷ ενώ η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη πρόσληψη κόκκινου κρέατος βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο κατά 21% (95% ΔΕ: 1,07–1,38).⁶ Τρίτη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε μερίδα ημερήσιας κατανάλωσης κόκκινου κρέατος ο κίνδυνος αυξήθηκε κατά 16% χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά (ΣΚ: 1,16, 95% ΔΕ: 0,92–1,46).⁵ Επιπρόσθετα, η ανά 100 g την ημέρα πρόσληψη μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο κατά 19% (95% ΔΕ: 1,04–1,37).⁸

Με βάση τα παραπάνω, η διαβάθμιση της επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε ως επαρκής για την εξαγωγή συστάσεων (Τάξη IIα, Επίπεδο Α), δεδομένου ότι η πλειοψηφία των επιστημονικών δεδομένων συγκλίνει ότι το κόκκινο κρέας δρα επιβαρυντικά στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Πίνακας 3. Πίνακας αποτελεσμάτων διαβάθμισης των ερευνητικών υποθέσεων ότι «Η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία» και «Η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία»

Ερευνητικές υποθέσεις		Τάξη	Επίπεδο
Η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία	Καρδιαγγειακά νοσήματα	IIγ	A
	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	IIα	A
	Κακοήθειες νεοπλασίες [‡]	I	A
Η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία	Καρδιαγγειακά νοσήματα	I*	A
	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	I	A
	Κακοήθειες νεοπλασίες [‡]	I	A

[‡]Τάξη I: για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Τάξη I: Γενική ευρεία συμφωνία επιστημονικών δεδομένων ή/και μεγάλων οργανισμών (WCRF, WHO, USDA, συστάσεις Αυστραλίας, κ.α.) ότι ένα τρόφιμο ή ομάδα τροφίμων έχει ευεργετική (ή επιβαρυντική αντίστοιχα) δράση για την υγεία

Τάξη IIα: Η πλειοψηφία των επιστημονικών δεδομένων/απόψεων συγκλίνει ότι το τρόφιμο ή η ομάδα τροφίμων έχει ευεργετική (ή επιβαρυντική αντίστοιχα) δράση για την υγεία

Τάξη IIγ: Τα επιστημονικά δεδομένα/απόψεις δεν είναι επαρκή ούτως ώστε να τεκμηριωθεί η σχέση του τροφίμου ή ομάδας τροφίμων για την υγεία

Επίπεδο A: Τα δεδομένα προέρχονται από ≥ 1 μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών ή τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών ή/και ≥ 1 πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές

και τα δεδομένα προέρχονται από ≥ 1 μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών (πίν. 3).

3.3. Πρόσληψη κόκκινου κρέατος και κακοήθειες νεοπλασίες

3.3.1. Παχύ έντερο. Η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και η συσχέτιση αυτή αξιολογείται ως ισχυρή ή αρκετά πιθανή από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς υγείας που έχουν διεξάγει διαβάθμιση του επιπέδου της επιστημονικής τεκμηρίωσης.^{30,40,41} Οι νεότερες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη σχέση και ενισχύουν το επίπεδο της τεκμηρίωσής της (πίν. 1).^{9–26}

Ειδικότερα, η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει συσχετισθεί με κατά 12% και κατά 22% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου,^{9,12,14} σε διαφορετικές μετα-αναλύσεις, ενώ η ανά 100 g αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης με μεγαλύτερο κίνδυνο κατά 14% (95% ΔΕ: 1,04–1,24) και 20% (95% ΔΕ: 1,06–1,36).^{11,12} Για τον λόγο αυτόν το επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε ως υψηλό

για τη σύνταξη συστάσεων (Τάξη I, Επίπεδο A) (πίν. 3).

3.3.2. Άλλες εντοπίσεις. Αναφορικά με τις υπόλοιπες εντοπίσεις καρκίνου και την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, οι διαβαθμίσεις της επιστημονικής τεκμηρίωσης των διεθνών και εθνικών οργανισμών/φορέων υγείας δεν βρήκαν ισχυρές ή πιθανές συσχετίσεις παρά μόνο ενδεικτικά επιβαρυντικά στοιχεία για τον καρκίνο του οισοφάγου, του παγκρέατος και του πνεύμονα.^{41,42} Ευρήματα από μετα-αναλύσεις που διενεργήθηκαν μετά το 2008 έδειξαν ότι η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του οισοφάγου και του μαστού.^{18,26} Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν είναι επαρκή για να τεκμηριωθούν σε υψηλό ή αρκετά υψηλό βαθμό οι παραπάνω αναφερόμενες συσχετίσεις και να διατυπωθούν συστάσεις.

3.4. Δεδομένα από εργασίες που διενεργήθηκαν στον ελληνικό πληθυσμό για τη μελέτη της επίδρασης του κόκκινου κρέατος στην υγεία

Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε στον ελληνικό πληθυσμό για τη μελέτη της συσχέτισης αυτής (μελέτη CARDIO 2000) σε

δείγμα 848 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και 1.078 μαρτύρων από τον γενικό πληθυσμό, η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με 52% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (95% ΔΕ: 1,47–1,58). Επιπλέον, άτομα που καταναλώναν περισσότερες από 8 μερίδες κόκκινου κρέατος είχαν 4,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ($P < 0,001$).³⁸ Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη MEDIS, μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, για κάθε 5% αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνων από κρέας και προϊόντα κρέατος, παρατηρήθηκε 34% μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (95% ΔΕ: 1,02–1,76).³⁹

3.5. Πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και η συσχέτιση αυτή αξιολογείται ως πολύ πιθανή από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς που έχουν διεξάγει διαβάθμιση του επιπέδου της επιστημονικής τεκμηρίωσης. Οι νεότερες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη σχέση και ενισχύουν περαιτέρω το επίπεδο της τεκμηρίωσής της^{2,3,5,30} (πίν. 1).

Συγκεκριμένα, αύξηση της πρόσληψης επεξεργασμένου κρέατος κατά μία μερίδα 50 g την ημέρα, έχει συσχετισθεί με 44% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (95% ΔΕ: 1,07–1,95).⁵ Επιπρόσθετα, αύξηση της πρόσληψης επεξεργασμένου κρέατος κατά μία μερίδα συσχετίστηκε με 13% μεγαλύτερο κίνδυνο (95% ΔΕ: 1,03–1,24) εμφάνισης ΑΕΕ συνολικά, αλλά και 15% μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικών ΑΕΕ ειδικότερα (ΣΚ: 1,15, 95% ΔΕ: 1,06–1,24), ενώ δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις για τα αιμορραγικά ΑΕΕ.³ Αποτελέσματα δεύτερης μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκε με 14% μεγαλύτερο κίνδυνο (95% ΔΕ: 1,05–1,25) εμφάνισης ΑΕΕ όλων των τύπων και 19% μεγαλύτερο κίνδυνο (95% ΔΕ: 1,08–1,31) εμφάνισης ισχαιμικών ΑΕΕ.²

Με βάση τα παραπάνω, το επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε ως υψηλό για τη διατύπωση συστάσεων

(Τάξη Ι, Επίπεδο Α) καθώς υπάρχει ευρεία συμφωνία των επιστημονικών δεδομένων ότι η αύξηση της πρόσληψης επεξεργασμένου κρέατος αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ΑΕΕ και τα στοιχεία προκύπτουν από περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις προοπτικών ερευνών (πίν. 3).

3.6. Πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και η συσχέτιση αυτή αξιολογείται ως πολύ πιθανή από τους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς/φορείς υγείας που έχουν διεξάγει διαβάθμιση του επιπέδου της επιστημονικής τεκμηρίωσης, ενώ οι νεότερες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση αυτή,^{5–8,30} Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τρεις πρόσφατες μετα-αναλύσεις, η πρόσληψη 50 g επεξεργασμένου κρέατος την ημέρα, συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 κατά 19%, κατά 32% και κατά 51%.^{7,8,5} Τέλος, η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκε με 41% μεγαλύτερο κίνδυνο για τη συγκεκριμένη νόσο (95% ΔΕ: 1,25–1,60).⁶

Με βάση τα παραπάνω το επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε ως υψηλό (Τάξη Ι, Επίπεδο Α) (πίν. 3).

3.7. Πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος και κακοήθεις νεοπλασίες

3.7.1. Παχύ έντερο. Η πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και η συσχέτιση αυτή αξιολογείται ως πειστική ή αρκετά πιθανή από τους διεθνείς και οργανισμούς/φορείς υγείας που έχουν διεξάγει διαβάθμιση του επιπέδου της επιστημονικής τεκμηρίωσης. Οι νεότερες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση αυτή και ενισχύουν το επίπεδο της τεκμηρίωσής της.^{9–13,30,31,40} (πίν. 1). Πιο συγκεκριμένα, η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 16%, 17% και 19%, όπως και η ανά

50 g αύξηση της πρόσληψης την ημέρα κατά 18%, και 45%.¹⁷ Τέλος, η ανά 30 g αύξηση την ημέρα συσχετίστηκε επίσης με 10% (95% ΔΕ: 1,05–1,15) μεγαλύτερο κίνδυνο.¹⁰

Με βάση τα παραπάνω, το επίπεδο επιστημονικής τεκμηρίωσης της εν λόγω συσχέτισης αξιολογήθηκε ως υψηλό (Τάξη Ι, Επίπεδο Α) καθώς υπάρχει ευρεία συμφωνία των επιστημονικών δεδομένων ότι η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου και τα στοιχεία προκύπτουν από περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις προοπτικών ερευνών (πίν. 3).

3.8. Θνησιμότητα από κάθε αιτία

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη της σχέσης κατανάλωσης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με τη μακροβιότητα, την ειδική θνησιμότητα και τη θνησιμότητα από κάθε αιτία.^{43–45} Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατων μετα-αναλύσεων προοπτικών ερευνών, η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτία, της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και της θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες.^{43,45} Ωστόσο, τα ευρήματα που αφορούν στην ειδική θνησιμότητα δεν επαληθεύονται σε όλες τις μετα-αναλύσεις.⁴³

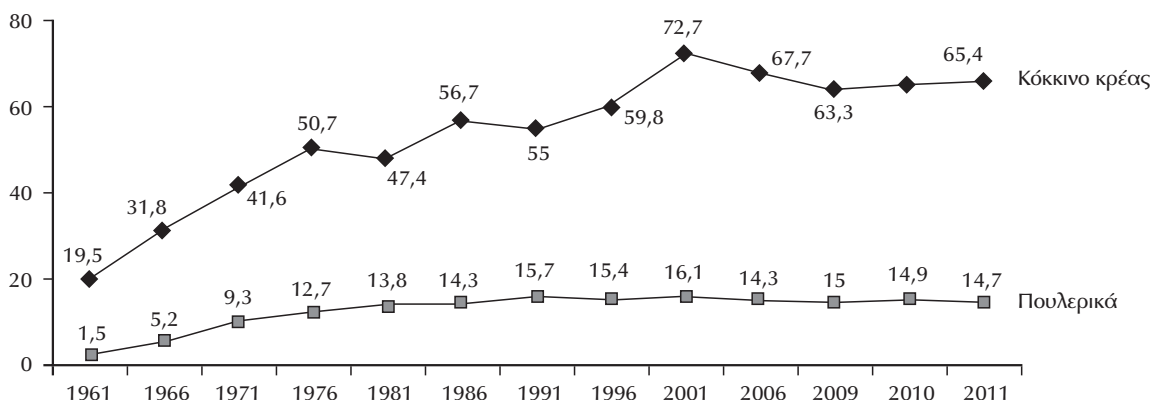
Η επίδραση του υψηλής πρόσληψης επεξεργασμένου κρέατος στη γενική και ειδική θνησιμότητα φαίνεται να είναι πιο επιβαρυντική από αυτή

του κόκκινου κρέατος. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η υψηλότερη σε σχέση με τη χαμηλότερη κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκε με 21% (95% ΔΕ: 1,16–1,27) μεγαλύτερη θνησιμότητα από κάθε αιτία, 17% (95% ΔΕ: 1,02–1,33) μεγαλύτερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και 13% μεγαλύτερη θνησιμότητα από κακοήθεις νεοπλασίες (95% ΔΕ: 1,09–1,17).⁴⁵

3.9. Κατανάλωση κόκκινου κρέατος στον ελληνικό πληθυσμό και διαχρονικές τάσεις

Η παροχή κόκκινου κρέατος έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία από τα Φύλλα Ισοζυγίου Τροφίμων του FAO (<http://faostat.fao.org/site/354/default.aspx>, accessed on 05/02/14) η παροχή κρέατος (μοσχαρίσιο, χοιρινό, κασικίσιο και πρόβειο κρέας) πλην των πουλερικών, το έτος 2011 υπολογίζεται σε 65,9 κιλά/άτομο/έτος. Διαχρονικά, από το 1961 μέχρι το 2011 φαίνεται ότι η παροχή κρέατος (όλα τα είδη πλην των πουλερικών) έχει αυξηθεί στην Ελλάδα (σχήμα 1). Πρέπει να σημειωθεί ότι η παροχή κρέατος αφορά στο κρέας που προορίζεται για κατανάλωση από το σύνολο του πληθυσμού της Ελλάδας, σε καθορισμένες χρονικές περιόδους, και εκφράζεται σε κατά κεφαλήν παροχή κρέατος (σε κιλά/άτομο/έτος).

Στοιχεία για τη διαθεσιμότητα του κρέατος, με βάση τις έρευνες οικογενειακών προϋπολογισμών που διεξήχθησαν σε αντιπροσωπευτικό δείγμα των ελληνικών νοικοκυριών, δείχνουν ότι το



Σχήμα 1. Διαχρονική μεταβολή της παροχής κόκκινου κρέατος και πουλερικών (κιλά/άτομο/έτος) στην Ελλάδα κατά το χρονικό διάστημα 1961–2011

Πηγή στοιχείων: FAO-FAOSTAT, 2015, <http://faostat.fao.org/site/354/default.aspx>.

έτος 2004 η μέση διαθεσιμότητα κρέατος (κόκκινο κρέας, πουλερικά, εντόσθια και άλλα προϊόντα κρέατος) στην Ελλάδα υπολογίστηκε σε 159 g/άτομο/ημέρα. (<http://www.nut.uoa.gr/dafnesoftweb/> accessed on 3/12/12). Τα στοιχεία αυτά αναφέρονται στο σύνολο του κρέατος που είναι διαθέσιμο για κατανάλωση από τα μέλη ενός νοικοκυριού και προέρχεται από την αγορά, την ίδια παραγωγή και την ανταλλαγή σε είδος.

Τα στοιχεία αναφορικά με την ατομική πρόσληψη κρέατος που αφορούν στο χρονικό διάστημα 1994–1999, σε δείγμα 20.882 ατόμων, ηλικίας 25–86 ετών, από όλη την Ελλάδα, έδειξαν ότι η μέση κατανάλωση ήταν 106 g/ημέρα στους άνδρες και 98 g/ημέρα στις γυναίκες. Για τις παραπάνω τιμές έχει γίνει αναγωγή στην ίδια ενεργειακή πρόσληψη, ενώ η καταγραφή των δεδομένων έγινε με τη χρήση προτυπωμένου ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.⁴⁶ Σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ που έλαβε χώρα το χρονικό διάστημα 2001–2002 σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 3.042 ατόμων, ηλικίας 18–76 ετών, από την περιοχή της Αττικής, με τη χρήση ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, η κατανάλωση κρέατος ήταν κατά μέσον όρο 4,8 μικρομερίδες την εβδομάδα στους άνδρες και 4 στις γυναίκες, μεγαλύτερη από την προτεινόμενη με βάση τις διατροφικές οδηγίες του 1999 (1 μικρομερίδα την εβδομάδα).^{35,47}

3.10. Ποσοτικές και ποιοτικές συστάσεις

Μετά την αξιολόγηση και μελέτη όλων των σχετικών παραμέτρων, όπως αυτές παρουσιάζονται στη μεθοδολογία, οι ποσοτικές και ποιοτικές συστάσεις για την πρόσληψη του κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος διαμορφώθηκαν ως εξής:

Συνιστάται η κατανάλωση μέχρι μίας μερίδας άπαχου κόκκινου κρέατος την εβδομάδα. Η μερίδα υπολογίζεται στα 120–150 g μαγειρεμένου κόκκινου κρέατος, που ισοδυναμεί με μία μπριζόλα ή ένα μπιφτέκι στο μέγεθος μίας «παλάμης» ή «γροθιάς». Η ποιοτική διαφοροποίηση στην περίπτωση του κόκκινου κρέατος αφορά στην επιλογή άπαχου κόκκινου κρέατος, αλλά και στην απομάκρυνση του ορατού λίπους. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αποφυγή του επεξεργασμένου κρέατος, για

το οποίο δίνεται η σύσταση η κατανάλωσή του να μην ξεπερνά τα 20–30 g την εβδομάδα. Επιπλέον, τα άτομα παροτρύνονται να επιλέγουν το λευκό κρέας αντί του κόκκινου. Επίσης, οδηγίες δίνονται για τον τρόπο μαγειρέματος του κρέατος με ιδιαίτερη μνεία στην αποφυγή του ψησίματός του σε υψηλές θερμοκρασίες και ιδιαίτερα στη σχάρα.

Αναλυτικότερα, οι συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό, σε απλή γλώσσα, βρίσκονται στο διαδικτυο στην ιστοσελίδα του προγράμματος ΕΥ... ΔΙΑΤΡΟΦΗΝ www.diatrofikoiodigoi.gr.

4. Συζήτηση

Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης των επιστημονικών δεδομένων για τη σχέση της πρόσληψης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με την υγεία διαφοροποιήθηκε μεταξύ των δύο τύπων κρέατος. Έτσι, όσον αφορά στο κόκκινο κρέας, υπήρξε επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση ότι η υψηλότερη πρόσληψη σε σχέση με τη χαμηλότερη αυξάνει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου (ευρεία συμφωνία δεδομένων) και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (πλειοψηφία των δεδομένων), ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει τον κίνδυνο των ΑΕΕ, ιδιαίτερα των ισχαιμικών.^{2–14}

Όσον αφορά στο επεξεργασμένο κρέας, φαίνεται ότι η επίδρασή του είναι περισσότερο επιβλαβερή για την υγεία σε σχέση με το κόκκινο μη επεξεργασμένο, καθώς υπάρχει ευρεία συμφωνία δεδομένων ότι αυξάνει τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου, των ΑΕΕ, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και του καρκίνου του παχέος εντέρου.^{2–14} Ο βαθμός της θετικής συσχέτισης με τα νοσήματα αυτά φαίνεται να είναι πιο ισχυρός ενώ οι ποσοότητες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μικρότερες σε σχέση με του κόκκινου κρέατος.

Οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί που πιθανόν να ευθύνονται για τις εν λόγω συσχετίσεις είναι αρκετοί και συνοψίζονται στο σχήμα 2. Συγκεκριμένα, οι δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος αποδίδονται κυρίως στην περιεκτικότητά του σε:

– *Κορεσμένα λιπαρά οξέα*: Μελέτες τεκμηριώνουν ότι η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων από πολυακόρεστα σχετίζεται με ευεργετικές επιδράσεις για το καρδιαγγειακό σύ-

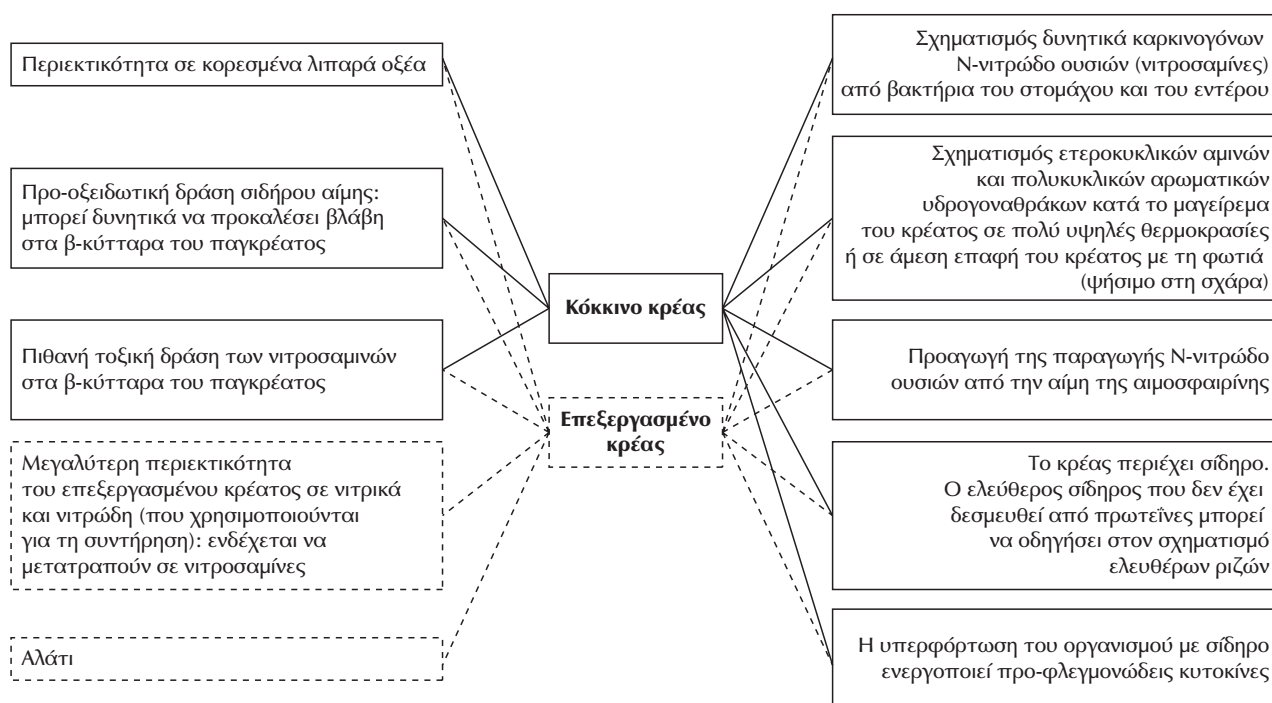
στημα.^{30,48-52} Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι η περιεκτικότητα του κόκκινου και του επεξεργασμένου κρέατος σε κορεσμένα λιπαρά οξέα ανά 100 g είναι παρόμοια.⁵³ Επίσης, σε σχέση με την επίδραση των κορεσμένων λιπαρών οξέων του κρέατος στην ολική χοληστερόλη του αίματος, το κόκκινο κρέας περιέχει κυρίως το παλμιτικό (C16:0) και στεαρικό οξύ (C18:0) και σε μικρότερη ποσότητα το μυριστικό και λαυρικό. Από αυτά, το παλμιτικό οξύ φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την ολική χοληστερόλη ενώ το μυριστικό και το λαυρικό την επηρεάζουν δυσμενώς.⁴

– *Αίμη και σίδηρος*: Ο σίδηρος αποτελεί ισχυρό προ-οξειδωτικό, που σχετίζεται με αύξηση του οξειδωτικού στρες.⁵⁷ Μεταξύ άλλων, το αυξημένο οξειδωτικό στρες σχετίζεται με καταστροφή των ιστών, και ιδιαίτερα των β-κυττάρων του παγκρέατος, ενώ ενδέχεται να προκαλέσει και χρόνια φλεγμονή. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω της αίμης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι υποθέσεις που έχουν διατυπωθεί αφορούν στην καταλυτική επίδραση του σιδήρου της αίμης στον σχηματισμό N-νιτρώδο ουσιών, καθώς και παραγωγών οξειδωσης των λιπιδίων.⁵⁷

Για το επεξεργασμένο κρέας, έχουν ενοχοποιηθεί επιπλέον:

– *Δυνητικά καρκινογόνες N-νιτρώδο ουσίες (νιτροσαμίνες)*: Το επεξεργασμένο κρέας μπορεί να περιέχει σημαντικές ποσότητες από νιτρώδη (nitrites) που χρησιμοποιούνται για τη συντήρησή του. Τα νιτρώδη μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα προϊόντα της αποδόμησης των αμινοξέων και να σχηματίσουν νιτροσαμίνες. Οι νιτροσαμίνες μπορεί να σχηματισθούν και μέσα στο κρέας κατά την επεξεργασία του ή και μέσα στο σώμα (π.χ. στο στομάχι) από νιτρώδη ή νιτρικά (nitrate) που προσλαμβάνονται με την τροφή. Οι νιτροσαμίνες έχουν συσχετισθεί με την καρκινογένεση, με επιβαρυντικές επιδράσεις στα β-κύτταρα του παγκρέατος καθώς και με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκλήρωση, υπέρταση και ινσουλινοαντίσταση που μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση του επεξεργασμένου κρέατος με τα καρδιαγγειακά και τον σακχαρώδη διαβήτη.^{55,56}

– *Αλάτι*:^{1,5,7,8} Το αλάτι αποτελεί σημαντικό παράγοντα που ερμηνεύει την επιβαρυντική δράση του επεξεργασμένου κρέατος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, κυρίως μέσω της θετικής



Σχήμα 2. Πιθανοί υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί δράσης του κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος στην υγεία

συσχέτισής του με την υπέρταση. Το επεξεργασμένο κρέας περιέχει περίπου 400% περισσότερο νάτριο ανά γραμμάριο, σε σχέση με το μη επεξεργασμένο κρέας.⁵³ Το αλάτι μπορεί να εμπλέκεται και στην αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 καθώς αρκετοί υποστηρίζουν ότι η δυσλειτουργία των μικρών αγγείων που προκαλεί μέσω της υπέρτασης σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και στη συνέχεια με τον ΣΔ.⁷

Τεκμηριώνοντας επιστημονικά την επιβαρυντική επίδραση της κατανάλωσης του κόκκινου κρέατος, και ιδιαίτερα του επεξεργασμένου, στην υγεία, είναι δυνατόν να υποστηριχθεί η σύσταση του περιορισμού της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και η αποφυγή του επεξεργασμένου. Το κόκκινο κρέας αποτελεί πηγή πολύτιμων μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών απαραίτητων για την υγεία του οργανισμού, και κυρίως πρωτεϊνών (περίπου 20–24 g πρωτεΐνης/100 g ωμού και 27–35 g/100 g μαγειρεμένου κρέατος) υψηλής βιολογικής αξίας (δεδομένου ότι περιέχουν όλα τα απαραίτητα αμινοξέα στην κατάλληλη αναλογία), καθώς και βιοδιαθέσιμο αιμικό σίδηρο.⁵⁴ Σημαντική είναι και η συνεισφορά του στην αίσθηση του κορεσμού. Το άπαχο κόκκινο κρέας μπορεί να αποτελέσει συστατικό μίας υγιεινής ισορροπημένης διατροφής εφόσον καταναλώνεται σε μικρές ποσότητες, όπως φαίνεται και από τις συστάσεις των εθνικών και διεθνών οργανισμών/φορέων υγείας (πίνακες 4 και 5).

Ωστόσο, η πλήρης απουσία του κόκκινου κρέατος από τη διατροφή των ενηλίκων μπορεί να είναι συμβατή με καλή υγεία, καθώς αυτό μπορεί να αντικατασταθεί με ψάρια ή λευκό κρέας. Επίσης, στην περίπτωση των αυστηρά χορτοφάγων, όπου δεν καταναλώνονται γαλακτοκομικά προϊόντα και αυγά, οι ζωικές πρωτεΐνες μπορούν να αντικατασταθούν από φυτικές πρωτεΐνες, ιδανικά με συνδυασμό ποικιλίας δημητριακών και οσπρίων. Διατροφικές ελλείψεις και ανεπάρκειες μπορεί να σημειωθούν στην τελευταία περίπτωση όσον αφορά στον σίδηρο στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, το ασβέστιο, τη βιταμίνη B₁₂, τα απαραίτητα ω-3 λιπαρά οξέα και πιθανώς τον ψευδάργυρο.⁵⁸

Για τον καθορισμό της συχνότητας και ποσότητας κατανάλωσης, ελήφθη επιπλέον υπόψη ότι η κατανάλωση κρέατος στην Ελλάδα έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια και ότι χρειάζεται η τάση αυτή, όσο το δυνατόν, να ανακοπεί. Ακόμα σημαντική παράμετρο αποτέλεσε το γεγονός ότι στο διατροφικό πρότυπο της παραδοσιακής ελληνικής διατροφής η κατανάλωση κόκκινου κρέατος ήταν μικρή έως σπάνια (περίπου μία φορά την εβδομάδα).^{59–61} Μελετώντας τις πρόσφατες διατροφικές οδηγίες των διεθνών και εθνικών οργανισμών/φορέων και χωρών βρέθηκε ότι η μικρότερη συνιστώμενη πρόσληψη μαγειρεμένου κόκκινου κρέατος είναι τα 60 g την εβδομάδα, σύμφωνα με τις ελληνικές συστάσεις του 1999, ενώ άλλοι προτείνουν την κατανάλωση λιγότε-

Πίνακας 4. Διατροφικές συστάσεις διεθνών οργανισμών/φορέων υγείας για υγιείς ενήλικες σχετικά με την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος

Οργανισμός/Φορέας	Συστάσεις (αριθμός μεριδίων)
WHO 2012 ⁹¹	Κρέας, αυγά, πουλερικά, όσπρια & ξηροί καρποί: 160 g την ημέρα – Προτίμηση στο άπαχο κρέας
WHO 2000 ⁹²	Αντικαταστήστε το κρέας με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά με φασόλια, όσπρια, φακές, ψάρια, πουλερικά ή άπαχο κρέας – Αναφορά για αποφυγή επεξεργασμένου κρέατος
WCRF 2007 ¹	Λιγότερο από 500 g την εβδομάδα και ελάχιστη ποσότητα από αυτό να είναι επεξεργασμένο
HSPH 2011 ⁹³	Σπάνια κατανάλωση Σύσταση για αποφυγή του κόκκινου κρέατος
Ίδρυμα Μεσογειακής Διατροφής 2011 ³⁴	Κόκκινο κρέας: <2 μερίδες/εβδομάδα Επεξεργασμένο κρέας: ≤1 μερίδα/εβδομάδα
American Heart Association 2006 ⁹⁴	– Σύσταση για άπαχο κρέας και αποφυγή επεξεργασμένου (πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά και νάτριο)
European Guidelines on CVD 2012 ⁹⁵	Σύσταση για κατανάλωση άπαχου κρέατος και αποφυγή επεξεργασμένου

Πίνακας 5. Διατροφικές συστάσεις διαφόρων χωρών ανά τον κόσμο για υγιείς ενήλικες σχετικά με την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος.

Χώρα	Συστάσεις (αριθμός μεριδών)	Ορισμός Μεριδας
Ελλάδα 1999 ³⁵	Κρέας+πουλερικά+αυγά: να μην ξεπερνούν τη 1 μικρομερίδα την ημέρα ή 1 πλήρη μερίδα κάθε δεύτερη ημέρα Αναφορά για άπαχο κρέας	1 μικρομερίδα ισοδυναμεί με περίπου 60 g μαγειρεμένο κρέας
Ισπανία 2012 ⁶²	Κόκκινο κρέας: <2 μερίδες/εβδομάδα Επεξεργασμένο κρέας: ≤1 μερίδα/εβδομάδα	1 μερίδα ισοδυναμεί με: 100–125 g
Ισπανία (SENC) 2004 ⁹⁶	Κρέας (κόκκινο και λευκό) & αυγά: 3–4 μερίδες/εβδομάδα Σύσταση για περιορισμό κόκκινου-λευκού κρέατος, πουλερικών και αυγών	1 μερίδα ισοδυναμεί με: 100–125 g
Πορτογαλία 2003 ⁹⁷	Κρέας, αυγά, λευκό κρέας, ψάρια & θαλασσινά: 1,5–4,5 μερίδες την ημέρα	1 μερίδα κρέας/ψάρι ισοδυναμεί με: 25 g
Γαλλία 2012 ⁶²	Κρέας & αυγά: 1–2 φορές την εβδομάδα	1 μερίδα κρέας+αυγό ισοδυναμεί με: 100 g
Ηνωμένο Βασίλειο 2011 ⁶²	<70 g κρέατος ή/και επεξεργασμένου κρέατος/ημέρα	
Σουηδία 2012 ⁶⁰	Κρέας και αυγά: 6–7 μερίδες/εβδομάδα συμπεριλαμβανομένου και του κρέατος (π.χ. αλλαντικά) στα σάντουιτς	
Σκανδιναβικές χώρες 2011 ⁹⁸ 1) Νήσοι Φερόε & Δανία 2) Νορβηγία 3) Φινλανδία 4) Ισλανδία	(1) Περιορισμός πρόσληψης λίπους από το κρέας (2) Σύσταση για άπαχο κρέας (3), (4) δεν δίνεται σύσταση	
ΗΠΑ (USDA) 2010 ⁹⁹	<u>Άνδρες:</u> 19–30 χρ=6 ½ ουγγιές (=184 g) 31–50 χρ=6 ουγγιές (=170 g) <u>Γυναίκες</u> 19–30 χρ=5 ½ ουγγιές (=156 g) 31–50 χρ=5 ουγγιές (=142 g) ημερησίως από κρέας, πουλερικά, ψάρια και θαλασσινά (+οι ξηροί καρποί) Σύσταση για άπαχο κρέας Αντικατάσταση κρέατος με ψάρια & θαλασσινά	1 μερίδα ισοδυναμεί με: 1 ουγγιά (28,35 g)
Καναδάς 2011 ⁸⁴	<u>Άνδρες:</u> 3 μερίδες άπαχου κρέατος, πουλερικών και ψαριών την ημέρα <u>Γυναίκες:</u> 2 μερίδες άπαχου κρέατος, πουλερικών, αυγών και ψαριών την ημέρα	1 μερίδα ισοδυναμεί με: 75 g
Αυστραλία 2013 ⁶²	Άνδρες 19–50 ετών: 3 μερίδες Άνδρες 51–70 ετών: 2 ½ μερίδες Γυναίκες 19–50 ετών: 2 ½ μερίδες Γυναίκες 51–70 ετών: 2 μερίδες	1 μερίδα ισοδυναμεί με: 65 g μαγειρεμένου κόκκινου άπαχου κρέατος (περίπου 90–100 g ωμό κρέας)

ρων από 200–250 g την εβδομάδα (Ισπανία),⁶² λιγότερων από 490 g την εβδομάδα (Ηνωμένο Βασίλειο⁶³ και WCRF¹) και 163–195 g την εβδομάδα (Αυστραλία)⁶⁴ (πίνακες 4 και 5). Η σύσταση για το επεξεργασμένο κρέας παραμένει συνήθως γενική και χωρίς ποσοτικοποίηση. Οι παρούσες συστάσεις αναφέρονται στην κατανάλωση 20–30 g επεξεργασμένου κρέατος την εβδομάδα, καθώς από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η αύξηση του κινδύνου των σχετικών χρόνιων νοσημάτων παρυσιάζεται με την αύξηση στην κατανάλωση 30 g με 50 g επεξεργασμένου κρέατος.^{2,3,5–13,30,31,40}

Οι τελικές ποσοτικές συστάσεις μέσης εβδομαδιαίας κατανάλωσης 120–150 g μαγειρεμένου κόκκινου κρέατος για τους ενήλικες στην Ελλάδα είναι μεν λίγο υψηλότερες από τις ελληνικές συστάσεις του 1999, ωστόσο είναι αρκετά μικρότερες από τις ποσότητες κόκκινου κρέατος που σχετίζονται με την αύξηση των χρόνιων νοσημάτων σύμφωνα με τα ευρήματα της σύγχρονης βιβλιογραφίας και τις συστάσεις της πλειοψηφίας των εθνικών και διεθνών οργανισμών και φορέων. Επιπλέον, οι ποσοτικές αυτές συστάσεις συμβαδίζουν με τις συνιστώμενες ατομικές ανάγκες σε

επίπεδο ενέργειας και θρεπτικών συστατικών, και κυρίως πρωτεϊνών, συνολικού λίπους και συνιστώμενης αναλογίας λιπαρών οξέων (με την προϋπόθεση ότι καταναλώνεται άπαχο κρέας) όταν αυτές ελέγχθηκαν στο πλαίσιο εβδομαδιαίων διαιτολογίων με τη συχνότητα και ποσότητα (μερίδα) κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων, όπως αυτές προτείνονται από τον διατροφικό οδηγό του προγράμματος ΕΥ...ΔΙΑΤΡΟΦΗΝ.⁶⁵⁻⁷⁰

Η παρότρυνση της επιλογής λευκού κρέατος αντί κόκκινου βασίζεται στο γεγονός ότι η κατανάλωση λευκού κρέατος (στο οποίο περιλαμβάνονται κυρίως τα πουλερικά αλλά και η πάπια, το κουνέλι και το κυνήγι) δεν φαίνεται, προς το παρόν τουλάχιστον, να σχετίζεται με αύξηση της εμφάνισης κάποιου χρόνιου νοσήματος.^{1,13,31,43,71-74} Σε σχέση με το κόκκινο κρέας, το λευκό έχει μικρότερη περιεκτικότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων (περίπου 30-35%) και υψηλότερη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (περίπου 15-30%),¹ ενώ περιέχει επίσης σίδηρο. Ωστόσο, η κατανάλωση επεξεργασμένων προϊόντων λευκού κρέατος δεν συνιστάται όπως και του κόκκινου. Η σύσταση για την κατανάλωση λευκού κρέατος είναι 1-2 μερίδες την εβδομάδα (η μερίδα ισοδυναμεί με 120-150 g μαγειρεμένου κρέατος), ενώ όσο το δυνατόν λιγότερο από αυτό πρέπει να είναι επεξεργασμένο.

Πρέπει να τονιστεί ότι ο τρόπος μαγειρέματος του κρέατος επιδρά επίσης στην υγεία. Το μαγείρεμα σε υψηλή θερμοκρασία και το τηγάνισμα, ευθύνονται για την παρουσία ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων στο κρέας, ουσίες οι οποίες σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.⁷⁵ Πιο αναλυτικά, οι ετεροκυκλικές αμίνες σχηματίζονται από πυρόλυση της κρεατινίνης με συγκεκριμένα αμινοξέα. Δεδομένου ότι για τον σχηματισμό τους απαιτείται υψηλή θερμοκρασία, μόνο το τηγανητό και το ψητό κρέας στη σχάρα περιέχει σημαντικές ποσότητες, ενώ διαφορετικά είδη ετεροκυκλικών αμινών σχηματίζονται ανάλογα με το είδος του κρέατος, τη θερμοκρασία που αναπτύσσεται και το περιβάλλον (π.χ. νερό, λάδι, κρεμμύδι). Αντίθετα, οι ετεροκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες σχηματίζονται από την ατελή καύση οργανικών παραγόντων.⁷⁵ Επιπλέον, έχουν ανιχνευθεί στον

καπνό που παράγεται από την καύση διαφόρων ειδών ξυλείας, ενώ κατά το παραδοσιακό κάπνισμα μεταφέρονται στο κρέας.⁷⁶ Οι κυριότερες διατροφικές πηγές πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων είναι το μαγειρεμένο και καπνιστό κρέας και ψάρι.⁷⁵

Σημαντική για τις τελικές συστάσεις ήταν και η παράμετρος της διατήρησης βιώσιμης και περιβαλλοντικά φιλικής διατροφής. Έρευνες έχουν δείξει ότι η παραγωγή ζωικού κεφαλαίου συνεισφέρει περίπου στο 12-18% των παγκοσμίων εκπομπών αερίων του θερμοκηπίου και περίπου στο ήμισυ των συνολικών επιπτώσεων του συστήματος των τροφίμων.⁷⁷⁻⁷⁹ Η κτηνοτροφία είναι επίσης υπεύθυνη για μία σειρά άλλων περιβαλλοντικών επιπτώσεων αφού ο κτηνοτροφικός τομέας χρησιμοποιεί το 70% της γης και το 1/3 της καλλιεργήσιμης γης.⁸⁰ Ωστόσο, το διατροφικό πρότυπο της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής, αποτελεί παράδειγμα υγιεινής και παράλληλα βιώσιμης και περιβαλλοντικά φιλικής διατροφής, που συμβάλλει στη διατήρηση της βιοποικιλότητας και βιωσιμότητας των τοπικών φυτικών και ζωικών ειδών.⁸¹⁻⁸³

Η παρούσα εργασία είχε κάποιους περιορισμούς, όπως την έλλειψη πρόσφατων στοιχείων για την ατομική πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος από αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού, η οποία δεν επέτρεψε να αξιολογηθούν με ακρίβεια οι διατροφικές συνήθειες του ελληνικού πληθυσμού και οι τάσεις κατανάλωσης κρέατος.² Επιπλέον, στη χρησιμοποιηθείσα διαβάθμιση της επιστημονικής γνώσης δεν έγινε συστηματική ποιοτική αξιολόγηση όλων των ανευρεθέντων μελετών μετά το 2008. Ωστόσο, οι περισσότερες μεμονωμένες εργασίες (π.χ. προοπτικές επιδημιολογικές έρευνες) αξιολογήθηκαν ποιοτικά στο πλαίσιο των μετα-αναλύσεων στις οποίες είχαν συμπεριληφθεί, ενώ η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης της διατροφής με την υγεία συμφωνεί και με άλλους αξιόπιστους φορείς στον χώρο της διατροφής (π.χ. Γερμανική Εταιρεία Διατροφής).⁸⁴ Επίσης, δεν μελετήθηκε με διαβάθμιση η συσχέτιση της πρόσληψης κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με μία σειρά άλλων χρονίων νοσημάτων, όπως τα νοσήματα

του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια),⁸⁵ και των οστών (π.χ. η οστεοπόρωση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα),^{86,87} για τα οποία υπάρχουν δεδομένα για επιβαρυντική συσχέτιση.

Συμπερασματικά, η σύσταση της κατανάλωσης μέχρι μίας μερίδας την εβδομάδα κόκκινου κρέατος και η αποφυγή του επεξεργασμένου κρέατος από τους ενήλικες στην Ελλάδα βασίζεται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα, είναι συμβατή με τις διατροφικές συνήθειες και παραδόσεις, είναι περιβαλλοντικά φιλική και είναι δυνατόν να συμβάλει στην πρόληψη των σημαντικότερων χρονίων νοσημάτων βελτιώνοντας την υγεία του πληθυσμού.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά τα μέλη της Επιστημονικής Επιτροπής του Εθνικού Διατροφικού Οδηγού για Ενήλικες που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της Πράξης «ΕΥ Δια... Τροφήν»: Μαρία Αλεβιζάκη,¹ Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη,² Αντώνη Ζαμπέλα,³ Δημήτριο Λινό,⁴ Ιωάννη Μανιό,⁵ Αναστάσιο Μόρτογλου,⁶ Βασιλική Μπενέτου,⁷ Δημοσθένη Παναγιωτάκο,⁸ Αναστασία Πανταζοπούλου-Φωτεινά,⁹ Ευσταθία Φουσέκη¹⁰ και Θεοδώρα Ψαλτοπούλου¹¹ για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση του Έργου. Ευχαριστούμε, επίσης, τις κυρίες Άννα Κανδαράκη, Έλενα Δημητρακοπούλου, Παναγιώτα Καρνάκη και Γεωργία Φουκανέλη για τη συμβολή τους στην υλοποίηση του Έργου.

¹Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας-Θεραπευτικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

³Καθηγητής Διατροφής του Ανθρώπου, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

⁴Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

⁵Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής-Διατροφικής Αξιολόγησης, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

⁶Παθολόγος Ενδοκρινολόγος, Διευθυντής Τομέα Ενδοκρινολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

⁷Παιδίατρος, Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

⁸Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

⁹Ιατρός Δημόσιας Υγείας-Ιατρός Εργασίας, τέως Γενική Διευθύντρια Δημόσιας Υγείας Υπουργείου Υγείας

¹⁰Διευθύντρια Συμβουλευτικού Επαγγελματικού Προσανατολισμού και Εκπαιδευτικών Δραστηριοτήτων, Υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων, Πολιτισμού και Αθλητισμού

¹¹Παθολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Η πράξη «Δημιουργία και Ευρεία Διάχυση Γενικού και Ειδικών Εθνικών Διατροφικών Οδηγών-Ευ Δια... Τροφήν» υλοποιήθηκε από το Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντικής και Εργασιακής Ιατρικής, Prolepsis. Ανήκει στο Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Ανάπτυξη ανθρωπίνου δυναμικού» 2007-2013 και συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο (ΕΚΤ) και από Εθνικούς Πόρους.

Βιβλιογραφία

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007
- Chen GC, Lv DB, Pang Z et al. Red and processed meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2013, 67:91-95
- Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012, 43:2556-2560
- Mente A, de Koning L, Shannon HS et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009, 169:659-669
- Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010, 121:2271-2283
- Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2009, 52:2277-2287
- Feskens EJ, Sluik D, van Woudenberg GJ. Meat consumption, diabetes, and its complications. *Curr Diab Rep* 2013, 13:298-306

8. Pan A, Sun Q, Bernstein AM et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:1088–1096
9. Alexander DD, Weed DL, Cushing CA et al. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20:293–307
10. Alexander DD, Miller AJ, Cushing CA et al. Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies. *Eur J Cancer Prev* 2010, 19:328–341
11. Aune D, Chan DS, Vieira AR et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control* 2013, 24:611–627
12. Chan DS, Lau R, Aune D et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011, 6:e20456
13. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009, 125:171–180
14. Xu X, Yu E, Gao X et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013, 132:437–448
15. Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH et al. Meat, fish and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev* 2013, 71:257–267
16. Qu X, Ben Q, Jiang Y. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2013, 23:762–770.e1
17. Huang W, Han Y, Xu J, et al. Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2013, 24:193–201
18. Xue XJ, Gao Q, Qiao JH et al. Red and processed meat consumption and the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of 33 published studies. *Int J Clin Exp Med* 2014, 7:1542–1553
19. Yang WS, Wong MY, Vogtman E et al. Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Ann Oncol* 2012, 23:3163–3170
20. Wallin A, Orsini N, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2011, 104:1196–1201
21. Kolahdooz F, van der Pols JC, Bain CJ et al. Australian Cancer Study (Ovarian Cancer) and the Australian Ovarian Cancer Study Group. Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:1752–1763
22. Song P, Lu M, Yin Q et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014, 140:979–992
23. Zhu H, Yang X, Zhang C et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013, 8:e70955
24. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012, 106:603–607
25. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J* 2010, 9:50 doi: 10.1186/1475-2891-9-50
26. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ et al. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010, 23:349–365
27. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization), 1998. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a joint FAO/WHO consultation. WHO technical report series n 880, WHO, Geneva
28. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on establishing Food-Based Dietary Guidelines. *EFSA Journal* 2010, 8:1460 (42 pp.) doi:10.2903/j.efsa.2010.1460
29. Food based dietary guidelines in the WHO European Region. Nutrition and Food Security Programme WHO Regional Office for Europe Copenhagen, Denmark, World Health Organization 2003
30. Dietary Guidelines Advisory Committee 2010. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2010, to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC, May 2010
31. NHMRC (National Health and Medical Research Council). A review of the evidence to address targeted questions to inform the revision of the Australian Dietary Guidelines. Canberra: Commonwealth of Australia, 2011
32. Mann JI. Evidence-based nutrition: Does it differ from evidence-based medicine? *Ann Med* 2010, 42:475–486
33. Sofi F, Macchi C, Abbate R et al. Mediterranean diet and health. *Biofactors* 2013, 39:335–342
34. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011, 14:2274–2284
35. Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Ανώτατο Ειδικό Επισημοποιημένο Συμβούλιο Υγείας. Διατροφικές Οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 1999, 16:615–625
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, (NDA), Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values. *EFSA Journal* 2010a 8:1458 (30pp)
37. IoM (Institute of Medicine). National Research Council. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. The National Academies Press, Washington, DC, 2006
38. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2008, 62:171–177

39. Pounis GD, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C et al. Long-term fish consumption is associated with lower risk of 30-day cardiovascular disease events in survivors from an acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009, 136:344–346
40. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Interim Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer*. AICR, Washington DC, 2011
41. Zhu HC, Yang X, Xu LP et al. Meat consumption is associated with esophageal cancer risk in a meat- and cancer-histological-type dependent manner. *Dig Dis Sci* 2014, 59:664–673
42. Choi Y, Song S, Song Y et al. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013, 19:1020–1029
43. Abete I, Romaguera D, Vieira AR et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* 2014, 112:762–775
44. Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014, 179:282–289
45. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F et al. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2013, 103:e31–42
46. Νάσκα Α, Ορφανός Φ, Χλόπτσιος Ι και συν. Οι διατροφικές συνήθειες των Ελλήνων. Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας (ΕΠΙΚ). *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2005, 22:259–269
47. Arvaniti F, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Dietary habits in a Greek sample of men and women: the ATTICA study. *Cent Eur J Public Health* 2006, 14:74–77
48. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:684–688
49. FAO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 2010, 91:1–166
50. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. 2012. *Cochrane Database Syst Rev* 16, 5:CD002137
51. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009, 89:1425–1432
52. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010, 7:e1000252
53. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes—an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2012, 14:515–524
54. Wyness L, Weichselbaum E, O'Connor A et al. The red meat in the diet: an update. *Nutr Bull* 2011, 36:34–77
55. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr* 2009, 90:1–10
56. Lundberg JO, Weitzberg E. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract. *Gut* 2013, 62:616–629
57. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011, 4:177–184
58. Craig WJ, Mangels AR. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2009, 109:1266–1282
59. Faulkner GP, Pourshahidi LK, Wallace JM et al. Serving size guidance for consumers: is it effective. *Proc Nutr Soc* 2012, 71:610–621
60. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE et al. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008, 138:1951–1856
61. da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B et al. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961–1965 and 2000–2003. *Public Health Nutr* 2009, 12:1676–1684
62. van Dooren C, Kramer G. *Food patterns and dietary recommendations in Spain, France and Sweden*. Gouda, Blonk Milieu Advies BV, 2012
63. Food Standards Agency. *Your guide to the eatwell plate – Helping you eat a healthier diet*. London, Food Standards Agency, 2011
64. NHMRC (National Health and Medical Research Council). *Eat for Health-Australian Dietary Guidelines*. Canberra: Commonwealth of Australia, 2013
65. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA Journal* 2013, 11:3005:112
66. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal* 2012, 10:2557, 66
67. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 2010, 8:1462:77
68. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010, 8:1461, 107
69. Institute of Medicine-IoM, United States Department of Agriculture-USDA, Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids, 2005
70. IoM (Institute of Medicine). National Research Council. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. The National Academies Press, Washington, DC, 2006
71. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1695–1706
72. Paluszkievicz P, Smolińska K, Dębińska I et al. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative

- analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2012, 36:60–67
73. Xu B, Sun J, Sun Y et al. No evidence of decreased risk of colorectal adenomas with white meat, poultry, and fish intake: a meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol* 2013, 23:215–222
74. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans*, 2010. 7th Edition. US Government Printing Office, Washington, DC, December 2010
75. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer* 2008, 60:131–144
76. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat Sci* 2010, 84:308–313
77. FAO (Food and Agriculture Organization) *Livestock's Long Shadow*. Food and Agriculture Organization, Rome, 2006
78. Audsley E, Brander M, Chatterton JC et al. How long can we go? *An assessment of Green house Gas Emissions from the UK Food System and the Score for Reducing Them by 2050*. Godalming, UK: FCRN and WWF-UK 2010
79. NEAA. *Environmental Balance: Summary*. Bilthoven: Netherlands Environmental Assessment Agency (PBL), 2009
80. Garnett T. Food sustainability: problems, perspectives and solutions. *Proc Nutr Soc* 2013, 72:29–39
81. Gussow JD. Mediterranean diets: are they environmentally responsible? *Am J Clin Nutr* 1995, 61 (Suppl 6):1383S–1389S
82. Sáez-Almendros S, Obrador B, Bach-Faig A et al. Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet. *Environ Health* 2013, 12:118
83. FAO (Food and Agriculture Organization) Burlingame B, Dernini S (eds) *Sustainable Diets and Biodiversity: Directions and Solutions for Policy, Research and Action* 2012
84. The Nutrition Report 2012. Summary. German Nutrition Society Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Godesberger Allee 18 D–53175 Bonn Germany www.dge.de
85. Jiang R, Camargo CA Jr, Varraso R et al. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1002–1008
86. Peters BS, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010, 54:179–185
87. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006, 35:169–174
88. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer* 2014. Available at http://www.dietandcancerreport.org/cup/cup_resources.php
89. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer*. 2012. Available at <http://www.dietandcancerreport.org>
90. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer* 2010
91. World Health Organization. *Promoting a healthy diet for the WHO Eastern Mediterranean Region: user-friendly guide*. Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2012
92. World Health Organization. *Country wide integrated non communicable disease intervention (CINDI) programme*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000
93. Harvard School of Public Health, Department of Nutrition, *Healthy Eating Pyramid*, 2008 and *Healthy Eating Plate* 2011
94. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006, 114:82–96
95. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, 33:1635–1701
96. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). *Guía de la alimentación saludable*. Madrid: SENC-Instituto, 2004
97. A nova RODA DOS ALIMENTOS...um guia para a escolha alimentar diária! Garra 2003
98. Jeppesen C, Bjerregaard P, Young K. *Food-based dietary guidelines in circumpolar regions Circumpolar Health Supplements*. 2011, 8
99. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Health Canada. *Eating well with Canada's Food guide*. A resource for Educators and Communicators. Ottawa: Health Canada, 2011